

Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of the Movement Disorder Society

Full Articles

P. 2

深部脳刺激による精神医学・神経精神医学的な有害事象：
過去 10 年間に発表された文献のメタアナリシス

P. 10

パーキンソン病の nonmotor fluctuation に対する
長期視床下核刺激療法の効果

Abstracts

P. 16

日本人のパーキンソン病患者にみられる睡眠障害の特性：
パーキンソン病睡眠評価尺度を用いた研究

P. 17

レボドパ療法と悪性黒色腫のリスク

P. 18

脳血管性パーキンソンニズムとパーキンソン病を対象とした
[¹²³I] FP-CIT SPECT 試験

P. 20

パーキンソン病における軽度認知障害の定義

P. 21

パーキンソン病およびパーキンソン・プラス症候群に伴う
本態性振戦の有病率

P. 22

ハンチントン病類縁疾患 2 型 (HDL-2) の神経病理学的所見

P. 24

ジストニア患者の脳皮質にみられる短期可塑性：
反復経頭蓋磁気刺激に関する研究

P. 26

深部脳刺激のアウトカムにパーキンソン病患者の年齢は影
響するか？

P. 28

レストレスレッグス症候群の病態生理

P. 29

パーキンソン病患者の意思決定能力と認知障害に関する
比較対照試験

P. 30

パーキンソン病患者の日中過眠に関するフランスの全国調査

P. 31

劣性遺伝形式をとるビックリ病 (hyperekplexia) の家系
で発見された *GLRA1* 変異

P. 32

パーキンソン病患者の嗅覚機能と嗅溝の深さに関する解析

P. 34

進行性核上性麻痺における大脳基底核のコリン作動性
およびドパミン作動性機能

P. 36

パーキンソン病患者の一親等血縁者は本態性振戦のリスク
が高い

P. 38

パーキンソン病患者の歩行タイミング制御と変動性に対す
るドパミン作動系の影響

P. 39

パーキンソン病患者の病的賭博：危険因子およびドパミン
調節異常症候群との相違点一既発表の症例報告に関する
解析

P. 40

PD と MSA-P の鑑別には拡散強調画像が最も有効：tilt
table test および MIBG 心筋シンチグラフィとの比較

Movement Disorders



Official Journal of the Movement Disorder Society

EDITORS-IN-CHIEF

Günther Deuschl, MD
Department of Neurology
Christian-Albrechts University
Schittenhelmstrasse 10
Kiel D-24105, Germany
Phone: 49-431-597-8817
Fax: 49-431-597-8818

E-mail: movementdisorders.east@neurologie.uni-kiel.de

Christopher G. Goetz, MD
Neurology, Suite 755
Rush University Medical Center
1725 W. Harrison Street
Chicago, IL 60612
Phone: 1-312-942-8010
Fax: 1-312-563-2024

E-mail: MovementDisordersJournal_West@rush.edu

BASIC SCIENCE REVIEWS
SUB-SPECIALTY EDITOR

Etienne Hirsch
Paris, France

HISTORICAL REVIEWS
SUB-SPECIALTY EDITOR

Andrew J. Lees
London, United Kingdom

CLINICAL REVIEWS
SUB-SPECIALTY EDITOR

David Burn
Newcastle upon Tyne, United Kingdom

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Richard P. Allen
Arnold, Maryland, USA

Angelo Antonini
Monza, Italy

Alim L. Benabid
Grenoble, France

Catherine Bergeron
Toronto, Ontario, Canada

Kailash Bhatia
London, United Kingdom

Bastiaan Bloem
Nijmegen, The Netherlands

Vincenzo Bonifati
Rotterdam, The Netherlands

Helen M. Bronte-Stewart
Stanford, California, USA

Marie-Françoise Chesselet
Los Angeles, California, USA

Carlo Colosimo
Rome, Italy

Nico Diederich
Luxembourg City, Luxembourg

Richard C. Dodel
Bonn, Germany

Bruno Dubois
Paris, France

Murat Emre
Istanbul, Turkey

Hubert Henry Fernandez
Gainesville, Florida, USA

Victor Fung
Westmead, Australia

Oscar Gershanik
Buenos Aires, Argentina

Nir Giladi
Tel Aviv, Israel

John Timothy Greenamyre
Atlanta, Georgia, USA

Donald Grosset
Glasgow, United Kingdom

Regina Katzenschlager
Vienna, Austria

Christine Klein
Luebeck, Germany

Jeffrey H. Kordower
Chicago, Illinois, USA

Patricia Limousin-Dowsey
London, United Kingdom

Hiroshi Matsuda
Saitama, Japan

Joel S. Perlmutter
St. Louis, Missouri, USA

Stephen G. Reich
Baltimore, Maryland, USA

Ludger Schoels
Tuebingen, Germany

Anette Schrag
London, United Kingdom

Harvey S. Singer
Baltimore, Maryland, USA

Glenn T. Stebbins
Chicago, Illinois, USA

Barbara C. Tilley
Charleston, South Carolina, USA

Yoshikazu Ugawa
Tokyo, Japan

Francesc Valldeoriola
Barcelona, Spain

Valerie Voon
Bethesda, Maryland, USA

Thomas T. Warner
London, United Kingdom

 **WILEY-BLACKWELL**

Published by Wiley-Blackwell

Blackwell Publishing was acquired by John Wiley & Sons in February 2007. Blackwell's publishing program has been merged with Wiley's global Scientific, Technical, and Medical business to form Wiley-Blackwell.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner.

This material is supported by an educational grant from Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd. for the purpose of furthering medical education in Japan.

Japanese edition 2008

ISSN 1881-901X

© Blackwell Publishing KK

Tokyo Office: Frontier Koishikawa Bldg. 4F, 1-28-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan

Telephone: 81-3-3830-1221 Fax: 81-3-5689-7276

Internet site: <http://www.blackwellpublishing.com>

e-mail: japan@asia.blackwellpublishing.com

Printed and bound in Japan by Souei Co., Ltd.

Wiley-Blackwell

Vice President, Corporate Sales, Asia-Pacific: Michael Brunke

Assistant Production Manager: Shintaro Ashika

Production Editor: Yukiko Takahashi

Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of the Movement Disorder Society

日本語版 Vol.1 No.3 January 2008

監修

水野 美邦 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 院長

編集委員 (五十音順)

梶 龍兒 徳島大学医学部神経内科 教授

近藤 智善 公立大学法人和歌山県立医科大学神経内科 教授

野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科 教授

服部 信孝 順天堂大学医学部脳神経内科 教授

山本 光利 香川県立中央病院神経内科 主任部長

深部脳刺激による精神医学・神経精神医学的な有害事象： 過去 10 年間に発表された文献のメタアナリシス

Psychiatric and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Deep Brain Stimulation: A Meta-analysis of Ten Years' Experience

*Brian S. Appleby, MD, Patrick S. Duggan, AB, Alan Regenberg, MBe, and Peter V. Rabins, MD, MPH

*Department of Psychiatry, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland

深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) は、パーキンソン病、本態性振戦、ジストニアの治療法として FDA (米国食品医薬品局) により認可されている。症例報告および症例集積研究では、有意な精神医学的副作用も報告されている。今回のメタアナリシスの目的は、DBS のリスクとベネフィットを明らかにし、精神医学領域における有用性を評価することである。1996 年 1 月 1 日～2005 年 12 月 30 日の間に発表された文献を、PubMed, EBSCO, PsycInfo のデータベースを用いて 2006 年 1 月に検索した。DBS に関するすべての論文をレビューし、有害事象を報告する論文については体系的な手法 (structured instrument) でさらに詳細に検討した。初回の検索で検出された論文は 2,667 件で、このうち 808 件がメタアナリシスの選択基準を満たした。特に運動機能を評価した研究のうち、DBS 後にある程度の改善が認められたのは 98.2%であった。報告され

た副作用の大部分は、DBS 機器または手技に関連していた (例：感染、リードの破損)。DBS によるうつ病の発生率は 2～4%、躁病は 0.9～1.7%、情動の変化は 0.1～0.2%、自殺念慮/自殺未遂は 0.3～0.7%で、自殺完遂率は 0.16～0.32%であった。結論として、DBS はパーキンソン病、ジストニア、本態性振戦に有効な治療法であり、症例報告では大うつ病と強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder; OCD) に対する有効性も示唆されている。DBS の有害事象として報告されているうつ病、認知障害、躁病、行動変化の発生率は低いが、特に視床および淡蒼球内節 (globus pallidus internus; GPi) を刺激する DBS を受けた患者で自殺率が高い。このような高い自殺率を考慮すると、DBS 手術前に、あらかじめ患者の自殺リスクをスクリーニングしておく必要がある。さらに、術後も患者の自殺行動についても慎重に監視すべきである。

Movement Disorders Vol. 22, No. 12, 2007, pp. 1722-1728

Key Word 深部脳刺激, 副作用, 神経精神医学的症候, 自殺

深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) は、電極を脳内に埋め込み、電流を流す治療法である。1997 年に FDA (米国食品医薬品局) によりパーキンソン病患者への使用が認可されてから、DBS は本態性振戦、ジストニア、群発性頭痛、慢性疼痛の治療に用いられてきた¹⁻⁴。DBS の正確な作用機序は不明であるが、電場によって脳に「可逆性変化」が誘導されて効果を発揮すると考えられている。電極の埋め込みによって破壊される組織量はごくわずかであり、いわゆる「微小梗塞 (microinfarct)」を引き

起こすにすぎない。したがって、DBS は可逆的かつ術後の調節が可能であるという点において、従来の破壊術 (lesion-producing surgery) よりも優れている。

DBS の使用経験が増え、症例集積研究や症例報告で躁および抑うつ症状の誘発が報告されるにつれ⁵⁻¹⁰、DBS の精神医学的な影響が次第に注目されるようになった。例えば、ある患者では脳刺激を on にした数秒後に重度の抑うつ症状が現れ、off に切り替えた数分後に正常に戻ったことが報告されている¹¹。このような精度の高い気分

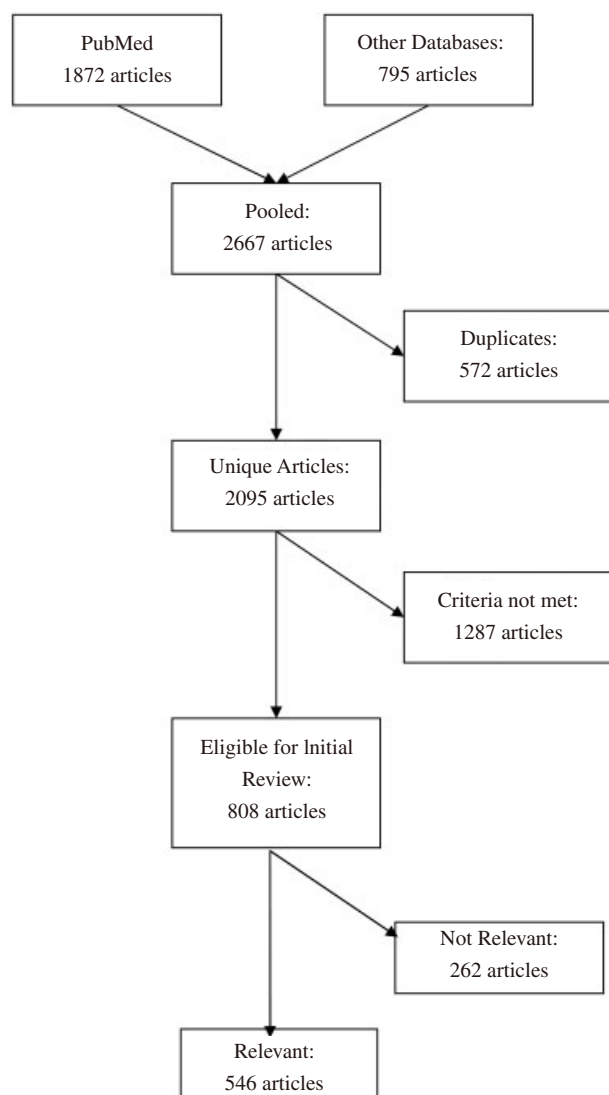


FIG. 1. Summary of literature search and review procedure.

変調作用を利用すれば、感情状態に関与する神経ネットワークの局在部位を特定でき、また、感情障害の治療にもDBSを活用できる可能性がある。こうした治療法としての可能性に注目し、Maybergらは治療抵抗性のうつ病患者を対象にDBSの有用性を検討し、6例中4例で良好な結果が得られたことを報告している¹²。これに加え、DBSは不安および治療抵抗性の強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder; OCD) を緩和することも明らかにされている¹⁴。現在、様々な精神障害においてDBSの有用性が検討されている。

一方、パーキンソン病患者では、DBS後に運動能力が完全に回復したにもかかわらず、精神医学的症候が発現して生活の質 (quality of life; QOL) が低下した症例も報告されている¹⁵。こうした報告を受け、精神障害患者

に対するDBS使用への関心は薄れてきている。特に懸念されるのは、DBS後に良好なアウトカムが得られたにもかかわらず、自殺をする患者が報告されている点である¹⁶⁻¹⁸。

DBS治療を受けた患者の認知機能の変化についても研究が行われてきた。様々な認知障害が報告されているものの、大部分の研究では、言語流暢性の悪化を除き、認知機能の変化はほとんど認められていない¹⁹⁻²¹。

DBSによる精神医学的な副作用が報告され、また、精神障害の治療法としてDBSが提案されているにもかかわらず、DBS後の精神医学的な副作用の発生率はほとんど明らかにされていない。以前に行われたメタアナリシスでは、電極の埋め込み位置、副作用、適応症が限定されており²²⁻²⁶、Temelら²⁵もパーキンソン病患者におけるDBSの精神医学的な副作用を報告している。今回の研究は、精神医学的な副作用を扱うという点では同じであるが、すべての適応症に対するDBSの有効性はもちろん、神経学および身体的な副作用についても検討する。本稿では、過去10年間に発表されたDBSに関する研究を対象に、精神医学的および身体的な副作用のメタアナリシスを行い、あらゆる疾患領域および適応症で報告された改善率について報告する。

方法

2006年1月にPubMedにて検索を行った。この際、「深部脳刺激 (deep brain stimulation)」という用語を含む文献、または「刺激 (stimulation)」という用語と「視床下核 (subthalamic nucleus)」もしくは「淡蒼球 (globus pallidus)」という用語を含む文献を検索した。同じ検索用語を用いて他の2つのデータベース、PsycInfoと

TABLE 1. Articles eligible for review, by year of publication

Year	Articles published*	Eligible for review
1996	30	4 (13%)
1997	81	16 (20%)
1998	90	28 (31%)
1999	140	46 (33%)
2000	168	53 (32%)
2001	198	76 (38%)
2002	268	105 (39%)
2003	337	115 (34%)
2004	395	148 (37%)
2005	388	217 (56%)

*Unique article citations retrieved using search strategy described in the text.

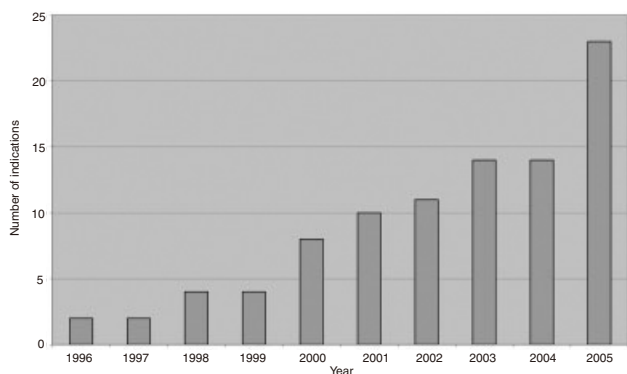


FIG. 2. Number of indications for DBS by year.

EBSCO's Academic Search Premierでも検索を行った。1996年以前に発表された論文は、DBSに関する臨床試験が非常に少ないため除外した。

初回の検索では2,667件の文献が検出された(1,872件はPubMed, 795件は他のデータベース)。重複する文献(論文のタイトル、著者、書誌事項を比較)を削除したところ、2,095件が残った。1名のレビュー担当者(PD)が論文のタイトルと要約を調査し、基準を満たさない論文(非臨床試験、論説・解説、新規データのない投稿、既発表論文を対象としたメタアナリシス・総説、英語以外の論文)を除外した。Johns Hopkins大学電子図書館で全文を入手できなかった論文は除外した。このような選別過程を経て検討対象となったのは計808件である。検索およびレビューの手順の要約はFigure 1に、基準を満たした出版年別の論文数はTable 1に示す。論文数の増加(Table 1)と同様に、DBSの適応症例数も年々増加傾向にある(Figure 2)。

各論文において以下の情報を収集した:研究データ(患者数、性別、手術の適応症、両側DBSまたは一側DBS)、アウトカム評価項目[Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)、うつ病評価尺度、ADL(日常生活動作能力)評価尺度等でのスコアの変化]、手術の副作用(DBS機器および手技に関連する副作用、身体的および精神医学的な副作用)。

DBS機器/手技に関連する有害事象と身体的な有害事象については、何らかの有害事象が報告された研究の件数を分母として検討した。精神医学的な有害事象については2種類の分母、すなわち、1つは何らかの有害事象が報告されたすべての研究を、もう1つは特に精神医学的な有害事象に言及した論文を分母として使用した。このように2種類の分母を使用したため、精神医学的な有

害事象の発生率については範囲で報告する。

結 果

計808件の論文が選択基準を満たしたが、英語で臨床所見が報告され、かつ全文を入手できた論文は546件のみであった。これらの論文の対象患者数は10,339例であった。いくつかの研究では同一または重複する患者が報告されていたため、実際の患者数はこれよりやや少ないと考えられるが、正確な患者数は判断できなかった。患者の性別が報告されている279件の研究では、男性は3,896例(62.6%)、女性は2,324例(37.4%)であった。残りの267件の論文は性別が記載されていない。患者の平均年齢は53.7歳[標準偏差(SD) = 13.3]で、診断からDBS施行までの平均期間は13.7年(SD = 5.4)であった。1つ以上の有害事象が報告されたのは237件(43.6%)で、そのうち120件(50%)では精神医学的な有害事象が認められた。DBSの適応症は、パーキンソン病が357件(65.4%)、本態性振戦が64件(11.7%)、ジストニアが54件(9.9%)、その他の運動障害が55件(10.1%)であった。残りの3%は、頭痛、慢性疼痛、てんかん、OCD、うつ病の患者を対象としていた。また、患者自身を比較対照とした研究は280件(51.3%)で、非無作為化対照群(例:DBSの候補であったが拒否した患者)との比較研究は36件(6.6%)であった。

