



Movement Disorders

INCLUDED IN THIS ISSUE

Full Articles

脚橋被蓋核の構造・生理・病態生理

ミオクローヌス・ジストニア：最新情報

Abstracts

心因性振戦：電気生理学的に確認された心因性振戦患者の長期予後

他 9 本収載

Movement Disorders



Official Journal of the Movement Disorder Society

EDITORS-IN-CHIEF

Günther Deuschl, MD
Department of Neurology
Christian-Albrecht 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 Valdeorola
Barcelona, Spain

Valerie Voon
Bethesda, Maryland, USA

Thomas T. Warner
London, United Kingdom

 **WILEY-BLACKWELL**

Published by Blackwell Publishing KK

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.

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from *Movement Disorders*, published monthly by the Movement Disorder Society, 555 East Wells Street, Suite 1100 Milwaukee, WI 53202-3823, U.S.A. Copyright ©2009 by the Movement Disorder Society. This material is published by Blackwell Publishing K.K. with the permission of the Movement Disorder Society. The Movement Disorder Society takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

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 2009

ISSN 1881-901X

© 2009 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.wiley.com/wiley-blackwell>

e-mail: ProductionJapan@wiley.com

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

Wiley-Blackwell

Corporate Sales Manager: Kimiyoshi Ishibashi

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.3 No.1 August 2009

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： 宇川 義一 福島県立医科大学医学部
(五十音順) 神経内科学講座教授

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

高橋 良輔 京都大学医学研究科臨床神経学教授
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

Full Articles

脚橋被蓋核の構造・生理・病態生理	2
ミオクローヌス・ジストニア：最新情報	12

Abstracts

心因性振戦：電気生理学的に確認された 心因性振戦患者の長期予後	23	早期パーキンソン病患者に対するレボドパ/ カルビドパ/エンタカポン合剤とレボドパ/ カルビドパ合剤の二重盲検比較試験	34
レボドパ/カルビドパ/エンタカポン療法を受けた 早期パーキンソン病患者の QOL	24	早期パーキンソン病における rasagiline 早期投与と 遅延投与の長期転帰	36
パーキンソン病患者および対照被験者の剖検脳に おける Lewy 小体蛋白 septin 4 の発現	26	特発性 REM 睡眠行動障害の指標としての 臭気同定試験	38
すくみ足を伴う純粋無動症の機能的脳画像所見： [¹⁸ F] FDG PET および [¹⁸ F] FP-CIT PET 解析	28	胎児黒質細胞移植を受けたパーキンソン病患者に おけるジスキネジアの臨床パターンとリスク因子： 二重盲検ビデオ解析	40
パーキンソン病患者の運動機能に対する経頭蓋磁気 刺激の効果：比較対照臨床試験の系統的レビュー	30		
不確定診断例ではベースライン時にパーキンソン病が 臨床的に過剰診断されている：[¹²³ I] FP-CIT SPECT の反復による3年間のヨーロッパ多施設共同試験	32		

脚橋被蓋核の構造・生理・病態生理

Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Pedunculopontine Nucleus

*, **, ***Ned Jenkinson, PhD, Dipanker Nandi, DPhil, Kalai Muthusamy, MSurg, Nicola J. Ray, DPhil, Ralph Gregory, FRCP, John F. Stein, FRCP, and Tipu Z. Aziz, DMedSci

*Oxford Functional Neurosurgery, John Radcliffe Hospital, Headley Way, Oxford, United Kingdom

**Nuffield Department of Surgery, John Radcliffe Hospital, Headley Way, Oxford, United Kingdom

***Department of Physiology, Anatomy and Genetics, Parks Road, Oxford, United Kingdom

脚橋被蓋核は橋中脳被蓋尾側に位置し、コリン作動性および非コリン作動性ニューロンで構成されている。この核が運動の生成と調節に関与することを示唆するエビデンスがある。脚橋被蓋核は脳基底核ならびに運動調節に関連する他の脳領域と密接に相互連係している。除脳ネコやラットの脚橋被蓋核を電気刺激すると、系統立った歩行動作 (locomotor movement) が誘発される。生理学的研究によると、脚橋被蓋核は、上肢および眼球の随意運動と同じように、歩行動作にも反応してその活動を変化させる。パーキンソン病やパーキンソン症候

群患者の剖検脳では脚橋被蓋核の変性が認められている。パーキンソン病の動物モデルでは脚橋被蓋核の代謝変化がみられ、動物でもヒトでも、脚橋被蓋核を化学的または物理的に障害すると無動状態になる。本論文では、一部のパーキンソン病症状の原因は脚橋被蓋核の機能障害にあるという説を裏付けるため、文献レビューを行った。本見解に基づけば、実験動物とヒトの両者で示されているように、脚橋被蓋核の直接刺激によってパーキンソン病症状の一部を改善することができる。

Movement Disorders Vol. 24, No. 3, 2009, pp. 319–328

Key Word PPN, 脚橋被蓋, パーキンソン病, 構造, 生理

近年、脚橋被蓋核 (pedunculopontine nucleus; PPN) への関心が高まっている。「脚橋被蓋 (pedunculopontine)」という用語で PubMed を単純検索すると、1977 年は 0 件、1987 年は 12 件、2007 年は 38 件、2008 年は本論文の印刷時点ですでに 25 件の文献が発表されている。最近 10 年間では PPN が一部の運動障害、とりわけパーキンソン病の発症に関与する可能性が認識されるようになり、PPN に大きな関心が寄せられてきた。ただし、PPN が他の機能に関与しないというわけではない。PPN が皮質の活動および睡眠覚醒周期の調節に関与することは以前から知られている。また、PPN が注意、報酬、学習の脳機能に関与することのエビデンスも集まりつつある。これらの PPN 機能は本総説の検討対象外であるため、運動機能における PPN の役割をもっと詳しく知りたい読者や、PPN が運動以外に果たす機能について理解を深めたいと

思う読者は、すでに発表されている優れた総説¹⁻⁷の1つを読みたい。本総説では、運動調節に関与する PPN の構造と生理、また PPN の機能障害がある種の運動性疾患症状の少なくとも一因であることを示唆する実験的証拠に焦点を当てて検討する。

PPN の構造

PPN は橋中脳被蓋尾側にあるコリン作動性・非コリン作動性ニューロンの集合体である。その吻側端は黒質の背側、赤核直下より始まり、尾側は青斑核まで続いている。PPN は、内側部では上小脳脚 (結合腕) の線維とで囲まれ、外側・腹側部は内側毛帯に、背側部では楔状核および楔下核に囲まれている。

ヒトの PPN は古典的には2つの部分、すなわち緻密部