臨床試験303件(55.5%)、症例集積研究72件(13.2%)、症例報告130件(23.8%)をレビューした。23件(4.2%)は多施設共同研究で、残りは単一施設研究または詳細不明であった。これらのうち、米国の研究は137件(25.1%)で、続いてフランス(80件、14.7%)、ドイツ(61件、11.2%)、イタリア(51件、9.3%)、カナダ(42件、7.7%)の順に多かった。DBSの電極埋め込み前後に検査を行っていたのは330件(60.4%)であった。手術部位は、視床(subthalamic nucleus; STN)(289件、52.9%)、淡蒼球内節(globus pallidus interna; GPi)(112件、20.5%)、視床中間腹側核(ventral intermediate nucleus of the thalamus; VIM)(47件、8.6%)、特定不能の視床(37件、6.8%)、内包前脚(7件、1.3%)で、疾患の種類に応じて様々な部位が刺激されていた(例:パーキンソン病では視床腹部と淡蒼球)。両側DBSを受けた患者は5,921例(81.4%)、一側DBSは1,348例(18.5%)であった。

運動症状を評価した研究のうち、ある程度の臨床的改

TABLE 2. Outcome measures

Outcome measure	No. of studies reporting outcome measure (%)	Significant improvement (%)	Nonsignificant/nonpowered improvement (%)	No change (%)	Worsening (%)
Motor	405 (74)	168 (41)	232 (57)	5 (1.2)	0
ADL	109 (20)	63 (58)	42 (38.5)	3 (2.7)	1 (0.9)
Medication	111 (20)	37 (33)	65 (58)	9 (8)	0
Depression	37 (7)	11 (30)	20 (54)	5 (14)	1 (2.7)
Pain	31 (5)	6 (19)	20 (65)	3 (9.6)	2 (6.4)
Cognition	23 (4)	3 (13)	4 (18)	13 (57)	3 (12)
QOL	19 (3)	9 (47)	9 (47)	1 (5)	0
MBM	18 (3)	1 (5.5)	9 (50)	2 (11)	6 (33)
OCD	9 (2)	2 (22)	6 (67)	1 (11)	0
Anxiety	6 (1)	4 (67)	2 (33)	0	0

善は 400 件 (98.2%) で認められたが, 5 件 (1.2%) では変化がなかった (Table 2)。ADL スコアに関しては, 改善が 105 件 (96.5%) で報告されたが, 3 件 (2.7%) では変化がなく, 1 件 (1.6%) では悪化した。薬物療法については, 102 件 (92%) で薬物療法の必要性が低下したが, 残りの 9 件 (8%) では変化がみられなかった。

UPDRS Part I (精神機能, 行動および気分; MBM) に対する DBS の効果は様々であった。10 件 (55.5%) の研究では MBM スコアが改善したが, 6 件 (33%) では悪化し, 2 件 (11%) では変化がなかった。QOL を評価した 19 件の研究のうち 18 件 (95%) で改善が報告されたが, 1 件 (5%) では改善しなかった。ジスキネジアについて検討した 37 件のすべての研究で改善が報告され, そのほとんどは DBS 後のレボドパ (L-ドパ) 投与量の減量による改善であった。慢性疼痛に関しては, 26 件 (84%) で疼痛スコアが改善したが, 2 件 (6.4%) では悪化し, 3 件 (9.6%) では変化がなかった。Table 2 に示したように, 今回のメタアナリシスでは多くの研究で統計学的な検出力が不足していたため, 研究結果の統計学的有意性については評価できなかった。

精神医学的な症状を前向きに検討したアウトカムの報告を Table 2 に示す。抑うつ症状を主要評価項目として検

討した研究は 3 件あり, 残りの 34 件では副次的評価項目として検討されていた。抑うつ症状を評価した研究のうち, 31 件 (83.3%) で改善, 1 件 (2.7%) で悪化が報告され, 5 件 (14%) では変化が認められなかった。OCD の評価尺度については, 8 件 (89%) でスコアの改善がみられたが, 1 件 (11%) では変化がなかった。副次的評価項目として不安症状を評価した 6 件の研究すべてにおいて, 改善を示す結果が得られた。また, 認知機能のアウトカムを評価した 23 件の研究のうち, 7 件 (31%) で認知機能が改善したが, 3 件 (12%) では悪化し, 13 件 (57%) では変化が認められなかった。

報告された有害事象の大部分は, 電極の埋め込み手技または DBS 機器の機能に関連していた。Table 3 に示すように, 最も一般的な有害事象は感染であり, 次いでリードの破損が多かった。最も一般的にみられた身体的な副作用は, Table 4 に示すように言語障害, 体重増加, motor fluctuation であった。有害事象による死亡率は 0.02% であった。

精神医学的な有害事象を Table 5 に示す。最も多くみら

TABLE 3. Device-related adverse events (n = 6,573)

Adverse event	No. of AE's	% of AE's
Infection	1049	16
Explantation	983	15
Lead fracture	968	14.70
Erosion	920	14
Other	186	2.80
Battery failure	141	2.10
IC hemorrhage	135	2
Misplacement	65	1
Post-op lead migration	47	0.70

TABLE 4. Somatic adverse events (n = 6,573)

Adverse event	No. of AE's	% of AE's
Speech disturbance	313	4.80
Weight gain	243	3.70
Other	201	3
Abnormal sensation	198	3
Motor	121	1.80
Gait disturbance	79	1.20
Balance/dizziness	49	0.70
Dyskinesia	44	0.70
Oculomotor	49	0.70
Seizure	33	0.50
Headache	31	0.47
Dysphagia	13	0.19
Death	4	0.06
GI side effects	3	0.04

TABLE 5. Psychiatric adverse events ($n = 6,573$ and $3,435^a$)

Adverse event	No. of AE's	% of AE's
Delirium/confusion	271	4-8
Depression	138	2-4
Other	134	2-3.9
Mania/hypomania	59	0.9-1.7
Dementia/cognitive decline	47	0.7-1.4
Psychosis	40	0.6-1.2
Suicidality	23	0.3-0.7
Anxiety	21	0.3-0.6
Apathy	21	0.3-0.6
Behavioral change	16	0.2-0.5
Hypersexuality	19	0.2-0.5
Exec function	16	0.2-0.5
Memory	19	0.2-0.5
Completed suicide	11	0.16-0.32
Psychiatric NOS	12	0.2-0.3
Emotional change	7	0.1-0.2
Language	1	0.01-0.03

^aTwo denominators were used, one for studies reporting any adverse events, and another for those specifically reporting psychiatric adverse events.

れたのは術後のせん妄で、次いでうつ病および躁病/軽躁病であった。一般的に感情の変化は脳刺激を on にした際に認められた。DBS 後の自殺念慮および自殺未遂の発生率は 0.3 ~ 0.7% で、自殺完遂率は 0.16 ~ 0.32% であった。

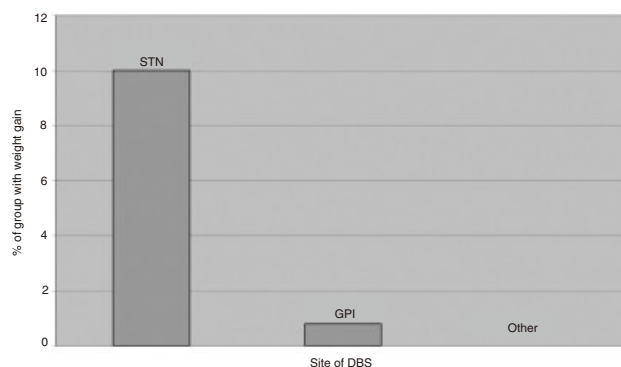
自殺傾向 (自殺念慮, 自殺未遂, または自殺完遂) がみられた患者の手術時の平均年齢は 47 歳 (SD = 13.7) であり, 発症時の平均年齢は 28.5 歳 (SD = 12), 平均罹病期間は 20.6 年 (SD = 13.2) であった。また, 大部分の患者 (26 例, 81%) がパーキンソン病の治療目的で DBS を受けており, ジストニアは 4 例 (12.5%), 本態性振戦は 1 例 (3%), OCD は 1 例 (3%) であった。患者の性別が特定されている研究では, 男性 8 例 (80%), 女性 2 例 (20%) であった。電極の埋め込み位置は, STN が 26 例 (81%), GPi が 4 例 (12.5%), VIM が 1 例 (3%), 内包前脚が 1 例 (3%) であった。6 例にうつ病の既往歴があり, 双極性障害と不安障害の既往を各 1 例に認めた。また, 1 例の患者は以前に自殺未遂の経験があり, 3 例には自殺念慮が認められた。自殺傾向を示した患者の内訳は, 自殺完遂が 11 例, 自殺未遂が 12 例, 自殺念慮が 8 例であった。電極埋め込み後にうつ病を発症した患者は 12 例, 軽躁病は 1 例, 不安障害は 1 例であった。興味深いことに, これらの研究で報告された DBS 後の臨床的アウトカムのうち, 4 件 (80%) は良好であったが, 1 件 (20%) は不良であった。また, 電極埋め込みから自殺傾向発現までの平均期間が 2.4 年であった点も注目に値する。

電極の埋め込み位置によって有害事象の発生率が異なるケースもあった。例えば, STN に電極を埋め込まれた患者の体重増加率は 10% で, 他の位置に埋め込まれた患者よりも高かった (GPi と比較した場合 $p < 0.001$) (Figure 3)。自殺完遂率は, 視床に電極が埋め込まれた患者群で最も高かった (5.4%)。自殺完遂率は低かったものの, 自殺念慮が報告された 7 件中 5 件は STN が刺激されていた。このほか, 埋め込み位置による副作用の発生に統計学的有意差はみられなかった。

考 察

DBS は特定の運動障害に有効な治療法であり, 98.2% の患者で運動機能の改善が認められた。重要なことは, この運動機能の改善によって ADL および QOL スコアが改善し, 薬物投与量が減量できたことである。薬物療法では用量関連の有害事象が高率に発生するため, 用量の減量は重要な意味をもつ。このように, DBS は患者の症状と全般的な QOL を有意に改善することができる。

DBS による有害事象の発生率は比較的低いものの, 感染およびリードの不具合が発生した場合には深刻な結果が予測される。また, 頭蓋内出血および自殺念慮/自殺完遂は, 直接患者の生命を脅かす。自殺率の 1 つの目安として, 米国人の自殺率は年間約 0.02% で一定していることが報告されている²⁷。また, パーキンソン病患者の自殺率は健常人集団の 1/10 程度と推定されている²⁸。したがって, DBS 施行患者における 0.16 ~ 0.32% という自殺率は全米の自殺率よりも高い。また, DBS を受ける患者の大部分がパーキンソン病であり, 自殺率は健常人集団の 1/10 であることから考えると²⁸, 前述の自殺率は有意に高い。ただし, 全米の平均自殺率は年間発生率であり,

**FIG. 3.** Side effect of weight gain by DBS site.

本研究とは単位が異なるため、DBS 後の自殺率が実際よりも高く解釈されている可能性がある。すなわち、本研究の電極埋め込みから自殺傾向発現までの平均期間は2.4年であり、0.16～0.32%という高い自殺率は年間発生率ではないため、自殺リスクが誇張されているかもしれない。しかし、このような事情を考慮して年間発生率で自殺率を算出したとしても、全米平均を上回る可能性は依然として高く、一般のパーキンソン病患者で報告されている自殺率を確実に上回ると考えられる。

DBS 後の自殺率が高い原因をデータから解明することはできない。しかし、自殺率が高い一方で、患者の抑うつ症状はDBS 後に軽減されており、これらの所見は特に注目される。このような矛盾は、DBS の脳活性化作用、あるいは自殺念慮が消失しないまま気分が改善したことで説明できる。また、運動機能の改善によって介護の必要性が軽減し、患者が監視不十分な状態に置かれた可能性も考えられる。しかし、視床およびGPIへの電極埋め込みが自殺と関連している可能性もあることから、DBS によって直接的または特異的に自殺が誘発されている可能性も懸念される。ただし、DBS 後に自殺傾向が認められるのは比較的稀であるため、DBS が唯一または重大な自殺原因であるとは考えにくい。本研究のデータをもとに自殺傾向または自殺完遂とDBS との関連性について確定的なことは言えないが、DBS 後に自殺傾向および自殺完遂が多くみられることから、DBS の適用が考慮される患者では全例で手術前に自殺リスクをスクリーニングすべきであると考えられる。自殺未遂の既往あるいは自殺傾向のある患者では、少なくともうつ病の有無を慎重に評価し、より綿密な経過観察を行う必要がある。本研究において、自殺傾向を示した患者は、発症時および手術時年齢が若く、罹病期間が長かった。DBS 施行前に患者をスクリーニングする際には、これらの危険因子を念頭におく必要がある。自殺に関するスクリーニングおよび監視を実施することで、おそらく自殺率は低下すると考えられる。今後、さらなる研究によって、自殺傾向とDBS との関連性をより明らかにし、DBS 施行患者における自殺の危険因子を同定する必要がある。

STN を標的とするDBS では有害事象として体重増加が多くみられる。本研究の分析では、STN に電極を埋め込まれた患者集団の10%に体重増加が認められており、STN 刺激（または電極留置）と体重増加との関連が示唆される。これは運動症状およびジストニアの抑制による

と考えられる。しかし、電極の埋め込み位置がGPIであった場合には、統計学的に有意な体重増加は認められなかった。したがって、患者が肥満で、臨床的に適切と判断された場合には、手術部位を再検討すべきであろう。DBS と体重増加との関連性については今後の研究課題である。また患者に対しては、体重管理、食事と運動の重要性について適切な教育を行うべきである。

今回のメタアナリシスでは、DBS の認知機能への影響に関する研究も確認した。言語流暢性の悪化は例外であるが、DBS 後に認知機能が変化することは稀である^{20,29}。認知機能に関するアウトカムを検討した研究の57%では認知機能の変化は認められず、31%の研究では改善が報告されている。一部の研究では、運動速度の上昇³⁰または薬物投与量の減量により、認知機能のわずかな改善が認められている。

患者の気分に関するデータを報告した研究の83.3%で改善が認められ、今回のレビューでは抑うつ症状の治療にDBS が有効である可能性が確認された。しかし、多くの研究ではDBS 後の患者の気分が報告されていないため、慎重に解釈する必要がある。難治性うつ病の治療にDBS を用いた小規模の症例集積研究が発表されており¹²、現在、Medtronic 社が支援する臨床試験が進行中である。しかし、DBS の侵襲性を考慮すると、おそらく難治例を除き、DBS はうつ病の治療選択肢とはなり得ないと考えられる。不安障害およびOCDの治療でも同様の有効性が得られるかどうかは、まだ不明である。DBS の適応症を拡大し、精神障害の治療にも使用するためには、事前の臨床試験が必要であることはいままでもない。

本研究の結果を解釈する際には、メタアナリシスという評価方法に一定の限界があることを考慮しなければならない。本研究はメタアナリシスであるため、我々が得たデータは既発表データの質と量に依存している。英語で記載されていない論文や電子データを入手できなかった論文は、本レビューの対象外とされた。アウトカムの評価はカテゴリー変数（例：改善あり、改善なし）で行ったが、効果量（effect size）は各研究が均質でないため評価できなかった。副作用の評価は電極の埋め込み位置で分類して行ったが、アウトカムの評価は埋め込み位置で分類していないため、埋め込み位置によってアウトカムの評価が異なる可能性がある。また、メタアナリシスの対象に症例報告（130件、23.8%）を含めた結果、自殺といった稀な副作用の検出においてバイアスが生じた可能

性がある。さらに、本分析では副作用を検討した論文が比較的少なかったため、今回の研究に限界があることは否定できない。各研究で報告された有害事象には、一過性および永続性の副作用が含まれると考えられ、結果としてデータに誤差が生じた可能性もある。

結 論

DBSが、ある種の薬物療法に抵抗性の運動障害に有効なことは明らかである。DBSにより神経疾患の運動症状が改善すれば、ADLおよびQOLも改善される。DBSによる有害事象は比較的少ないが、DBS後には自殺念慮お

よび自殺完遂の高いリスクが認められるため³¹、電極の埋め込み前には自殺リスクのスクリーニングを行い、手術後には自殺傾向の有無を監視する必要がある。うつ病、OCD、不安障害といった難治性精神疾患の治療としてのDBSの有用性については、依然として不明である。DBSに関する論文の発表数は年々増加している。この一因としてDBSの対象となる疾患数の増加が挙げられるが、大部分は適用外使用であり、特に精神科ではその傾向が顕著である。これらの結果から、精神障害に対するDBSの使用については楽観視されるが、日常臨床においてDBSを使用するためには、さらに有効性と安全性に関する臨床試験を行う必要があると考える。

REFERENCES

1. Bittar RG. Neuromodulation for movement disorders. *J Clin Neurosci* 2006;13:315-318.
2. Leone M, Franzini A, Felisati G, et al. Deep brain stimulation and cluster headache. *Neurol Sci* 2005; 26 Suppl(2):s138-s139.
3. Wallace BA, Ashkan K, Benabid AL. Deep brain stimulation for the treatment of chronic, intractable pain. *Neurosurg Clin N Am* 2004;15:343-357, vii.
4. Morrell M. Brain stimulation for epilepsy: can scheduled or responsive neurostimulation stop seizures? *Curr Opin Neurol* 2006; 19:164-168.
5. Kulisevsky J, Berthier M, Gironell A, Pascual-Sedano B, Molet J, Pares P. Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:1421-1424.
6. Herzog J, Reiff J, Krack P, et al. Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1382-1384.
7. Berney A, Vingerhoets F, Perrin A, et al. Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients. *Neurology* 2002;59:1427-1429.
8. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behavior in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:834-839.
9. Takeshita S, Kurisu K, Trop L, Arita K, Akimitsu T, Verhoeff NP. Effect of subthalamic stimulation on mood state in Parkinson's disease: evaluation of previous facts and problems. *Neurosurg Rev* 2005;28:179-186.
10. Okun M, Green J, Saben R, Gross R, Foote KD, Vitek JL. Mood changes with deep brain stimulation of STN and GPi: results of a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1584-1586.
11. Bejjani B, Damier P, Arnulf I, et al. Transient acute depression induced by high frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med* 1999;340:1476-1480.
12. Mayberg H, Lozano A, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005;45:651-660.
13. Higginson C, Fields J, Troster A. Which symptoms of anxiety diminish after surgical interventions for Parkinson's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14:117-121.
14. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *The Lancet* 1999; 354:1526.
15. Houeto J, Mesnage V, Mallet L, et al. Behavioral disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:701-707.
16. Albanese A, Piacentini S, Romito L, et al. Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology* 2005; 65:499-500.
17. Funcke E, Schuurman P, Speelman J. Suicide after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for dystonia. *Neurology* 2006;66:142-143.
18. Doshi P, Chhaya N, Bhatt M. Depression leading to attempted suicide after bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:1084-1085.
19. Troster A, Fields J, Wilkinson S, et al. Unilateral pallidal stimulation for Parkinson's disease: neurobehavioral functioning before and 3 months after electrode placement. *Neurology* 1997;49:1078-1083.
20. Pillon B, Ardouin M, Damier P, et al. Neuropsychological changes between "Off" and "On" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55:411-418.
21. Saint-Cyr J, Trepanier L, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123: 2091-2108.
22. Kleiner-Fishman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006;21(Suppl 14):S290-S304.
23. Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Clin Neurosurg* 2005;103:956-967.
24. Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, et al. Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2005;12: 515-519.
25. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioral changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson's disease: a systemic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:265-272.
26. Takeshita S, Kurisu K, Trop L, Arita K, Akimitsu T, Verhoeff NP. Effect of subthalamic stimulation on mood state in Parkinson's disease: evaluation of previous facts and problems. *Neurosurg Rev* 2005;28:179-186.
27. Saddock B, Saddock V. Comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005

28. Myslobodsky M, Lalonde FM, Hicks L. Are patients with Parkinson's disease suicidal? *Geriatr Psychiatry Neurol* 2001;14:120–124.
29. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behavior in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:834–839.
30. Sawamoto N, Honda M, Hanakawa T, Fukuyama H, Shibasaki H. Cognitive slowing in Parkinson's disease: a behavioral evaluation independent of motor slowing. *J Neurosci* 2002;22:5198–5203.
31. Burkhard P, Vingerhoets F, Berney A, Bogouslavsky J, Villemure JG, Ghika J. Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology* 2004;63:2170–2172.

パーキンソン病の nonmotor fluctuation に対する長期視床下核刺激療法の効果

Effects of Chronic Subthalamic Stimulation on Nonmotor Fluctuations in Parkinson's Disease

*Tatiana Witjas, MD, Elsa Kaphan, MD, Jean Régis, MD, PhD, Elisabeth Jouve, ScM, André Ali Chérif, MD, Jean-Claude Péragut, MD, and Jean Philippe Azulay, MD, PhD

*Department of Clinical Neurosciences, University Hospital Timone, Marseille, France

本研究では、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の視床下核 (subthalamic nucleus; STN) に深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) 療法を長期間実施し、nonmotor fluctuation (NMF) のアウトカムを評価した。STN に対する長期刺激療法は、運動合併症を伴う進行期 PD の治療に有効であることが確認されている。NMF も運動障害を伴うものの、DBS 後の NMF のアウトカムはまだ明らかにされていない。PD 患者 40 例に両側 STN DBS を 1 年間実施した。DBS 実施前と 1 年後に、定型的な質問票を用いて NMF に関する聞き取り調査を行った。1 年間にわたる DBS 施行後、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動) および UPDRS Part IV A (ジスキネジア) のスコアは、それぞれ 67.4% および 76.3% 改善した。また、motor fluctuation (MF) は 59% 軽減し、13 例

の患者で MF の消失が報告された。DBS 施行後、各患者で報告された NMF の総数も減少した (患者 1 人あたり平均件数は術前が 15.6 件、術後が 6.6 件)。術前、NMF の大半は「off」期間に発生していたが、術後は患者の運動機能の状態との間に関連性を認めなかった。NMF の改善の程度は、症状のカテゴリーによって異なった。STN DBS は疼痛/感覚障害の変動に対して最も効果が高く (84.2%)、自律神経症状および認知障害も著明に改善した (> 60%)。術後の NMF で最も高頻度に認められたのは精神症状であった。大量発汗やアカシジアなど、生活障害度が強い一部の症状には STN DBS がきわめて有効であった。本研究から、STN DBS は NMF を軽減すると結論付けられる。STN DBS は感覚障害、自律神経症状、認知障害に高い効果を示す一方、精神症状への効果は低いと考えられる。

Movement Disorders Vol. 22, No. 12, 2007, pp. 1729-1734

Key Word パーキンソン病, nonmotor fluctuation, STN 刺激, 非運動症状

視床下核 (subthalamic nucleus; STN) を標的とする深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) は 1993 年に臨床診療に導入され、運動障害を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者への有効性が確認されてきた¹。本治療法は、PD 患者の基本的な運動徴候を劇的に改善し、ドパミン作動薬の減量を可能にする²。また、DBS によりジスキネジアや motor fluctuation (MF) も軽減される³。PD 患者の MF はよく知られているが、これ以外にも非運動症状の fluctuation が存在する。こういった nonmotor fluctuation (NMF) は、MF と関連したり、ドパミン作動薬の投与で改善する場合がある⁴⁻⁶。NMF の

症状は、自律神経症状、精神症状、感覚障害のカテゴリーに細分化される。NMF は高頻度に発生し、日常生活に支障を来すことから、MF そのものよりも強い生活障害をもたらす可能性がある⁶。NMF は MF と同様、ドパミン作動薬の投与で軽減されるのが一般的である⁷。NMF への STN DBS の効果に関する研究は非常に興味深く、特に PD の非運動症状に対する長期 STN DBS の効果について、多くの議論がなされている。また、長期 STN DBS による認知機能低下の問題についても、今なお一貫した見解は得られていない⁸⁻¹⁰。うつ病、自殺リスク、無感情、依存症、衝動性強迫性障害 (impulsive compulsive

TABLE 1. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on UPDRS score and neuropsychological evaluation

	Preoperative	Postoperative*	Improvement (%)	P value
UPDRS II off	23.7 ± 6.2	13.3 ± 7.5	44	<0.001
UPDRS II on	8.8 ± 5.2	4.7 ± 4.1	46	0.002
UPDRS III off	38 ± 10.2	12.4 ± 6.8	67.4	<0.001
UPDRS III on	11.8 ± 5.8	6.9 ± 14.5	41.4	<0.001
UPDRS IV A	5.6 ± 2.5	1.3 ± 1.4	76.3	<0.001
UPDRS IV B	3.8 ± 1.4	1.5 ± 1.1	59	<0.001
Hoehn & Yahr off	3.6 ± 4.6	2.8 ± 1	24	<0.001
Hoehn & Yahr on	2.1 ± 0.7	1.6 ± 0.1	23	0.016
Schwab & England off	45.3 ± 17.1	63.7 ± 18.6	41	<0.001
Schwab & England on	82.3 ± 11.3	90 ± 7.7	8.5	0.007
Mattis Dementia Rating Scale (144)	137.4 ± 4.4	136 ± 7.7	-0.7	ns
Beck Depression Inventory (63)	8.1 ± 5.9	6.4 ± 6.2	20	ns
LEDD (mg/d)	1091.9 ± 374.8	460.2 ± 299.1	58	<0.001
DA (mg/d)	180.6 ± 152	72.9 ± 96	59.6	<0.001
Levodopa (mg/d)	845.6 ± 390	386 ± 259.9	54	<0.001

Plus-minus values are means ± SD.

LEDD, Levodopa-Equivalent of Daily Dose¹⁶; DA, dopamine agonists: bromocriptine equivalent dose; ns, non significant.

*After 1 year of chronic stimulation; postoperative "off" condition = on-stimulation and off-drug condition.

disorders) 等, DBS 後の精神機能障害は, いくつかの論文で報告されているが³, アウトカムについては一定の見解が得られていない¹¹⁻¹⁵。一般的に, 重度の運動合併症を伴う患者は, STN DBS を実施する候補であると考えられている。本研究では, 両側 STN DBS を受けた患者において, NMF のアウトカムを評価し, 長期 STN DBS がすべての NMF 症状に有効か否かを検討した。

対象および方法

本試験の対象は連続した PD 患者 40 例である。これらの患者は 2000 年 6 月～2003 年 9 月, 両側 STN DBS の実施が決定されていた。1 名の神経内科医 (TW) が³, 術前・術後に全患者を前向きに評価した。対象は STN DBS の実施基準を満たし, 言語の障害や重度の構音障害のない患者とした。すべての患者から本試験手順に関し, 文書によるインフォームドコンセントを取得した。

術前および術後 12 ヶ月にすべての患者を評価した。術前には, 「薬効 off」期間と最良状態の「薬効 on」期間において, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III のスコアを含め, すべての UPDRS を評価した。認知機能と気分の評価には, Mini Mental State Examination (MMSE), Mattis Dementia Rating Scale, BREF scale, Beck Depression Inventory を使用した。NMF の評価は, 既報の構造化質問票⁶を用いた聞き取り調査により行った。調査の際には, NMF の様々な症状 (自律神経症状:26 項目, 精神症状:21 項目, 感覚障害:7 項目)

について質問した。質問では, NMF の各症状が「on」期間, 「off」期間, ジスキネジアと運動するか否か, また, 運動機能の状態との関連の有無を各患者に尋ねた。例えば, 過去数ヶ月間に一過性不安エピソードを日中経験したかどうかを質問し, 回答が「はい」の場合, 不安症状が運動機能の状態に関連したかどうか確認した。「on」期間, 「off」期間, ジスキネジアの定義については, 事前に正確な内容を各患者に説明した。聞き取り調査の最後に, MF および NMF による生活動作の障害の程度を, スコア 0 (なし)～4 (非常に重篤) で患者に採点させた。質問票による聞き取り調査は, 患者の負担を考慮して「on」期間に実施した (術前:薬効「on」期間, 手術 12 ヶ月後:DBS「on」+薬効「on」期間)。1 年間の STN DBS 後, すべての UPDRS を評価し, 神経心理学的検査も行った。UPDRS part III のスコアは, DBS「off」+薬効「off」, DBS「on」+薬効「off」, DBS「off」+薬効「on」, DBS「on」+薬効「on」の 4 条件で評価した。術前・術後の各 NMF 症状の発現頻度を患者群全体で求め, 割合 (%) で示した。統計解析には Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて, 各患者の術前・術後の相対差を求めた。また, Spearman 順位検定を用いて量的変数間の相関性を検討した。 $p < 0.05$ の場合, 統計学的に有意と判断した。

結果

本研究は患者 40 例 (男性 30 例, 女性 10 例, 平均 59 ± 8 歳) を対象に実施した。平均罹病期間は 12.4 ± 4.5

TABLE 2. Effects of chronic subthalamic stimulation on NMF

	Preoperative	Postoperative	Reduction (%)	P value
Total (54)	15.63 ± 5.7	6.57 ± 3.9	58	<0.001
Pain/sensory (7)	1.7 ± 0.7	0.3 ± 0.5	84.2	<0.001
Cognitive (4)	1.7 ± 1.1	0.5 ± 0.7	70.5	<0.001
Dysautonomic (26)	6.2 ± 3.5	2.3 ± 1.9	63	<0.001
Psychic (17)	5.4 ± 2.7	3.8 ± 1.9	29.6	0.003

Plus-minus values are means ± SD. The mean number of NMF (total and for each category of nonmotor fluctuations) reported by patients before and after surgery.

年であった。Table 1 に、術前・術後の UPDRS および神経心理学的検査の主要結果を示す。術後 1 年時点の DBS は、平均電圧 (範囲) 3 V (1.5 ~ 3.6 V)、平均周波数 145 Hz (130 ~ 185Hz)、パルス幅 70 μs (60 ~ 90 μs) で実施されていた。持続的な高周波数 (high frequency; HF) 刺激療法を 1 年間行った結果、UPDRS Part III のスコアは 67%、UPDRS Part IV A (ジスキネジア) のスコアは 76% 改善した (Table 1)。術後、13 例 (32.5%) の患者で「off」期間が消失し、他の患者でもエピソードを伴う「off」期間が有意に短縮した [UPDRS Part IV B1 (症状の日内変動): 日中の時間の 26% 未満]。54 種類の非運動症状の中から様々な NMF が報告されたが、患者 1 人あたりの平均件数は、術前の 15.6 件から術後は 6.6 件に減少した ($p < 0.001$) (Table 2)。術前、大部分の NMF (82%) は「off」期間に発生していたが、多幸症と活動亢進 (多動) は常に「on」期間に認められた。患者の報告によると、術前に MF の併発が認められた NMF の大半 (65%) は術後に運動機能状態との関連性がなくなったが、その一方で日中なお fluctuation がみられた。術前、最も高頻度に報告された症状は、自律神経症状および精神症状であった (患者 1 人あたりの平均件数は自律神経症状が 6.2 件、精神症状が 5.4 件)。術後、最も高頻度に報告された症状は精神症状であった (患者群全体で発生した全 NMF の 51%)。術後、自律神経症状および認知障害は著しく減少したが ($p < 0.001$)、最も大きく減少したのは疼痛/感覚障害であった ($p < 0.001$) (Table 2)。

術前の「off」期間における NMF の症状として最も多かったのは大量発汗で、40 例中 35 例で認められたが、1 年間の長期 STN DBS 後、発汗エピソードはわずか 1 例でのみ報告された。術前に 2 番目に多く認められた NMF はアカシジアあるいは不穏状態 (restlessness) であったが (40 例中 27 例)、術後は 2 例 (5%) でのみ報告された。思考緩慢は術前 18 例 (45%) で報告されたが、長期 STN

DBS 後はわずか 3 例 (7.5%) であった。疲労に関する fluctuation は、術前・術後ともに高い頻度で報告された (術前 67.5%、術後 40%)。不安 (42%) および易刺激性 (32.5%) も、術前 (それぞれ 57% および 42.5%) と術後 (それぞれ 42% および 32.5%) の双方で高頻度に報告された。ただし、術後、これらの症状が「off」期間に認められた患者は 5% にすぎなかった。「on」期間の活動亢進 (多動) は術前には患者の 37.5% で報告されたが、このうち 80% が術後に消失した。STN DBS 実施前後の NMF の変化を Figure 1 に示す。術前、生活障害度の最も強い fluctuation を患者に尋ねたところ、33 例 (82.5%) は MF と回答した (生活動作スコア 3 ~ 4)。7 例は、NMF による生活障害度が最も強いと回答した (自律神経症状: 3 例、精神症状: 2 例、感覚障害: 1 例、認知障害: 1 例)。1 年間の長期 STN DBS 後、MF による生活動作の障害を報告した患者は 7 例のみで、症状のスコアは低下していた (1 ~ 2 のスコア低下)。精神症状による不快感を報告した患者は 12 例であったが、生活動作スコアはやはり術前より低下

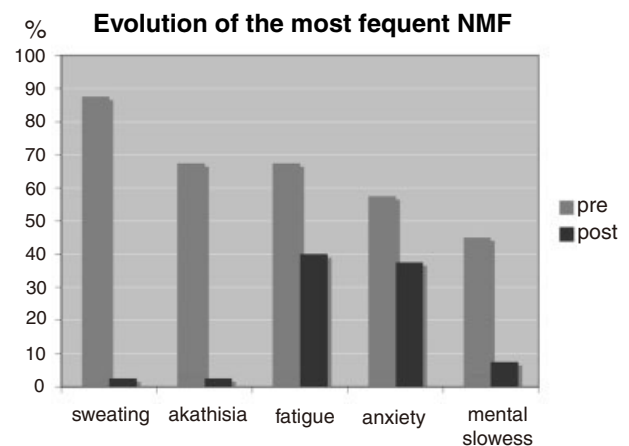


FIG. 1. Effects of bilateral subthalamic stimulation on the most frequent NMF. Ordinate expresses the percentage of patients who reported these NMF before and after surgery. Pre, preoperative non-motor symptom; Post, postoperative non motor symptom.

していた（平均スコアの差は1.6）。

術後、非運動症状の総数は減少したが、年齢や罹病期間といった患者特性との相関は認められなかった。運動スコアの改善やドパミン作動薬の減量は、NMF総数の減少と相関しなかった（ $p > 0.1$ ）。

術後、患者13例でMFの完全な消失が報告された（UPDRS Part IV Bのスコア＝0）。MFが完全に消失した患者群のうち、4例でドパミン作動薬の投与を完全に中止できた。これらの患者群では、MFが持続した患者群に比べNMFも有意に大きく改善した（ $p < 0.001$ ）。術後にMFが消失した患者群では精神症状のみがみられ、術後に最も多く報告されたNMF症状は疲労であった（13例中8例）。倦怠感（weariness）および不安症状を報告した患者は半数に満たなかった（それぞれ46%および38%）。ドパミン作動薬の投与を中止できた4例のうち、3例で倦怠感が、2例で不安症状が報告された。

考 察

高頻度によるSTN DBSを1年間実施した結果、すべての患者で改善が認められたが、その程度は様々であった。運動スコア、日常生活動作、ジスキネジアの改善については、これまでに公表されている大部分のデータと同等の結果であった^{1,17-20}。報告された症状の総数をみる限り、長期STN DBSによりNMFはかなり軽減された。電極の埋め込み前に質問票による調査を行ったが、その結果は我々の以前の研究とほぼ同じであった（MFを伴う患者50例をSTN DBSの実施に関係なく選択）⁶。本研究および以前の我々の研究のいずれにおいても、最もよくみられたNMFは大量発汗、不安、疲労、アカシジア、思考緩慢であった。

1年間のSTN DBS後、NMFの総数は減少した。また、術前の「off」期間に発生していた非運動症状の大半は消失したか、運動機能の状態との関連性が認められなくなった。MFとNMFとの相関性が消失した一因として、術後、「off」期間の症状が比較的軽度となり、特徴的な症状が少なくなったこと、また、特定の運動機能の状態とNMFとの関連付けが困難になったことが考えられる。実際のところ、STN DBSは、「薬効off期間」における身体能力障害の緩和により、MFを軽減することが報告されている²¹。

興味深いことに、各患者が報告した非運動症状数の減少度はNMFの種類によって異なった。術後、患者が報

告した症状のうち、最も大きく減少したのは感覚障害であった。PD患者の疼痛には複雑な特徴がみられる²²。疼痛のfluctuationは「off」期間のエピソードとしてとらえられるが、「off」期間にみられる疼痛性ジストニアのように、運動に由来する場合もある²³。STN DBSはどちらの疼痛にも有効であるが、本研究では「off」期間のジストニアとは関連しない疼痛のみを解析対象とした。術前の聞き取り調査では認知障害は「off」期間に認められていたが、長期STN DBS後、特に精神緩慢の発生頻度が低下した。他の研究では、脳刺激を「on」および「off」にして行った認知機能検査において、STN DBSにより、精神運動能力と作業記憶が改善されることが示されている²⁴⁻²⁶。これまでの研究では、長期STN DBSの結果として、特に言語流暢性や選択的注意能力が悪化する可能性が報告されている^{8,27}。しかし、本研究では認知障害に対する有効性が認められており、これまでの研究とは異なる結果であった。認知障害の改善と神経心理学的検査による客観的指標の変化（術後も不変）との間に相関性は認められなかった。長期STN DBS後にみられた自律神経症状の改善の程度は、特定の症状で特に顕著であった。大量発汗は患者を最も衰弱させ生活の質を下げるNMFの1つであるが、術前には87%を上回る患者で報告されている^{6,28}。DBS後は1例の患者でわずかな発汗エピソードが認められただけで、他の患者では完全に消失した（Figure 1）。いくつかの論文では、脳刺激時に一過性の同側性発汗と散瞳が報告されている²⁹。この作用は、不確帯の下行交感神経線維が刺激されたことによるもので、通常、数時間ないし数日後には消失する。本研究で認められた大量発汗の軽減効果は、おそらく別の機序によるものと考えられる。これらの症状は「off」期間および／またはジスキネジアと関連することから、大量発汗の軽減は、STN DBSによる運動合併症の改善によるものと考えられる。

精神症状については、他の種類のNMFと同じような術後変化が認められず、術後の非運動症状として最も頻度が高かった。疲労の報告頻度は術後、低くなったものの、最もよくみられる非運動愁訴の1つであった。ただし、疲労は症状群であるため、その評価は難しい。身体的な疲労に関するある研究では、フィンガータッピングやforce generation performanceで評価した生理的疲労と、PD患者が質問票に回答した疲労症状との間に相関関係は認められなかった³⁰。ここで注意すべき点は、STN

DBS 下ではドーパミン作動性の取り込みが大きく低下するため、無感情が増強される可能性のあることである³¹。患者は、このような自発性や活動性の低下の原因は疲労にあると考えることが多い。易刺激性や不安症状は、長期 STN DBS の前後を問わず、高頻度に報告されている。Iowa Scales of Personality Change を用いた他の研究では、特に術前に不安が認められた患者において、術後、易刺激性と不安症状が増大する可能性が示唆されている¹¹。Addiction Research Center Inventory のスコアを評価した研究では、ドーパミン補充療法と STN DBS を併用すると、アンフェタミン様の向精神作用が生じることが示されている³²。STN DBS 後に MF が消失した患者 13 例でも、疲労、倦怠感、不安といった非運動症状の fluctuation が報告されている。他の論文でも指摘されているように、気分症状や不安症状は、MF がまったくない場合でも生じうる³³。

本研究では、NMF の様々なカテゴリーにおいて、STN DBS の効果に差がみられたが、この点については、異なる制御機序の存在によってある程度説明できる。通常、NMF は運動機能の状態に依存して発現し、「off」期間との関連が認められる場合、術前のドーパミン系作動薬の投与が有効である。今回、STN DBS 後にみられた感覚障害、認知障害、自律神経症状の改善は、おそらく「純粋な」ドーパミン作動性経路を介した運動機能の改善によるものと考えられる。精神症状は STN DBS による改善度が比較的 low、この差については、いくつかの仮説を立てる

ことができる。まず、本研究では構造化質問票を用いており、患者の主観に依存しているという欠点がある。これが前述の差に結びついた可能性がある。また、精神症状は、他の種類の NMF よりも特異性が低く、これが原因で差が生じた可能性もある。さらに、STN DBS で制御されないと思われる辺縁系のドーパミン作動系（腹側被蓋野）により精神症状が生じていることも考えられる³⁴。実際のところ、DBS の解剖学的標的として最適なのは STN の運動制御に関する領域であり、辺縁系ではない。考えられる説明として、辺縁系の STN 領域に拡散した電流の副作用により、精神症状が発生した可能性が挙げられる。

本研究の結果、STN DBS により NMF が大きく改善することが明らかになった。しかし、この改善効果は、NMF のカテゴリーによって異なった。有痛性、自律神経症状、認知障害については、長期 STN DBS 後、著明な軽減が認められた。一方、精神症状では、異なる反応パターンが示唆された。興味深いことに、STN DBS は大量発汗、アカシジア、思考緩慢など、生活動作に非常に大きな影響を及ぼす NMF に対し、きわめて高い効果を示した。進行期 PD 患者の治療に STN DBS を推奨する根拠として、NMF の中でも特に感覚障害、自律神経症状、認知障害への効果は考慮に値する。

謝辞

英文原稿を校正していただいた Dr. Jessica Anderson Blanc に感謝する。

REFERENCES

1. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-1934.
2. Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105-1111.
3. Krack P, Limousin P, Benabid AL, Pollak P. Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Lancet* 1997;350:1676.
4. Stacy M, Bowron A, Guttman M, et al. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord* 2005;20:726-733.
5. Riley DE, Lang AE. The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:1459-1464.
6. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002;59:408-413.
7. Gunal DI, Nurichalichi K, Tuncer N, et al. The clinical profile of nonmotor fluctuations in Parkinson's disease patients. *Can J Neurol Sci* 2002;29:61-64.
8. Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R, et al. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123 (Part 10):2091-2108.
9. Morrison CE, Borod JC, Perrine K, et al. Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:165-181.

10. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol* 1999;46:217-223.
11. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:701-707.
12. Burkhard PR, Vingerhoets FJG, Berney A, Bogouslavsky J, Villemure JG, Ghika J. Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology* 2004;63:2170-2172.
13. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, et al. Does bilateral stimulation of the subthalamic nucleus aggravate apathy in Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:775-779.
14. Witjas T, Baunez C, Henry JM, et al. Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2005;20:1052-1055.
15. Ardouin C, Voon V, Worbe Y, et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2006;21:1941-1946.
16. The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's disease Study Group. Deep-Brain Stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956-963.
17. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005;128 (Part 10):2240-2249.
18. Thobois S, Mertens P, Guenot M, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: clinical evaluation of 18 patients. *J Neurol* 2002;249:529-534.
19. Ostergaard K, Aa Sunde N. Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic stimulation. *Mov Disord* 2006;21:624-631.
20. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial for deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896-908.
21. Nutt JG, Ruffener SL, Carter JH, et al. Interactions between deep brain stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:1835-1842.
22. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garrion DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986;1:45-49.
23. Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:822-825.
24. Pillon B, Ardouin C, Damier P, et al. Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55:411-418.
25. Jahanshahi M, Ardouin C, Brown RG, et al. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123 (Part 6):1142-1154.
26. Witt K, Pulkowski U, Herzog J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:697-700.
27. Smeding HM, Speelman JD, Koning-haanstra M, et al. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology* 2006;66:1830-1836.
28. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1459-1463.
29. Krack P, Fraix V, Mendes A, Benabid AL, Pollak P. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17 (Suppl 3):S188-S197.
30. Lou JS, Kearns G, Benice T, et al. Levodopa improves physical fatigue in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mov Disord* 2003;18:1108-1114.
31. Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998;121 (Part 3):451-457.
32. Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, et al. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:524-530.
33. Richard IH, Franck S, McDermott MP, et al. The ups and downs of Parkinson's disease: a prospective study of mood and anxiety fluctuations. *Cogn Behav Neurol* 2004;17:201-207.
34. Krack P, Ardouin C, Funkiewiez A, et al. What is the influence of STN stimulation on the limbic loop? In: Kultas-Ilinsky K, II, editor. *Basal ganglia and thalamus in health and movement disorders*. New York: Kluwer Academic/Plenum; 2001. p 333-340.

Abstract

日本人のパーキンソン病患者にみられる睡眠障害の特性： パーキンソン病睡眠評価尺度を用いた研究

Characteristics of Sleep Disturbances in Japanese Patients with Parkinson's Disease. A Study Using Parkinson's Disease Sleep Scale

*Keisuke Suzuki, MD, Yasuyuki Okuma, MD, PhD, Nobutaka Hattori, MD, PhD, Satoshi Kamei, MD, PhD, Fumihito Yoshii, MD, PhD, Hiroya Utsumi, MD, PhD, Yasuo Iwasaki, MD, PhD, Mutsumi Iijima, MD, PhD, Tomoyuki Miyamoto, MD, PhD, Masayuki Miyamoto, MD, PhD, and Koichi Hirata, MD, PhD

*Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan

日本人のパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者にみられる睡眠障害の寄与因子を評価するため、半定型的な質問票を用いて多施設共同の横断的研究を行った。本研究では、パーキンソン病睡眠評価尺度 (Parkinson's disease sleep scale; PDSS, 日本語版) を使用した。すべてのデータは、質問票を用いた聞き取り調査と神経内科医の理学的検査により収集した。本研究は、2005年4月～2005年12月、関東地方の8つの大学病院と関連施設で、PD患者188例 (男性85例、女性103例) と対照被験者144例 (男性64例、女性80例) を対象に実施した。ステップワイズ回帰分析の

結果、PDにおける睡眠障害の有意な危険因子は、治療の合併症、うつ病、年齢、罹病期間であった。PDSSの合計スコアをHoehn and Yahr (HY) 分類別に比較したところ、HY病期IとIV、HY病期IIとIV、HY病期IIIとIVの間に有意差が認められた (Bonferroni検定)。本研究の結果から、日本人のPD患者にみられる睡眠障害の有意な決定因子として、治療の合併症 (ジスキネジア、wearing-off現象、on-off現象)、抑うつ状態、病期が考えられた。PD患者では、運動機能の悪化に並行して、睡眠-覚醒メカニズムに関する神経伝達物質の減少およびニューロンの変性が進行すると推測される。

Movement Disorders Vol. 22, No. 9, 2007, pp. 1245-1251

Key Word

パーキンソン病睡眠評価尺度 (Parkinson's disease sleep scale; PDSS), 睡眠障害, 治療の合併症, うつ病, 日中の眠気

補 遺

パーキンソン病睡眠評価尺度 (Parkinson's disease sleep scale) (Chaudhuriら¹³⁾)

1. 夜間の睡眠の質は総合的にみてどうですか。
2. 寝つきが悪いですか。
3. 睡眠途中で何度も目が醒めてしまいますか。
4. 夜間に手足がじっとしていらなくて睡眠が妨げられることがありますか。
5. 寝床の中で落ち着かない気分になることがありますか。
6. 夜間睡眠中に怖い夢に悩まされますか。
7. 夜間に怖い幻覚に悩まされること (他人からは「ない」と言われるものを見たり聞いたりすること) がありますか。
8. 夜間、トイレに起きますか。
9. 「off」現象のために動くことができず、失禁してしまうことがありますか。
10. 夜間の睡眠中、手足のしびれ感や痛みのために目が覚めることがありますか。
11. 夜間の睡眠中、手足に痛みを伴う筋痙攣がありますか。
12. 痛みのある手または足の異常姿勢で、早朝に目が覚めることがありますか。
13. 目が覚めたときに震えることがありますか。
14. 朝起床後も、疲れや眠気を感じるがありますか。
15. 日中、知らないうちに眠ってしまうことがありますか。

回 答

質問1: 非常に悪い=0, 非常に良い=10

質問2～14: 常にそうである=0, まったくない=10

質問15: 頻繁にある=0, まったくない=10

PDSS scores per item

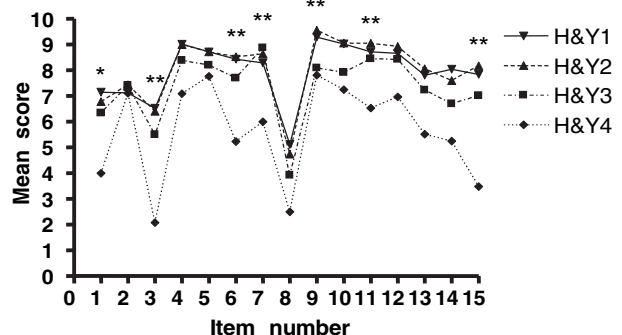


FIG. 4. Profiles of mean Parkinson's disease sleep scale (PDSS) scores of each item according to Hoehn & Yahr (H&Y) stage. There were highly significant differences between H&Y Stage 4 and H&Y Stages 1 to 3 for Items 3, 6, 11, and 15. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (one-way analysis of variance).

Abstract

レボドパ療法と悪性黒色腫のリスク

Treatment with Levodopa and Risk for Malignant Melanoma

*Jorgen H. Olsen, DMSc, Karina Tangerud, BSc, Lene Wermuth, MD, PhD, Kirsten Frederiksen, PhD, and Soren Friis, MD

*Institute of Cancer Epidemiology, Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark

デンマークの病院で診断を受けた 14,088 例のパーキンソン病患者を対象に大規模な追跡調査を実施したところ、悪性黒色腫の発生率は一般集団よりも 2 倍高いことが明らかになった。悪性黒色腫患者 45 例、悪性黒色腫以外の皮膚癌患者 97 例、対照被験者 172 例を対象とするコホート内症例対照研究を行い、レボドパ (L-ドパ) 療法により皮膚癌のリスクが上昇するという仮説について検証した。診断と治療に関する情報は診療録から収集した。特発性パーキンソン病の probable 例と

診断された患者サブグループでは、悪性黒色腫のリスクが他の患者よりも 4 ~ 5 倍高く、有意な上昇が認められた。悪性黒色腫のオッズ比は L-ドパの累積投与量 1,000 g あたり 1.0 (95%信頼区間:0.8 ~ 1.3) で、L-ドパは悪性黒色腫のリスクに影響を及ぼしてはいない。本研究の結果、病院で治療を受けたパーキンソン病患者では悪性黒色腫の高い発生率が認められるが、このリスクは特発性パーキンソン病患者に限定され、L-ドパ療法とは無関係であると結論付けられる。

Movement Disorders Vol. 22, No. 9, 2007, pp. 1252-1257

Key Word パーキンソン病, レボドパ (L-ドパ) 療法, 悪性黒色腫, 悪性黒色腫以外の皮膚癌

TABLE 3. Relative risk (OR) and 95% confidence interval (CI) of malignant melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients notified with Parkinson's disease by degree of diagnostic verification and type of treatment; unmatched analysis

Verification of disease and type of treatment	Controls (n)	Malignant melanoma			Nonmelanoma skin		
		n	OR	95% CI	N	OR	95% CI
Verification of IPD							
Questionable IPD and other	65	6	1		38	1	
Probable IPD ^a	107	39	4.0	1.6-10	59	1.0	0.6-1.7
Probable IPD ^b	107	39	4.6	1.8-11	59	1.1	0.6-1.8
Levodopa							
Cumulative dose (g) ^c							
<600	68	14	0.7	0.3-1.6	30	0.5	0.2-1.0
600-1369	35	14	1		26	1	
≥1370	52	14	0.5	0.2-1.3	31	1.0	0.5-2.0
per 1000 g	155	42	1.0	0.8-1.3	87	1.1	0.9-1.3
Other treatments ^a							
Unexposed to specific drug	67	14	1		40	1	
Anticholinergics	135	7	0.9	0.3-2.1	19	1.3	0.7-2.5
Dopamine agonists	123	14	1.4	0.7-2.8	21	1.1	0.6-2.0
Monoamine oxidase-B inhibitors	114	15	1.2	0.6-2.4	19	0.7	0.4-1.4
Catechol-O-methyltransferase inhibitors	160	3	2.4	0.5-11	2	0.9	0.2-4.8
Any ^d	88	28	1.5	0.8-3.1	47	1.2	0.7-2.0

^aAdjusted for age and sex.

^bAdjusted for year of birth, sex, age at diagnosis of Parkinson's disease.

^cAdjusted for year of birth, sex, age at diagnosis of Parkinson's disease, and likelihood of IPD.

^dIncludes one patient with malignant melanoma and five with nonmelanoma skin cancer who were treated with amantadine. IPD, idiopathic Parkinson's disease.

Abstract

脳血管性パーキンソニズムとパーキンソン病を対象とした [¹²³I] FP-CIT SPECT 試験

[¹²³I] FP-CIT Spect Study in Vascular Parkinsonism and Parkinson's Disease

*, **, ***Jan Zijlmans, MD, PhD, Andrew Evans, MD, Flavia Fontes, MD, Regina Katzenschlager, MD, Svetoslav Gacinovic, MSc, Andrew J Lees, MD, FRCP, and Durval Costa, MD, PhD, FRCP

*National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, United Kingdom

**Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies, University College London, United Kingdom

***Department of Neurology, Amphia Hospital, Breda, The Netherlands

小血管病変 (small vessel disease; SVD) が脳血管性パーキンソニズム (vascular parkinsonism; VP) 発症の原因であることは多くのエビデンスによって裏付けられている。本研究では [¹²³I] FP-CIT SPECT (single photon emission computed tomography) を用いて、VP 患者のシナプス前部のドパミン作動性機能がパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者と同じかどうか、また、VP 患者のパーキンソン症状の重症度とレボドパ (L-ドパ) への反応性がシナプス前部のドパミン作動性機能障害と相関するかどうか検討した。臨床基準を満たす VP 患者 13 例を対象に [¹²³I] FP-CIT SPECT を実施した。VP 患者の大脳基底核における [¹²³I] FP-CIT の平均取り込み量は健常対照群よりも有意に低かったが、asymmetry index (AI) には有意差

がなかった。VP 患者と PD 患者の比較では、平均 AI のみが VP 患者群で有意に低かった。パーキンソニズムの発症が潜行性の VP 患者 (VPi) と急性の VP 患者 (VPa) との間で、各測定項目に有意差は認められなかった。VP 患者の両側大脳基底核で観察された FP-CIT 取り込み量の低下は、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動) のスコアと有意に相関したが、L-ドパ投与後の同スコアの平均低下率 (%) との相関は認められなかった。本研究の結果、大部分の VP 患者ではシナプス前部のドパミン作動性機能が低下していると考えられる。VP 患者の大脳基底核における FP-CIT 取り込みには、左右対称性がみられる。この所見は VP と PD の鑑別診断に有用であり、VP の臨床診断基準として活用できると考えられる。

Movement Disorders Vol. 22, No. 9, 2007, pp. 1278-1285

Key Word 脳血管性パーキンソニズム, FP-CIT SPECT, L-ドパ投与, 基準

TABLE 1. *Clinical characteristics of all VP subjects*

Group no.	Age (yr)	Sex	Disease duration (yr)	Onset	UPDRS part 3	MMSE < 24	L-dopa challenge (%)	MRI-scan
1	70	M	6	Insidious	61 ^s	–	<5	WMC
2	66	F	3	Insidious	24 ^s	–	21	WMC, R-PO, L+R: P,CN,GP,T
3	81	F	10	Insidious	13 ^s	–	0	WMC
4	67	M	11	Acute	30 ^a	–	0	WMC, R: P,GP,PO
5	76	F	4	Insidious	4 ^s	–	<5	WMC
6	56	M	2	Acute	5 ^a	–	60	L: P
7	78	F	10	Acute	27 ^s	–	52	WMC, PO, L+R: P,CN,GP
8	76	M	7	Insidious	26 ^s	+	19	WMC
9	77	M	5	Insidious	60 ^s	+	0	WMC, L+R: P
10	89	M	18	Acute	26 ^s	–	15	WMC, R+L: GP, Mes.
11	67	F	3	Insidious	35 ^a	–	<5	WMC, L: GP
12	82	M	4	Acute	11 ^s	–	0	WMC, R+L: GP
13	79	F	3	Acute	13 ^s	–	0	WMC, R: GP, SN

Group data are shown as mean \pm S.D. UPDRS-3 reflects the motor sub-score of the Unified Parkinson's disease rating scale while "off". MMSE: mini-mental state examination.¹⁶ ^s: signs were symmetrical. ^a: signs were asymmetrical. WMC: diffuse confluent white matter changes, mainly located in the watershed areas (periventricularly and deep white matter). P: lacunar infarction in the putamen; CN: in the caudate nucleus; GP: in the Globus Pallidus; T: in the thalamus; PO: in the pons; Mes.: in mesencephalon (near red nucleus); SN: substantia nigra; L: left; R: right.

TABLE 2. *Striatal binding potential index, subregional ratios, and asymmetry in VP patients, controls, and PD patients (Mann-Whitney U test comparison between two independent samples)*

	Number	Total striatal BP% R, mean	Total striatal BP% L, mean	Total striatal BP% R+L, mean	Caudate/putamen ratio, mean	Caudate/post putamen ratio, mean	AI, mean
VPi	7	26.6 (4.4–51)	28 (9.4–62)	27.3 (6.9–56.5)	1.47 \diamond (1.22–1.63)	1.85# (1.39–2.56)	6.6* (1–18.2)
VPa	6	24.8 (7–53.9)	26.4 (13.9–50.1)	25.6 (16.1–52.0)	1.47 $\diamond\diamond$ (1.33–1.76)	1.79## (1.45–2.24)	10.9 \blacklozenge (1.8–28.79)
PD	14	20.9(8.4–44.6)	22.6 (2.4–53.8)	22.2 (5.4–49.2)	1.60 (1.25–2.1)	1.97 (1.43–3.03)	35.3 (3.8–111.9)
Normal	14	69.4 (48.5–91.5)	68.5 (52.2–97.3)	69 (51.7–94.4)	1.18 (1.02–1.46)	1.39 (1.22–1.91)	5.3 (0.4–11.6)

Values in parentheses are in ranges.

VPi versus PD: *Only the asymmetry index is significantly different (2 tailed test) $P = 0.002$.

VPa versus PD: \blacklozenge Only the asymmetry index is significantly different (2 tailed test) $P = 0.021$.

VPi versus Normal: BP% R + L; $P = 0.001$, \diamond Caudate/putamen ratio: $P = 0.004$, # Caudate/post putamen ratio: $P = 0.006$.

VPa versus Normal: BP% R + L: $P = 0.001$, $\diamond\diamond$ Caudate/putamen ratio: $P = 0.004$, ## Caudate/post putamen ratio: $P = 0.007$.

Abstract

パーキンソン病における軽度認知障害の定義

Defining Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease

*John N. Caviness, MD, Erika Driver-Dunckley, MD, Donald J. Connor, PhD, PhD, Marwan N. Sabbagh, MD, Joseph G. Hentz, MS, Brie Noble, BS, Virgilio Gerald H. Evidente, MD, Holly A. Shill, MD, and Charles H. Adler, MD, PhD

*Department of Neurology, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona

本研究の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) (PD-MCI) の特徴を明らかにすることである。PD-MCI は、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) の前駆症状である MCI と類似すると考えられている。我々は脳バンクに登録された PD 患者 86 例を、認知機能正常 (PD-CogNL) 群, PD-MCI 群, DSM-IV 基準の PD による認知症 (PD-D) 群に分類した。PD-MCI は、患者に認知症がなく、神経心理学的検査において、認知機能に関する 1 領域以上で標準偏差 1.5 以上の障害がみられる場合と定義した。PD 患者 86 例のうち、21%が PD-MCI 群, 62%が PD-CogNL 群, 17%が PD-D 群に分類された。PD-MCI 群の PD 罹病

期間および Mini Mental State Examination (MMSE) スコアの平均値は PD-CogNL 群と PD-D 群の中間にあり、両群との間に有意差が認められた。PD-MCI 群で最も高頻度に見られた認知障害は前頭葉/遂行機能不全で、次に記憶欠損が多かった。PD-MCI の特徴として、複数の領域にわたる障害よりも、単一領域で異常が認められることが多かった。PD-CogNL と PD-D の間には軽度の臨床症状を伴う認知障害の段階があり、AD の前駆症状としてみられる MCI と同様の基準が適用できる。PD-MCI の基準を明確化することで、PD の認知障害に関する詳細な研究が可能となり、これまでよりも早期に治療が開始できると考えられる。

Movement Disorders Vol. 22, No. 9, 2007, pp. 1272-1277

Key Word 軽度認知障害, 認知症, パーキンソン病

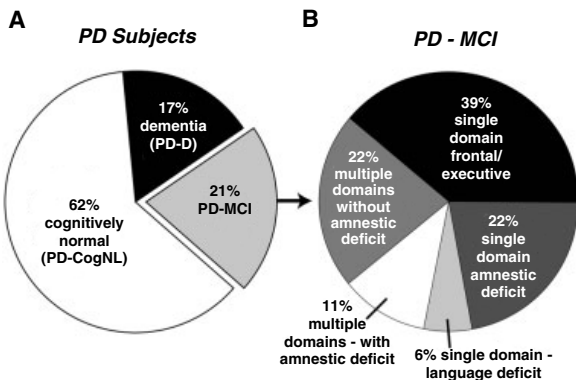


FIG. 1. Pie chart shows the relative proportion of PD-CogNL, PD-MCI, and PD-D in the PD sample (a). The relative proportion of PD-MCI types by cognitive domain classification is shown (b).

TABLE 2. General characteristics of the three groups

	PD-CogNL (N = 53)	PD-MCI (N = 18)	PD-D (N = 15)
Age at Baseline (y)	75.2 (8.5)	74.6 (8.8)	79.9 (7.3)
Age at PD Onset (y)	70.0 (11.2)	65.1 (12.1)	63.5 (9.4)
Education (y)	15.3 (2.9)	14.6 (2.5)	15.6 (2.8)
PD Duration (y)	5.4 (4.2)**	9.2 (5.0)	16.8 (6.6)**
UPDRS Motor	17.5 (9.5)*	24.9 (16.2)	36.1 (11.7)*
Levodopa Equivalents (mg)	479 (392)	621 (363)	647 (314)
MMSE	28.7 (1.2)***	26.8 (2.1)	17.7 (6.9)***

The values are mean (SD). Asterisks refer to significant comparisons to the PD-MCI group: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

Abstract

パーキンソン病およびパーキンソン・プラス症候群に伴う本態性振戦の有病率

Prevalence of Essential Tremor in Patients with Parkinson's Disease vs. Parkinson-Plus Syndromes

*Elan D. Louis, MD, MSc and Steven J. Frucht, MD

*Gertrude H. Sergievsky Center, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, New York, USA

臨床論文では、本態性振戦 (essential tremor; ET) とパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) との関連性が示唆されている。また、最近の病理学研究では、ET患者でレビー小体の出現が報告されている。一部のET患者はレビー小体病であると仮定すると、ET患者にパーキンソニズムが発生した場合、レビー小体のないパーキンソニズムよりも、レビー小体が出現するPDを発症している可能性が高いと推測される。本研究では、PD患者とパーキンソン・プラス症候群 (Parkinson-plus syndrome) 患者を対象に、ETの診断率を比較した。Neurological Institute of New York (NI) の診療録を後ろ向きにレビューした。PD患者210例とパーキンソン・プラス症候群患者210例を比較したところ、

検査時に運動時振戦が認められたのはPD患者の方が多かった [119例 (56.7%) 対70例 (33.3%), $p < 0.001$]。PD患者はパーキンソン・プラス症候群患者に比べ、すでにETの診断を受けている者が多く [7.1% 対2.4%, オッズ比 (OR): 3.16, 95%信頼区間 (CI): 1.13 ~ 8.85, $p = 0.02$]、またNIの神経内科医にETと診断される者も多かった (5.3% 対0.0%, OR: 12.85, 95% CI: 1.66 ~ 99.8, $p = 0.001$)。PD患者では、パーキンソン・プラス症候群患者よりも3 ~ 13倍多くETと診断されていた。以上のデータから、ETとPDとの関連性が確認され、また、ETとレビー小体病が関連する可能性も示唆される。

Movement Disorders Vol. 22, No. 10, 2007, pp. 1402-1407

Key Word 本態性振戦, パーキンソン病, レビー小体

TABLE 1. PD patients vs. patients with Parkinson-plus syndromes: demographic and clinical comparisons

	PD (N = 210)	Parkinson-plus syndromes (N = 210)	Significance (P)
Age (years)	66.6 ± 11.4	69.4 ± 9.3	0.007
Gender (male)	139 (66.2)	101 (48.1)	<0.001
Family history of tremor			0.002
None	172 (81.9)	195 (92.9)	
ET	9 (4.3)	2 (1.0)	
ET and PD/parkinsonism	4 (1.9)	0 (0)	
PD	18 (8.6)	11 (5.2)	
Other type of parkinsonism	0 (0)	2 (1.0)	
Tremor type unknown	5 (2.4)	0 (0)	
Family history unknown	2 (1.0)	0 (0)	
Hoehn and Yahr score	2.1 ± 0.9	3.1 ± 1.0	<0.001
Presence of rest tremor on examination	136 (64.8)	46 (21.9)	<0.001

Values are mean ± SD or numbers (percentages).

TABLE 2. History of tremor and ET in PD patients vs. patients with Parkinson-plus syndromes

	PD (N = 210)	Parkinson-plus syndromes (N = 210)	Significance (P)
Had had a complaint of action tremor prior to the initial NI evaluation	27 (12.9)	15 (7.1)	0.05
Diagnosis of ET prior to the initial NI evaluation	15 (7.1)	5 (2.4)	0.02
Presence of kinetic tremor on examination	119 (56.7)	70 (33.3)	<0.001
Diagnosis of ET (with PD or Parkinson-plus syndrome) assigned during the initial NI evaluation	11 (5.3)	0 (0.0)	0.001

Values are numbers (percentages).

Abstract

ハンチントン病類縁疾患 2 型 (HDL-2) の神経病理学的所見

Huntington's Disease Like-2 Neuropathology

*Penny E. Greenstein, MD, Jean-Paul G. Vonsattel, MD, Russell L. Margolis, MD, PhD, and Jeffrey T. Joseph, MD, PhD

*Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

ハンチントン病類縁疾患 2 型 (Huntington's disease like-2; HDL-2) と呼ばれる神経変性疾患は最近報告された常染色体優性遺伝性疾患で、ハンチントン病 (Huntington's disease; HD) とよく似た特徴を有する。HDL-2 患者の神経病理学的所見については、一例報告で述べられているにすぎない。本研究では、分子診断で確認された新規患者 2 例の臨床症状と病理学的所見を報告し、既報の症例および HD 患者と比較する。HDL-2 患者 2 例の診療録をレビューし、免疫ペルオキシダーゼ染色を含む標準的な神経病理学的検査により患者の脳を調べた。また、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) によりリピート長を調べ、各患者の診断を確定した。症例 1 は強迫神経症の疑いがあり、症例 2 はうつ病と視力低下を有していた。2 例とも筋緊張亢進と歯車様固縮を発現していたが、舞踏アテトーゼ運動

(choreoathetosis) はみられなかった。尾状核および被殻では、特に背側と外側に広範な神経変性が認められた。これに加え、症例 1 では側頭葉外側皮質、前頭葉外側皮質、眼窩前頭皮質の萎縮、症例 2 では後頭葉皮質および頭頂葉皮質に著明な神経変性が認められた。いずれの患者も小脳や脳幹に有意な変化はみられなかったが、ユビキチン免疫反応性の神経核内封入体 (neuronal intranuclear inclusion; NII) は 2 例ともに認められた。本研究でレビューした HDL-2 患者には、パーキンソン症候群を伴う前頭葉機能の有意な抑制、舞踏病様運動の欠如、アフリカ系人種という特徴があった。病理学的に HDL-2 患者でみられる新線条体への影響は HD と類似しているが、少なくとも一部の HDL-2 症例においては、後頭葉を含む大脳皮質局所病変の程度が HD とは異なると考えられる。

Movement Disorders Vol. 22, No. 10, 2007, pp. 1416-1423

Key Word ハンチントン病類縁疾患 2 型, 神経病理学, トリプルリピート, ハンチントン病

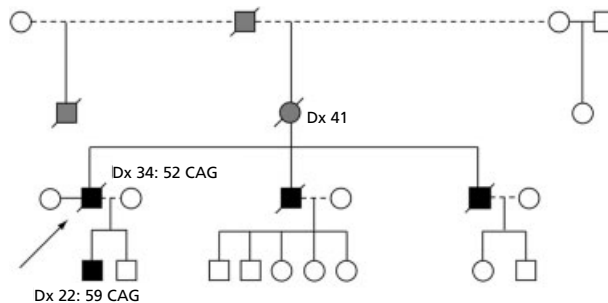


FIG. 1. Family tree for Case 2. The proband is indicated with an arrow. The dotted lines indicate no legal marriage. The gray shade indicates family members with presumed involvement based on family reporting but not on direct observation or genetic testing. (Abbreviations: Dx, age at diagnosis; CAG, number of CAG/CTG repeats).

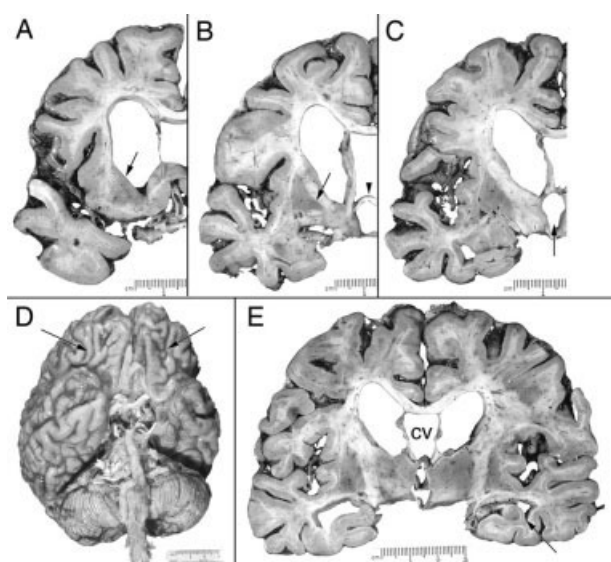


FIG. 2. Case 1: Gross Pathology. Panels A through C show a serial set of half-coronal sections through the central brain. The lateral ventricle is moderately dilated and the head of the caudate nucleus is flat (Panel A, arrow). In Panel B, the external segment of the globus pallidus is dark rather than pale (arrow). While the putamen is small, it is less involved than the caudate nucleus (Panels B and C). The third ventricle is also moderately dilated (Panel C, arrow). In Panel D, the inferior surface of the cortex is gnarled, especially in the orbitofrontal areas (arrows), indicative of tissue loss. Panel E shows the cavum vergae (cv) plus the greater atrophy of the inferior thalamus and hypothalamus. The hippocampus is mildly to moderately shrunken (arrow).

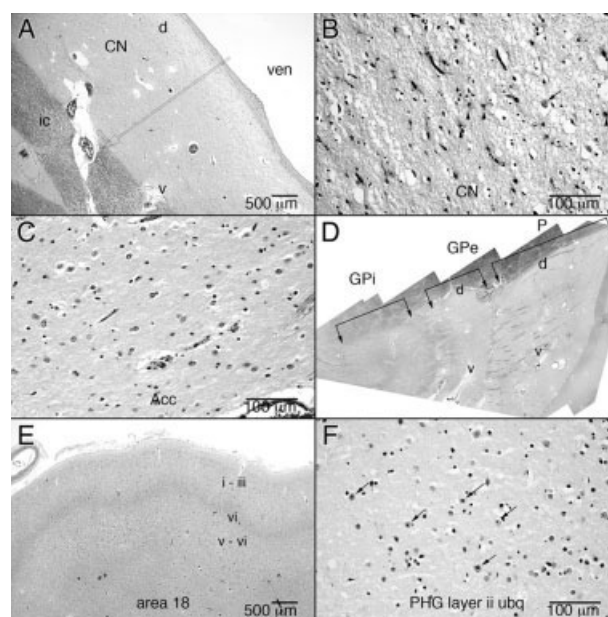


FIG. 3. Case 1 Histology. Panel A is a low-magnification view of the head of the caudate nucleus. It shows a gradient of decreasing spongiosis from the ventricular surface to the internal capsule (arrow). In a representative region from the central area of the caudate nucleus body (Panel B), neurons are rare (arrow) and the background is spongiotic with many reactive astrocytes (arrowheads). In contrast, Panel C shows that the accumbens at the same magnification is relatively spared; the neuropil is relatively uniform and mildly gliotic. The low-magnification view of the putamen (P) and globus pallidus (GP) in Panel D is assembled from an overlapping series of higher-magnification images. The internal segment of the globus pallidus (GPI) is nearly normal. The external segment (GPe) has fewer myelinated fibers dorsally (d), compared to ventrally (v). As demonstrated by pencyllary fiber density, the putamen (P) also shows greater involvement dorsally (d) than ventrally (v). Panel E is a low magnification view of Brodmann area 18, adjacent to the primary visual cortex. The deeper layers of this cortex (Layers v-vi) show a moderate loss of neuropil, compared to the more mild changes in superficial Layers (i-iii) or with less involved areas of cortex elsewhere. Although it showed few degenerative changes, the parahippocampal neurons contained frequent ubiquitin-immunoreactive neuronal intranuclear inclusions (arrows). (Panels A-E: H&E/LFB stain; Panel F: ubiquitin immunoperoxidase stain).

Abstract

ジストニア患者の大脳皮質にみられる短期可塑性： 反復経頭蓋磁気刺激に関する研究

Short-Term Cortical Plasticity in Patients with Dystonia: A Study with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

*Francesca Gilio, MD, Antonio Suppa, MD, Matteo Bologna, MD, Cinzia Lorenzano, MD, Giovanni Fabbrini, MD, and Alfredo Berardelli, MD

*Department of Neurological Sciences and Neuromed Institute (IRCCS), University of Rome "La Sapienza", Rome, Italy

周波数を 5 Hz とし、安静時運動閾値 (resting motor threshold; RMT) 以上の強度で反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) を実施した場合、運動誘発電位 (motor-evoked potential; MEP) の振幅は徐々に増大し、刺激終了後も効果は持続する。このような現象は、大脳皮質介在ニューロンの興奮が短期的に亢進することで発生する。本研究では、上肢ジストニア患者と健常者に 5 Hz の rTMS を実施し、磁気刺激中の MEP の振幅増大と、刺激終了後の効果持続が同様に認められるか否かを検討した。被験者を安静状態におき、一次運動野に RMT の 120% の強度で 5 回、10 回、20 回の反復刺激を加えた。rTMS 後、conditioning-test paradigm を用いて様々な時間間隔 (0.5 ~ 10 秒) で RMT の 120% の強度で単発の test 刺激と、単発の conditioning 刺激を加えた。また、周波数を 1 Hz とし、RMT を超える強度に設定し

た rTMS も実施した。反復刺激中およびテスト刺激中に MEP の振幅を測定した。対照実験では尺骨神経を刺激し、筋単収縮による求心性インプットが MEP 振幅に及ぼす影響を検討した。本研究では、患者および健常者において 5 Hz の反復刺激中の MEP 振幅は有意に増大し、5 Hz の rTMS 終了後も MEP に対する効果が持続したが、その程度および持続時間は健常者よりも上肢ジストニア患者で顕著であった。1 Hz の rTMS では、刺激中および刺激後も MEP の振幅に変化はみられなかった。尺骨神経を刺激した場合、test 刺激時に MEP の振幅の変化は認められなかった。結論として、上肢ジストニア患者に RMT を超える強度で 5 Hz の rTMS を行うと増大した MEP の回復過程に異常がみられたことから、大脳皮質の短期可塑性における異常パターンが示唆される。

Movement Disorders Vol. 22, No. 10, 2007, pp. 1436-1443

Key Word 反復経頭蓋磁気刺激療法, 運動誘発電位, 残効, ジストニア

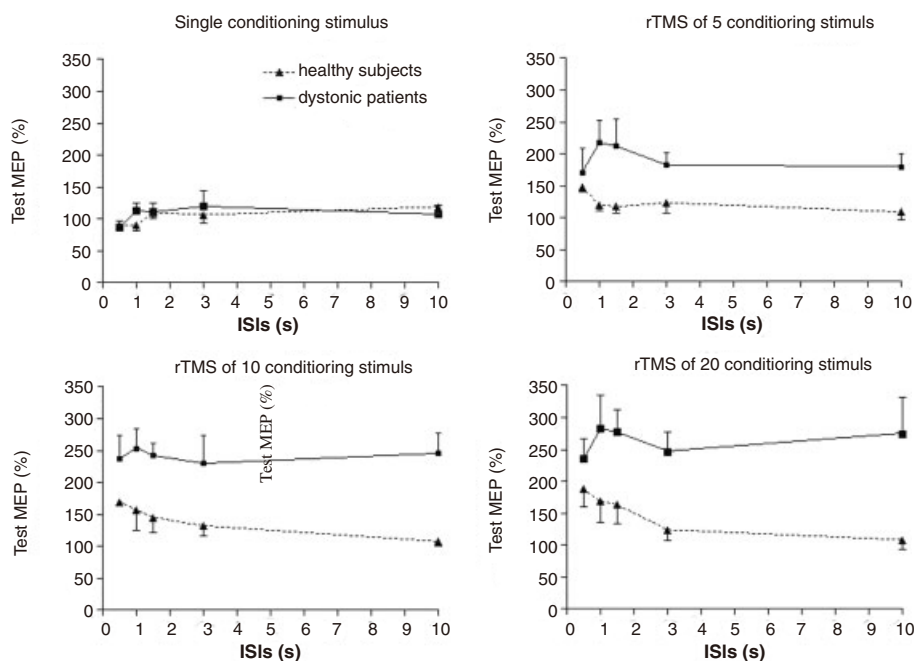


FIG. 3. Effects of suprathreshold 5 Hz-rTMS (trains of 5, 10, and 20 stimuli) and a single stimulus on the amplitude of test MEPs at different ISIs in dystonic patients (continuous line) and healthy subjects (dashed line). Each point corresponds to the mean MEP test amplitude expressed as percentage of the unconditioned responses. Vertical bars denote means \pm SE. Note that 5 Hz-rTMS trains elicited after-effects on the MEP amplitude more pronounced in patients than in healthy subjects.

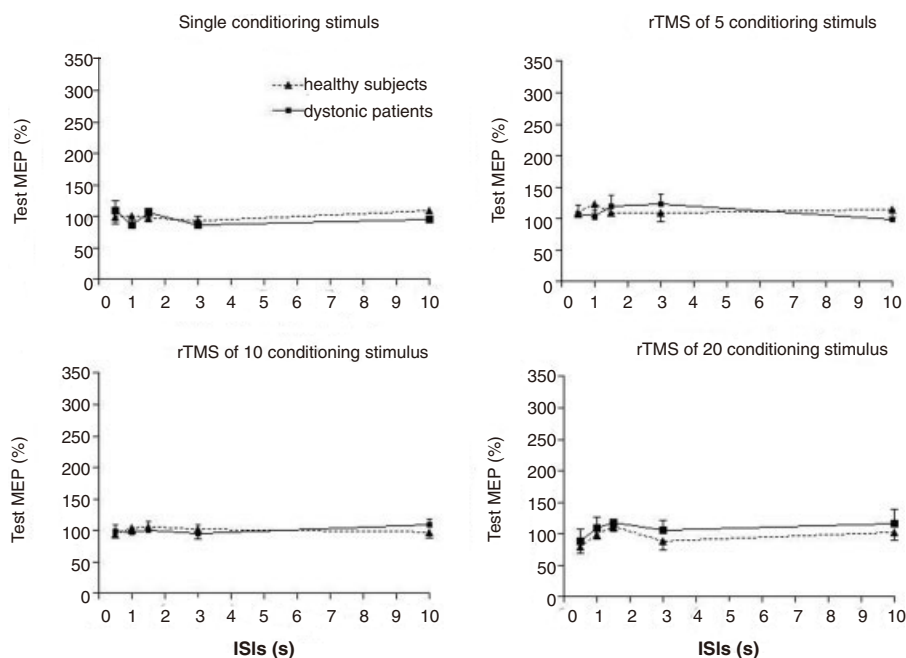


FIG. 4. Effects of suprathreshold 1 Hz-rTMS (trains of 5, 10, and 20 stimuli) and a single stimulus on the amplitude of test MEP delivered at different ISIs after trains ended in dystonic patients (continuous line) and healthy subjects (dashed line). Each point corresponds to the mean MEP amplitude expressed as a percentage of the unconditioned responses. Vertical bars denote means \pm SE. Note that the test MEP did not significantly change in amplitude after 1 Hz-rTMS trains.

Abstract

深部脳刺激のアウトカムにパーキンソン病患者の年齢は影響するか？

Does Ageing Influence Deep Brain Stimulation Outcomes in Parkinson's Disease?

*Fabienne Ory-Magne, MD, Christine Brefel-Courbon, MD, Marion Simonetta-Moreau, MD, PhD, Nelly Fabre, MD, Jean Albert Lotterrie, MD, Patrick Chaynes, MD, PhD, Isabelle Berry, MD, PhD, Yves Lazorthes, MD, PhD, and Olivier Rascol, MD, PhD

*Department of Neurology, University Hospital CHU, Toulouse, France

本研究では、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者において、視床下核の深部脳刺激 (subthalamic nucleus deep brain stimulation; STN-DBS) 療法後の臨床症状、認知機能、生活の質に関するアウトカムに患者の年齢が影響するかどうか検討した。術前、および術後 12 カ月、24 カ月の時点で、PD 患者の運動機能 [Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)]、気分、認知機能、生活の質 [Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)] を評価し、有害事象も記録した。回帰分析を用いて、これらの術後の評価項目の結果と年齢との相関関係を検討した。脳出血のリスクはノンパラメトリック検定で評価した。本研究には 45 例の患者 (平均年齢: 60 ± 9 歳, 範囲:

40~73 歳) を登録した。術後 12 カ月の時点で、UPDRS および PDQ-39 のスコアの改善と年齢との間に有意な相関は認められなかった。術後 24 カ月の時点では、PDQ-39 の 3 つのサブスケール [運動機能 (mobility)、日常生活動作 (activities of daily life)、認知機能 (cognition)] の改善と年齢との間に有意な負の相関が認められた。認知障害は年齢と相関しなかったが、無感情とうつ病は、年齢との間に正の相関が認められた。脳出血のリスクには患者の年齢が影響した。進行期 PD の高齢患者において、STN-DBS は有効な治療法である。高齢患者が感じる生活の質を正確に評価し、実際の出血リスクを明らかにするには、より大規模かつ長期間の追跡調査が必要である。

Movement Disorders Vol. 22, No. 10, 2007, pp. 1457-1463

Key Word

年齢, 深部脳刺激, 視床下核

TABLE 1. Results of the assessments before, and 12 and 24 months after STN DBS

	Before surgery, N = 45	After surgery, on stimulation	
		12 months, N = 43	24 months, N = 39
UPDRS II	14.2 (8.2)	9.2 (5.4)	11.7 (5.7)
UPDRS III On Drug	18.1 (8.2)	13.8 (9.4)	14.4 (9.2)
UPDRS III Off Drug	44.7 (14.5)	21.2 (12)	22.1 (12.0)
Axial subscore On Drug	2.6 (2.1)	1.7 (1.7)	2.1 (1.9)
Axial subscore Off Drug	7.4 (3.5)	2.6 (2.7)	3.2 (2.9)
UPDRS IV	10.2 (4.9)	2.6 (2.5)	3.8 (3.3)
Subscale IVA dyskinesias	5.1 (2.9)	0.9 (1.2)	1.7 (2.3)
Subscale IVB motor fluctuations	3.7 (1.5)	0.7 (1.0)	1.0 (1.4)
Levodopa equivalent doses (mg/day)	1466 (665)	595 (437)	602 (458)

Value are means (SD)

TABLE 2. Quality of life, neuropsychological tests and mood test before, and 12 and 24 months after surgery

	Before surgery, N = 45	After surgery	
		12 months, N = 43	24 months, N = 39
Quality of life			
Mobility	58.5 (2.6)	31.7 (22.9)	38.2 (25.5)
ADL	52.1 (19.8)	27.4 (19.7)	31.5 (21.8)
Emotional well-being	43.1 (18.9)	27.7 (21.3)	32.1 (26.2)
Stigma	44.0 (26.8)	20.6 (24.1)	25.5 (26.0)
Social support	18.7 (22.2)	13.8 (18.3)	18.8 (21.4)
Cognition	34.6 (13.3)	25.1 (17.8)	29.9 (19.4)
Communication	39.7 (19.9)	30.5 (21.3)	36.3 (24.2)
Bodily discomfort	55.6 (20.9)	30.9 (22.1)	37.8 (23.4)
Neuropsychological tests			
G&B total/48	45.8 (2.9)	46.1 (4.7)	46.8 (1.5)
TMT A (sec)	65.7 (44.2)	57.8 (34.7)	71.1 (60.2)
TMT B (sec)	186.3 (168)	200.5 (161.6)	187.1 (141.4)
Stroop color (no.)	84.1 (27)	80.7 (25.4)	83.1 (25.4)
Fluency (no.)	16.9 (7.9)	15.2 (8.0)	15.7 (5.9)
Mood tests			
MADRS	11.0 (7.0)	8.3 (6.1)	10.5 (8.3)

Values are means (SD).

TMT: trail making test; G&B: Grobber and Buschke; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; ADL: activities of daily living

Abstract

レストレスレッグス症候群の病態生理

Pathophysiological Concepts of Restless Legs Syndrome

*Walter Paulus, MD, Pascal Dowling, MPhil, Roselyne Rijsman, MD, PhD, Karin Stiasny-Kolster, MD, Claudia Trenkwalder, MD, and Al de Weerd, MD, PhD

*Department of Clinical Neurophysiology, University of Göttingen, Göttingen, Germany

レストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome; RLS) の病態生理は、主に神経画像所見と神経生理学的データに基づいて解釈されている。近い将来、遺伝学の進歩によって未解決の問題が解明されることが期待されるものの、現時点では、治療効果の検討を通じて RLS を理解せざるを得ない。RLS の病態生理として、ドパミン作動系の機能障害 (おそらく線条体および/または脊髄のドパミン受容体の変化) や、ドパミン作動系

の一部である視床下部に局在する A11 ニューロン群の機能障害が想定されている。これらのニューロンは脊髄神経の興奮を制御する役割をもち、この機構に変化が生じると、脳幹では主に下肢の求心性線維の感覚処理が障害を受ける。このような神経生理学的な興奮の変化は、疼痛閾値の測定、H 反射検査、定量的感覚検査等、様々な方法で評価できる。

Movement Disorders Vol. 22, No. 10, 2007, pp. 1451-1456

Key Word レストレスレッグス, 病態生理, 脊髄, ドパミン, オピエート

Abstract

パーキンソン病患者の意思決定能力と認知障害に関する比較対照試験

Controlled Study of Decision-Making and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease

*Javier Pagonabarraga, MD, Carmen García-Sánchez, PhD, Gisela Llebaria, PhD, Berta Pascual-Sedano, MD, PhD, Alexandre Gironell, MD, PhD, and Jaime Kulisevsky, MD, PhD

*Movement Disorders Unit, Neurology Department, Sant Pau Hospital, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) では、脳内報酬系の機能障害に伴う衝動制御障害 (impulse control disorder; ICD) が報告されている。PD 患者において、辺縁系機能障害の臨床マーカーと人口統計学的特性や認知機能状態との関連性はまだ明らかにされていない。本研究では、ICD の既往歴のない非認知症 PD 患者の代表的サンプルにおいて、辺縁系機能障害と認知障害との関連性を検討した。評価には、意思決定能力に関する risk-taking test と包括的な神経心理学的検査を用いた。非認知症 PD 患者 35 例と対照被験者 31 例 (PD 患者群と年齢、性別、学歴が一致) を対象とする前向き比較対照試験において、Iowa gambling task (IGT) を用いて意思決定能力を検討し、認知機能全般は Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) と言語流暢度、遂行

能力は Stroop Color Word Naming Test と数唱検査、記憶能力は Rey Auditory Verbal Learning Test で評価した。PD 患者群では、対照群に比べ IGT の結果は有意に不良であった。ドパミン系作動薬治療を含む人口統計学的変数や、レボドパ (L-ドパ) の運動機能改善効果 (安定あるいは変動) と IGT の結果との関係は明らかではなかった。また、IGT の結果は遂行能力と無関係であった。これに対し、記憶能力および認知機能全般は、IGT の結果と逆相関を示し、MDRS と記憶能力のスコアが良好な患者では、IGT の結果が有意に不良であった。今回の結果から、非認知症 PD 患者には辺縁系の機能障害が潜在することが確認された。また、意思決定能力の障害は遂行能力の障害とは無関係であるが、認知機能が良好な患者ほど危険な行為を行いやすいと考えられる。

Movement Disorders Vol. 22, No. 10, 2007, pp. 1430-1435

Key Word

パーキンソン病, Iowa gambling task, 神経精神医学, 衝動性障害, 認知

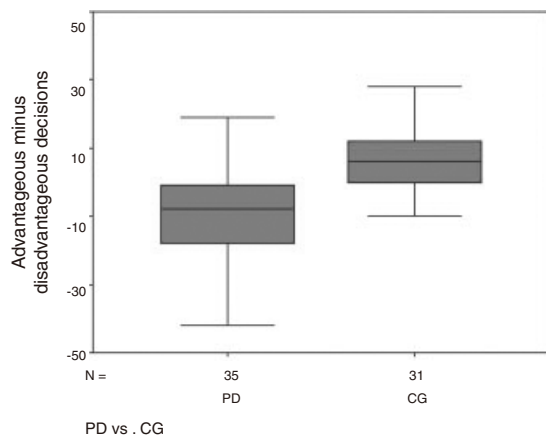


FIG. 1. Impaired decision-making in the PD group, as shown by lower mean total IGT score (-10.8 ± 19 vs. 6.1 ± 17 ; $t, P < 0.0001$) versus controls (CG). PD patients significantly chose the high-risky decks, that offer immediate rewards but result in long-term overall loss.

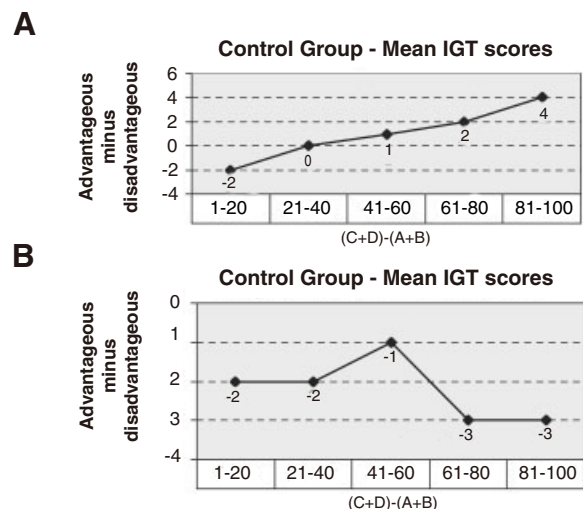


FIG. 2. Defective reward-related reinforcement learning in (B) PD patients, who failed to progressively choose the most advantageous decks in each block of 20 trials, compared to (A) controls (CG), who showed a normal pattern of learning through the performance of the IGT. (C + D) advantageous decks; (A + B) disadvantageous decks.

Abstract

パーキンソン病患者の日中過眠に関する フランスの全国調査

A Nationwide Survey of Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease in France

*Imad Ghorayeb, MD, PhD, Anderson Loundou, PhD, Pascal Auquier, MD, Yves Dauvilliers, MD, PhD, Bernard Bioulac, MD, PhD, and François Tison, MD, PhD

*Service d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France

フランス国内のパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 外来患者において、日中過眠 (excessive daytime sleepiness; EDS) や自動車運転中の居眠りおよび突発性睡眠 (sudden onset of sleep episodes; SOOS) がどの程度みられるかを検討した。神経内科の開業医および勤務医に対し、認知症のないPD患者の連続した10症例を全国標本調査に登録するよう要請した。患者はいずれも Epworth Sleepiness Scale (ESS) と、運転中の居眠りおよびSOOSの頻度に関する質問票への回答を完了した。患者の臨床および人口統計学的データを収集した。PD患者1,625例で調査を実施した。調査の

結果、EDS (ESSスコア ≥ 10) は29%の患者に認められた。一方、運転中の居眠りが多いと回答した患者は、わずか0.8%であり、運転中にまったく予期しないSOOSを経験した患者は0.5%であった。EDSの危険因子は、性別が男性であること、日常生活動作能力の低下、1日あたりのレボドパ (L-ドパ) 換算用量が高いことであった。運転中のSOOSの危険因子は、ESSスコア ≥ 10 、性別が男性であること、Hoehn and Yahr分類の重症度が比較的軽いことであった。EDSは外来のPD患者に多くみられ、自動車運転中の居眠りおよびSOOSの重要な危険因子である。

Movement Disorders Vol. 22, No. 11, 2007, pp. 1567-1572

Key Word パーキンソン病, 日中過眠, 突発性睡眠, 危険因子, Epworth Sleepiness Scale

TABLE 3. Patient distribution within the different treatment groups and the corresponding levodopa equivalent and mean Epworth sleepiness scale score

	Population study	Levodopa alone	DA alone*				Levodopa and DA**			
			Piribedil	Ropinirole	Pergolide	Bromocriptine	Levodopa + piribedil	Levodopa + ropinirole	Levodopa + pergolide	Levodopa + bromocriptine
Number of patients	1625	404	73	65	31	3	179	180	110	35
DA mean dose (mg)			154.3	7.7	2.3	45	142.9	8.8	2.4	27
Levodopa mean dose (mg)		455.5					436.2	507.7	569.3	503.6
Levodopa equivalent mean dose (mg)	585	455.5	308.6	128.3	230	450	722	654.4	809.3	773.6
Mean ESS score	7.1	6.7	6.5	6.6	6.6	5.3	7.6	7	7.9	7.5

*172 patients received DA alone, and the mean ESS score was 6.6.

**548 patients received levodopa and DA; levodopa mean dose was 712.2 mg; the mean ESS score was 7.5.
DA, dopamine agonist; ESS, Epworth sleepiness scale.

TABLE 4. Number and percentage distribution of drivers as a function of chance of sleepiness (A) and sudden onset of sleep (SOS) episode (B)

A. Dozing while driving (item 9)			B. SOS while driving (item 9)		
Chance of dozing	Number of drivers	Percentage of drivers	SOS episodes while driving	Number of drivers	Percentage of drivers
0 (never)	712	84%	0 (never)	745	88.9%
1 (slight chance)	101	11.9%	1 (occasionally unpredictable)	81	9.7%
2 (moderate chance)	28	3.3%	2 (often unpredictable)	8	1%
3 (high chance)	7	0.8%	3 (always unpredictable)	4	0.5%

Abstract

劣性遺伝形式をとるビックリ病 (hyperekplexia) の家系で発見された *GLRA1* 変異

A Novel *GLRA1* Mutation in a Recessive Hyperekplexia Pedigree

*Rob J. Forsyth, PhD, FRCPCH, Artemis D. Gika, PhD, MRCPCH, Ieke Ginjaar, PhD, and Marina A.J. Tijssen, MD, PhD

**Sir James Spence Institute, Royal Victoria Infirmary, Newcastle University, Newcastle upon Tyne NE1 4LP, United Kingdom*

クルド人家系において、劣性遺伝形式をとる重度のビックリ病 (hyperekplexia) の原因となる遺伝子変異が新たに同定された。本稿では、この新たに発見された、グリシン受容体 *GLRA1* サブユニットの M1 膜貫通領域における Y228C 突然変異について報告する。

Movement Disorders Vol.22, No.11, 2007, pp.1643-1645

Key Word ビックリ病 (hyperekplexia), グリシン受容体, *GLRA1*

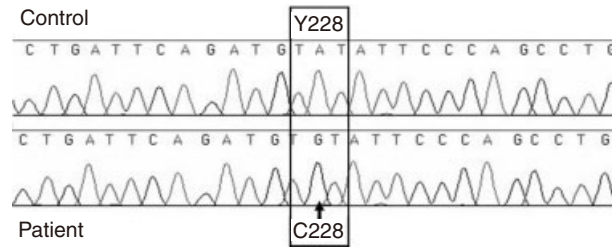


FIG. 1. Electropherogram of *GLRA1* sequence.

Abstract

パーキンソン病患者の嗅覚機能と嗅溝の深さに関する解析

Analysis of Olfactory Function and the Depth of Olfactory Sulcus in Patients with Parkinson's Disease

*Ji Youn Kim, MD, Won Yong Lee, MD, PhD, Eun Joo Chung, MD, and Hun-Jong Dhong, MD

*Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

嗅覚欠損 (olfactory deficit) はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者に高い頻度で認められる。本研究では、PD 患者の嗅覚欠損について調査し、疾患の重症度や嗅溝の深さとの相関性を検討した。PD 患者群 59 例と健常対照群 25 例を対象に、crosscultural smell identification test (CC-SIT) による嗅覚識別検査を実施した。PD 患者 42 例と対照被験者 8 例では、両眼球後部のレベルでこれに垂直な面を通る脳 MRI 画像で嗅溝の深さを測定した。PD 患者の CC-SIT スコアは、健常対照群のスコアよりも有意に低

かった ($p < 0.001$)。しかし、罹病期間、Hoehn & Yahr (HY) 病期、UPDRS Part III (運動) のスコア、両側の嗅溝の深さと、CC-SIT スコアとの間に相関関係は認められなかった ($p > 0.05$)。本研究の結果、韓国人 PD 患者の嗅覚欠損を検出する上で、CC-SIT が有用であることが裏付けられた。疾患の重症度または嗅溝の深さと嗅覚欠損との間に相関関係が認められなかったことから、嗅覚の消失は運動徴候の出現に先行し、嗅溝の障害を直接の原因としない可能性が示唆される。

Movement Disorders Vol. 22, No. 11, 2007, pp. 1563-1566

Key Word パーキンソン病, 嗅覚欠損, CC-SIT, 嗅溝

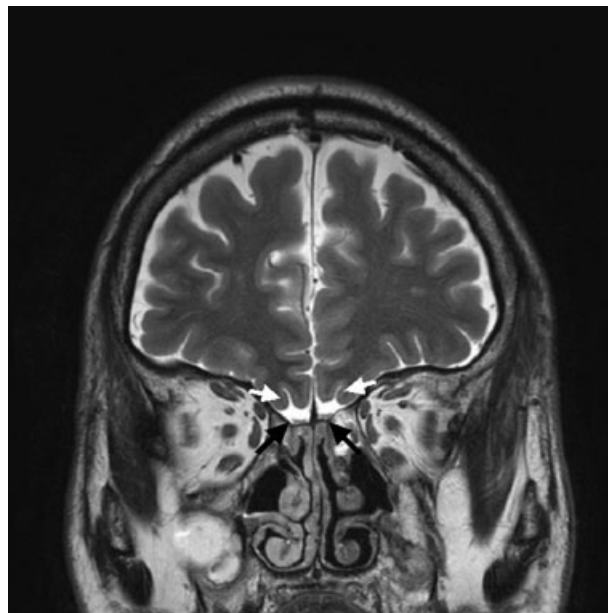


FIG. 1. Coronal view brain MRI in the plane of the posterior tangent through the eyeballs shows the olfactory sulcus (white arrows) and the olfactory bulb (black arrows) in the PD patient.

TABLE 1. *The results of the Smell Test Including the CC-SIT and Threshold Test Using Butanol and the Depths of the Bilateral Olfactory Sulcus Measured from the Coronal View Brain MRI*

	Control (n = 25)	PD (n = 59)	H-Y Stage I (n = 21)	H-Y Stage II (n = 21)	H-Y Stage III (n = 17)
Sex (M/F)	10/15	37/22	15/6	14/7	8/9
Age	59.9 ± 11.6	63.4 ± 12.1	60.5 ± 13.9	67.2 ± 9.8	62.4 ± 11.5
Mean UPDRS III (Rt/Lt)	NA	7.4/7.0	4.1/3.1	7.1/7.7	12.7/11.3
CC-SIT score (Mean ± SD)	10.3 ± 1.3	7.3 ± 2.6	7.7 ± 1.8	7.4 ± 2.5	6.7 ± 3.3
Normosmia (n)	14 (56.0%)	8 (13.6%)	2	3	3
Hyposmia (n)	11 (44.0 %)	41 (69.5%)	18	14	9
Anosmia (n)	0 (0.0 %)	10 (16.9 %)	1	4	5
Threshold	5.3 ± 0.5	4.4 ± 0.9	4.8 ± 0.5	4.3 ± 1.0	4.0 ± 1.0
	(n = 8)	(n = 42)	(n = 13)	(n = 15)	(n = 14)
Sex (M/F)	3/5	21/21	9/4	10/5	7/7
Age (years)	62.0 ± 14.1	62.5 ± 11.6	61.3 ± 13.0	68.3 ± 13.6	63.3 ± 13.0
Mean depth of olfactory sulcus (Rt/Lt) (mm)	7.0/8.0	7.6/7.6	7.8/8.1	7.6/7.7	7.4/7.2

NA: not applicable in this case.

Abstract

進行性核上性麻痺における大脳基底核のコリン作動性 およびドパミン作動性機能

Basal Ganglia Cholinergic and Dopaminergic Function in Progressive Supranuclear Palsy

*Naomi M. Warren, MD, Margaret A. Piggott, PhD, Elizabeth Greally, BSc, Michelle Lake, BSc, Andrew J. Lees, MD, and David J. Burn, MD

*Institute for Ageing and Health, University of Newcastle upon Tyne, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) は進行性の神経変性疾患である。パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) やレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) とは異なり、PSP 患者にドパミン系作動薬およびコリン系作動薬による補充療法を行っても、期待される効果は得られていない。このような相違が生じる神経化学的な原因は不明である。本研究では、PSP 患者および対照被験者の脳において、大脳基底核のドパミン受容体およびコリン受容体を測定した。病理学的に診断された PSP 患者 (15 例) と対照被験者 (32 例) の線条体および淡蒼球において、ドパミン作動性 [ドパミントランスポーター (^{125}I -PE2I) およびドパミン D_2 受容体 (^{125}I -epidepride)] およびコリン作動性 [ニコチン $\alpha_4\beta_2$

受容体 (^{125}I -5IA85380) およびムスカリン M_1 受容体 (^3H -ピレンゼピン)] のパラメータをオートラジオグラフィで測定した。PSP 患者の線条体および淡蒼球では、ドパミントランスポーターおよびニコチン $\alpha_4\beta_2$ 受容体 (^{125}I -5IA85380 結合) が著明に減少しており、黒質線条体ニューロンの脱落と一致する所見が認められた。対照群と比較した場合、PSP 患者の線条体ではドパミン D_2 受容体が尾状核で増加しており、ムスカリン M_1 受容体には有意差が認められなかった。本研究の結果、PSP にドパミン系作動薬およびコリン系作動薬の補充療法が奏効しない原因は解明できなかったが、PSP 患者では、ドパミン D_2 受容体 / ムスカリン M_1 受容体をもつ線条体からの投射ニューロンが比較的保たれていることが示唆された。

Movement Disorders Vol. 22, No. 11, 2007, pp. 1594-1600

Key Word ドパミン作動性, コリン作動性, 進行性核上性麻痺, 大脳基底核

TABLE 2. Pathology and disease duration

Case	Caudate		Putamen		GPi		GPe		Disease duration (yr)
	N loss	NFT	N loss	NFT	N loss	NFT	N loss	NFT	
1	0	xx	0	xx	xx	xx	0		4
2	0	xx	0	x/0	xxx	0	xxx	0	10
3			0	xx	xx	xx	xxx	xx	14
4		0		0		xx		xx	11
5					xxx	xx	xxx	xx	4
6									5
7	0	x	0	x	xxx	xxx	xxx	xxx	7
8		xx		xx		xxx		xxx	5
9	x	xx	0	xx	x	xxx	x	xxx	5
10	0	xx	x	xx	0	xxx	0	xxx	3
11	x	xx	0	xx	xx	xx	xx	xx	8
12	0		0			xxx	0	xxx	4
13	0	x	0	x		x	0	x	7
14	0	x	0	x		x	0	x	4
15	0	x	0	x/0	xxx	0	xxx	0	2

Blank spaces indicate data not available.

N, neuronal; 0, none or minimal; x, mild; xx, moderate; xxx, severely affected.

TABLE 3. Striatal and pallidal results for PSP and controls

	Controls, mean (SD)	PSP, mean (SD)	Ratio of geometric means and 95% CI, mean (SD)
PE2I (DaT)			
Caudate	4.8 (0.1)	1.2 (0.4)	3.8 (2.7, 5.3)***
Putamen	5.1 (0.1)	1.0 (0.4)	5.0 (2.9, 8.6)***
GPe	0.4 (0.6)	0.2 (0.4)	2.5 (1.1, 5.8)*
GPi	0.7 (0.3)	0.1 (0.3)	4.9 (2.1, 11.4)**
¹²⁵ I 5IA85380 (nicotinic)			
Caudate	3.0 (0.3)	2.2 (0.2)	1.4 (1.0, 2.0)
Putamen	3.5 (0.2)	2.2 (0.2)	1.6 (1.3, 2.1)***
GPe	1.4 (0.2)	0.9 (0.2)	1.6 (1.1, 2.2)**
GPi	1.3 (0.3)	0.5 (0.5)	2.6 (0.9, 7.7)
Epidepride (D2)			
Caudate	15.6 (0.1)	19.9 (0.1)	0.8 (0.7, 0.9)*
Putamen	16.6 (0.1)	18.6 (0.1)	0.9 (0.8, 1.1)
GPe	10.6 (0.2)	11.8 (0.3)	0.9 (0.3, 1.3)
GPi	5.4 (0.2)	8.4 (0.2)	0.6 (0.4, 1.0)
Pirenzepine (M1)			
Caudate	975.0 (0.2)	861.0 (0.3)	1.1 (0.8, 1.6)
Putamen	875.0 (0.2)	781.6 (0.3)	1.1 (0.8, 1.6)
GPe	97.1 (0.4)	137.7 (0.4)	0.7 (0.4, 1.3)
GPi	74.8 (0.6)	114.3 (0.5)	0.7 (0.2, 1.8)

Values expressed as $\times 10^{-16}$ mol/mg, using geometric means.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

GPi/e, Globus pallidus interna/externa.

Abstract

パーキンソン病患者の一親等血縁者は本態性振戦のリスクが高い

Increased Risk of Essential Tremor in First-Degree Relatives of Patients with Parkinson's Disease

*,**Walter A. Rocca, MD, MPH, James H. Bower, MD, J. Eric Ahlskog, PhD, MD, Alexis Elbaz, MD, PhD, Brandon R. Grossardt, MS, Shannon K. McDonnell, MS, Daniel J. Schaid, PhD, and Demetrius M. Maraganore, MD

*Division of Epidemiology, Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota, USA

**Department of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota, USA

本研究では、ミネソタ州オルムステッド郡在住のパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者 162 例の一親等血縁者 981 例、ならびに同地域を代表する対照被験者 147 例の一親等血縁者 838 例を対象に、歴史的コホート試験 (historical cohort study) を行った。また、Mayo Clinic に紹介された PD 患者 411 例の一親等血縁者 2,684 例についても検討した。これらの血縁者を対象に、直接または代理人を介した振戦の聞き取り調査およびスクリーニングを行い、振戦が認められた場合には、本態性振戦 (essential tremor; ET) の診断を確認するため、検査を実施するか、診療録のコピーを入手した。また、ET の情報は診療録リンケージシステムからも入手した (家系研究法)。オルムステッド郡の

地域集団サンプルでは、ET のリスクは 66 歳以下で PD を発症した患者の血縁者で有意に高かった [発症年齢の第 1 三分位についてハザード比 (HR) = 2.24, 95% 信頼区間 (CI) = 1.26 ~ 3.98, $p = 0.006$]。Mayo Clinic に紹介されたサンプルでは、若年で発症した PD 患者の血縁者ほど ET のリスクが高かった (線形傾向, $p = 0.001$)。同サンプルにおいて、振戦優位型または混合型の PD 患者の血縁者では、無動・固縮型 PD 患者の血縁者よりも ET のリスクが高く、女性よりも男性で ET のリスクが高かった。これらの知見から、PD と ET には共通する家族性感受性因子が関与すると考えられる。

Movement Disorders Vol. 22, No. 11, 2007, pp. 1607-1614

Key Word パーキンソン病, 本態性振戦, 家族性集積, 遺伝学, コホート試験

TABLE 4. Risk of essential tremor among first-degree relatives of patients with Parkinson's disease referred to the Mayo Clinic (comparisons across strata defined by clinical characteristics)

Clinical characteristic	Number of relatives at risk	Number with ET (%)	HR (95% CI)	P value
Analyses for all relatives				
Onset >67 yr (oldest) ^a	1,079	59 (5.5%)	1.00 (reference)	–
Onset 58–67 yr (middle)	878	47 (5.4%)	1.08 (0.74–1.59)	0.68
Onset ≤57 yr (youngest)	727	53 (7.3%)	1.96 (1.35–2.86)	0.0004
Women relatives of PD patients ^b	1,316	61 (4.6%)	1.00 (reference)	–
Men relatives of PD patients	1,368	98 (7.2%)	1.92 (1.39–2.65) ^c	<0.0001
Other first symptom	1,112	53 (4.8%)	1.00 (reference)	–
Tremor as first symptom	1,544	101 (6.5%)	1.45 (1.04–2.03) ^d	0.03
Akinetic-rigid	839	29 (3.5%)	1.00 (reference)	–
Tremor-predominant or mixed	1,838	130 (7.1%)	2.15 (1.44–3.21) ^e	0.0002
Analyses for relatives of PD patients with onset ≤57 yr				
Women relatives of PD patients	359	19 (5.3%)	1.00 (reference)	–
Men relatives of PD patients	368	34 (9.2%)	1.84 (1.05–3.24)	0.03
Other first symptom	322	24 (7.5%)	1.00 (reference)	–
Tremor as first symptom	390	25 (6.4%)	0.93 (0.53–1.63)	0.81
Akinetic-rigid	193	10 (5.2%)	1.00 (reference)	–
Tremor-predominant or mixed	527	43 (8.2%)	1.59 (0.80–3.17)	0.18

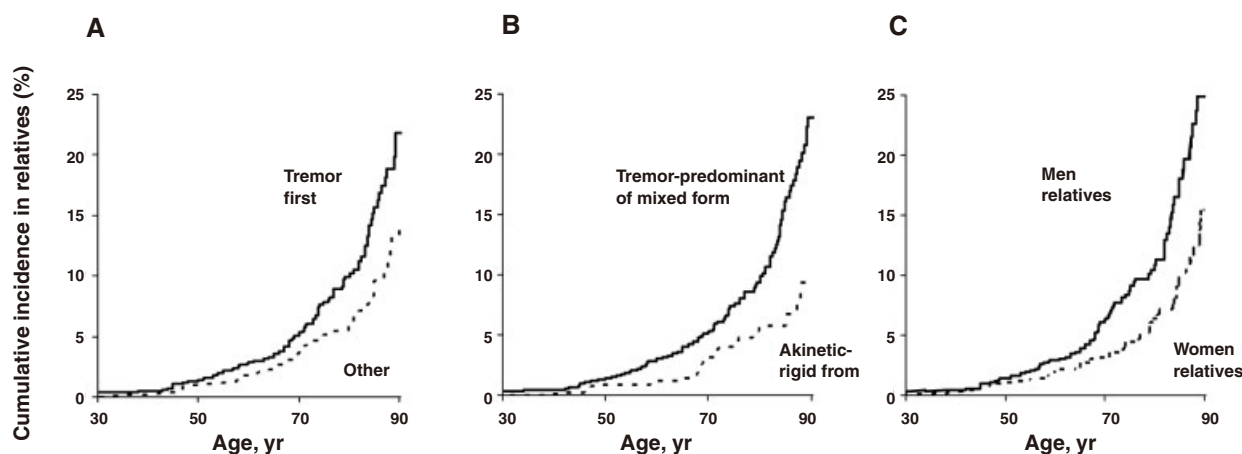
^aBecause an adequate group of controls was not available for the referral PD patients, we compared the risk of ET in first-degree relatives of patients with PD onset in the middle and youngest tertiles with the risk in relatives of patients with PD onset in the oldest tertile (reference). Tertiles are presented from the oldest to the youngest to keep the reference on top. Because referral patients were younger than population-based patients, the age cut-offs in Table 4 are different from the age cut-offs in Table 3. A test for linear trend of the log HRs across age tertiles was significant ($P = 0.001$).

^bFathers had an increased risk of ET compared to mothers of PD patients (HR = 1.94; 95% CI = 1.24–3.03; $P = 0.004$). Brothers had an increased risk of ET compared to sisters of PD patients (HR = 2.17; 95% CI = 1.27–3.71; $P = 0.005$). However, sons did not have an increased risk of ET compared to daughters of PD patients (HR = 1.16; 95% CI = 0.46–2.93; $P = 0.76$).

^cResults were consistent in a sensitivity analysis excluding the 85 relatives who developed PD or parkinsonism (HR = 2.10; 95% CI = 1.45–3.04; $P < 0.0001$; 37 relatives belonging to 35 distinct families developed ET 5 or more years before developing PD or parkinsonism), and after excluding the 97 cases of ET reported only at proxy interview (HR = 1.94; 95% CI = 1.15–3.26; $P = 0.01$).

^dResults were consistent in a sensitivity analysis excluding the 85 relatives who developed PD or parkinsonism (HR = 1.57; 95% CI = 1.07–2.29; $P = 0.02$), and after excluding the 97 cases of ET reported only at proxy interview (HR = 1.51; 95% CI = 0.89–2.58; $P = 0.13$).

^eResults were consistent in a sensitivity analysis excluding the 85 relatives who developed PD or parkinsonism (HR = 2.09; 95% CI = 1.32–3.28; $P = 0.002$), and after excluding the 97 cases of ET reported only at proxy interview (HR = 1.80; 95% CI = 0.98–3.31; $P = 0.06$).

**Relatives at risk**

Solid line	1,538	1,185	607	61	1,832	1,403	735	78	1,364	1,023	499	46
Dotted line	1,112	839	433	60	839	839	321	44	1,314	1,024	558	76

FIG. 1. Cumulative incidence of essential tremor (ET) among first-degree relatives of Parkinson's disease (PD) patients with and without tremor as the first symptom (A); with the tremor-predominant or mixed form versus the akinetic-rigid form of PD (B); and in men versus women (C) (referral sample).

Abstract

パーキンソン病患者の歩行タイミング制御と変動性に対する ドパミン作動系の影響

Dopaminergic Modulation of Timing Control and Variability in the Gait of Parkinson's Disease

*Quincy J. Almeida, PhD, James S. Frank, PhD, Eric A. Roy, PhD, Aftab E. Patla, PhD, and Mandar S. Jog, MD

*Movement Disorders Research & Rehabilitation Centre, Department of Kinesiology & Physical Education, Faculty of Science, Wilfrid Laurier University, Waterloo, Ontario, Canada

運動時のタイミング制御には大脳基底核が関与することが報告されているが、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者にみられるタイミング制御の障害については、十分に理解されていない。本研究では、歩行のタイミングを知らせるキュー (きっかけ) 刺激が、時空間的な歩行制御およびその変動性に及ぼす影響を評価し、歩行タイミングへのドパミン作動性治療の効果を検討した。試験当日朝、薬物投与なし (薬物 off) の PD 患者 19 例、試験当日朝、投薬あり (薬物 on) の PD 患者 24 例、対照被験者 30 例を対象とした。被験者はコンピュータと連動したカーペット上を歩いた。その際、4 種類の速度 (自分のペースで歩いた速度、60 歩/分、80 歩/分、100 歩/分) に無作為に割り付け、メトロノームで歩行速度をコントロールした。試験の結果、外部キュー刺激で歩行タイミングを変化させた場合、「薬物 on」の PD 患者は、「薬物 off」の PD 患者や健常被験者に比べ、タイミング制御が不良であった。我々の知る限り、本研究はこういった知見を示した初めてのもの

である。「薬物 on」の PD 患者では 1 歩ごとのタイミングの変動が大きく、歩行に関する時間的指標 (平均値) に障害がみられたことから、同患者群は (「薬物 off」の PD 患者群とは対照的に)、健常被験者と同じようには歩行できないことが明らかになった。ただし、この知見は外部キュー刺激を用いた場合に観察されたものであり、被験者が自分のペースで歩いた場合には認められなかった。以前の研究結果と同様に、PD 患者にみられる歩行速度の低下には歩幅の減少が関与しており、片足または両足の接地時間の要素は関係しなかった。興味深いことに、健常被験者ではキューの速度が速くなるほど歩幅が大きくなったが、両 PD 患者群ではキューの速度に関係なく歩幅は一定であった。PD 患者と健常被験者では、1 歩ごとの変動性に差がみられたことから (例: 片足接地時間、両足接地時間)、歩行の時間的要素の制御に大脳基底核が特異的に関与していることが示唆される。

Movement Disorders Vol. 22, No. 12, 2007, pp. 1735-1742

Key Word 大脳基底核, パーキンソン病, 歩行, 変動性, タイミング

TABLE 1. Demographic characteristics of the control and PD groups

	PD OFF	PD ON	Healthy control
Sample size	19	24	30
Age	67.4 (10.1)	69.7 (7.4)	64.1 (8.5)
UPDRS Motor Score	28.0 (5.8)	18.8 (4.1)	NA
Average hours since last dose of medications (respectively)	12.5 (1.8)	1.25 (0.3)	NA

Values represent means with SDs in parentheses, except where specified otherwise.

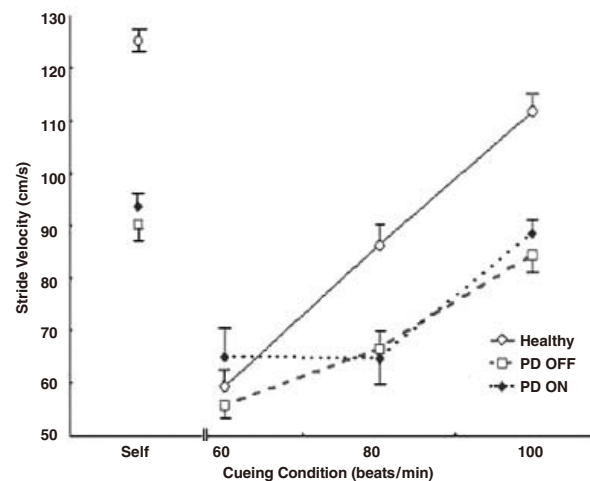


FIG. 1. Externally-paced stride velocity for healthy participants, PD OFF and ON.

Abstract

パーキンソン病患者の病的賭博：危険因子およびドパミン調節異常症候群との相違点—既発表の症例報告に関する解析

Pathological Gambling in Parkinson's Disease: Risk Factors and Differences from Dopamine Dysregulation. An Analysis of Published Case Series

*,**David A. Gallagher, MRCP, Sean S. O'Sullivan, MRCPI, Andrew H. Evans, FRACP, Andrew J. Lees, MD, FRCP, and Anette Schrag, MD, PhD

*Department of Clinical Neurosciences, Royal Free & University College Medical School, London, United Kingdom

**Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom

病的賭博 (pathological gambling; PG) は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 治療の合併症として報告されている。本研究では、既発表の文献にみられるすべての PG 症例を対象に、本合併症の有病率と危険因子、PG とドパミンアゴニスト (dopamine agonist; DA) 投与との関連性、PG とドパミン調節異常症候群 (dopamine dysregulation syndrome; DDS) との関連性を検討した。一般集団における PG の有病率は約 1% であるが、前向き研究では DA を投与されている PD 患者の有病率は 2.3 ~ 8% と報告されている。一般集団と同様に、PG を有する PD 患者は若年、男性、精神疾患併存例であることが多い。大多数の患者が DA を投与されており、極量以上の投与例も多くみられる。DA 経口製剤の種類によって、PG の発生率に有意差はみ

れなかった。レボドパ (L-ドパ) 単剤投与で PG を併発することは稀であるが、L-ドパは大部分の PG 症例で併用投与されているため、脳内報酬系が交差感受性 (cross-sensitization) をもつ可能性が示唆される。PG は DDS とともに認められる場合もあるが、単独で発生することが多い。PG の場合、DDS とは対照的に、抗パーキンソン病治療薬の増量や自己調節は通常みられない。DA を投与されている PD 患者では、一般集団よりも高頻度に PG が発生するが、その特徴と危険因子はほぼ同じである。PG の多くは DA 経口製剤と関係している。また、PG は単独で発生するケースが多く、L-ドパやアポモルフィン皮下投与時に典型的にみられるような DDS を併発しない場合もある。

Movement Disorders Vol. 22, No. 12, 2007, pp. 1757-1763

Key Word 病的賭博, パーキンソン病, 衝動調節障害, ドパミン調節異常

TABLE 1. Characteristics of patients with pathological gambling (PG) compared with a representative sample of patients with dopamine dysregulation syndrome (DDS)^a

	Patients with pathological gambling (PG)			Statistical comparison of PG patients with and without DDS	Patients with dopamine dysregulation syndrome (DDS); Evans et al. ³⁵ (Previously unpublished data)	Statistical comparison between patients with DDS and non-DDS PG group
	Total	No DDS	DDS			
Number (N)	177	50	13	–	25	–
Sex (males)	118/156 (75.6%)	35/50 (70%)	10/13 (76.9%)	NS	19/25 (76.0%)	NS
Age (years)	57.3 (±9.9)	56.2 (±9.3)	61.5 (±7.5)	P = 0.04	55.4 (±8.1)	NS
PD onset (years)	49.5 (±10.3)	49.9 (±8.9)	53.0 (±8.1)	NS	42.4 (±8.7)	NS
Duration (years)	7.8 (±4.9)	6.3 (±3.8)	8.5 (±3.4)	P = 0.05	13.1 (±5.9)	P < 0.0001
All dopamine agonists(DA) (N)	174/177 (98.3%)	50/50 (100%)	12/13 (92.3%)	P = 0.05	20/25 (80.0%)	P = 0.001
All non-ergot DA (N)	120/177 (67.8%)	42/50 (84%)	5/13 (38.5%)	P = 0.0008	1/25 (4%)	P < 0.0001
Pramipexole (N)	78/177 (44.1%)	24/50 (48%)	2/13 (15.4%)	P = 0.03	0	P < 0.0001
Ropinirole (N)	42/177 (23.7%)	18/50 (36%)	3/13 (23.1%)	NS	1/25 (4%)	P = 0.003
All ergot DA (N)	53/177 (30.0%)	8/50 (16%)	7/13 (53.8%)	P = 0.004	7/25 (28%)	P = 0.004
Apomorphine (N)	0	0	0	NS	14/25 (56%)	P < 0.0001
Levodopa (N)	110/130 (84.6%)	36/50 (72%)	12/13 (92.3%)	NS	25/25 (100%)	P = 0.003
Total levodopa equivalent daily dose (LEDD) (mg)	909.2 (±621.1)	710.4 (±424.2)	1581.7 (±857.5)	P = 0.003	1,993 (±833)	P < 0.0001
DA LEDD (mg)	308.9 (±146.6)	307.0 (±105.9)	361.2 (±224.9)	NS	706 (±309)	P < 0.0001
Ψ history (N)	45/70 (64.3%)	19/33 (57.6%)	9/13 (69.2%)	NS	20/25 (80%)	NS
Depression (N)	38/91 (41.8%)	12/33 (36.4%)	9/13 (69.2%)	P = 0.04	12/25 (48%)	NS

^aFigures given as mean (±SD).

Abstract

PD と MSA-P の鑑別には拡散強調画像が最も有効： tilt table test および MIBG 心筋シンチグラフィーとの比較

Diffusion Weighted Imaging Best Discriminates PD from MSA-P: A Comparison with Tilt Table Testing and Heart MIBG Scintigraphy

*Martin Köllensperger, MD, Klaus Seppi, MD, Claudia Liener, MD, Sylvia Boesch, MD, Dirk Heute, MD, Katherina J. Mair, MD, Joerg Mueller, MD, Martin Sawires, MD, Christoph Scherfler, MD, Michael F. Schocke, MD, Eveline Donnemiller, MD, Irene Virgolini, MD, Gregor K. Wenning, MD, PhD, and Werner Poewe, MD

*Clinical Department of Neurology, Innsbruck Medical University, Anichstr. 35, A-6020 Innsbruck, Austria

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) とパーキンソン型多系統萎縮症 (parkinson variant of multiple system atrophy; MSA-P) の鑑別診断では、基底核の MRI 拡散強調画像 (diffusion weighted magnetic resonance imaging; DWI) と MIBG 心筋シンチグラフィの有用性が報告されている。ただし、パーキンソニズムと自律神経障害がみられる患者では、両者の診断上の有用性は直接比較されていない。本研究では、年齢と重症度が一致する PD 患者 9 例と MSA-P 患者 9 例について検討した。被殻における拡散テンソル値を求めた。心臓における MIBG の集積は、心筋と上縦隔に関心領域を設定し、心筋/上縦隔 (H/M) 比

で定量した。また、患者全例で tilt table test を実施した。H/M 比は、正常対照群よりも PD 患者群で有意に低かったものの、H/M 比の範囲は両群間で大きく重複していた。Passive tilt table test では、血圧変化について、PD 患者群と MSA-P 患者群に有意差は認められなかった。PD と MSA-P の鑑別診断において、MIBG シンチグラフィと DWI を比較すると、感度は 55.6% 対 100%、特異度は 88.8% 対 100%、ROC (受信者動作特性) 曲線下面積は 0.802 対 1.000 であった。本研究のデータから、PD と MSA-P の鑑別診断において、DWI は tilt table test および MIBG シンチグラフィよりも優れることが示唆される。

Movement Disorders Vol. 22, No. 12, 2007, pp. 1771-1776

Key Word MIBG シンチグラフィ、拡散強調画像、パーキンソン病、多系統萎縮症

TABLE 2. Sensitivity, specificity, and area under the curve of tilt table testing, MIBG H/M ratio, and putaminal trace(D) values for the differential diagnosis of MSA-P from PD

	MIBG H/M ratio		DWI putaminal trace(D)	
	OH tilt table	15 min		4 h
Sensitivity (%)	55.6	44.4	55.6	100
Specificity (%)	55.6	88.8	88.8	100
AUC	0.563	0.778	0.802	1.000

OH, orthostatic hypotension (blood pressure drop ≥ 20 mm Hg systolic and/or ≥ 10 mm Hg diastolic); MIBG, ^{123}I -metaiodobenzylguanidin; H/M ratio, heart/mediastinum ratio; Trace(D), trace of diffusion tensor; AUC, area under the curve.

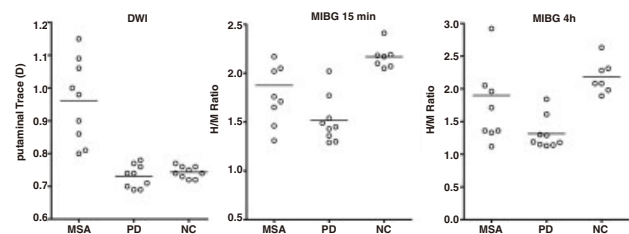


FIG. 1. Plot of putaminal Trace (D), 15 min H/M ratio and 4 h H/M ratio of MSA-P and PD patients and NC. H/M ratio, heart/mediastinum ratio MSA-P, parkinson variant of multiple system atrophy; PD, Parkinson's disease; NC, normal controls; Trace (D), trace of diffusion tensor.



ドパミン作動性パーキンソン病治療剤



ビ・シフロール[®]錠 0.125mg
0.5mg

BI-Sifrol[®] Tablets 0.125mg・0.5mg (プラミペキソール塩酸塩水和物製剤)

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

薬価基準収載

※「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」等につきましては、添付文書をご覧ください。

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

資料請求先: メディカルアフェアーズ部 DIセンターグループ

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower

☎ 0120-189-779 (受付時間: 9:00~18:00 土・日・祝日・弊社休業日を除く)

 **Boehringer
Ingelheim**



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社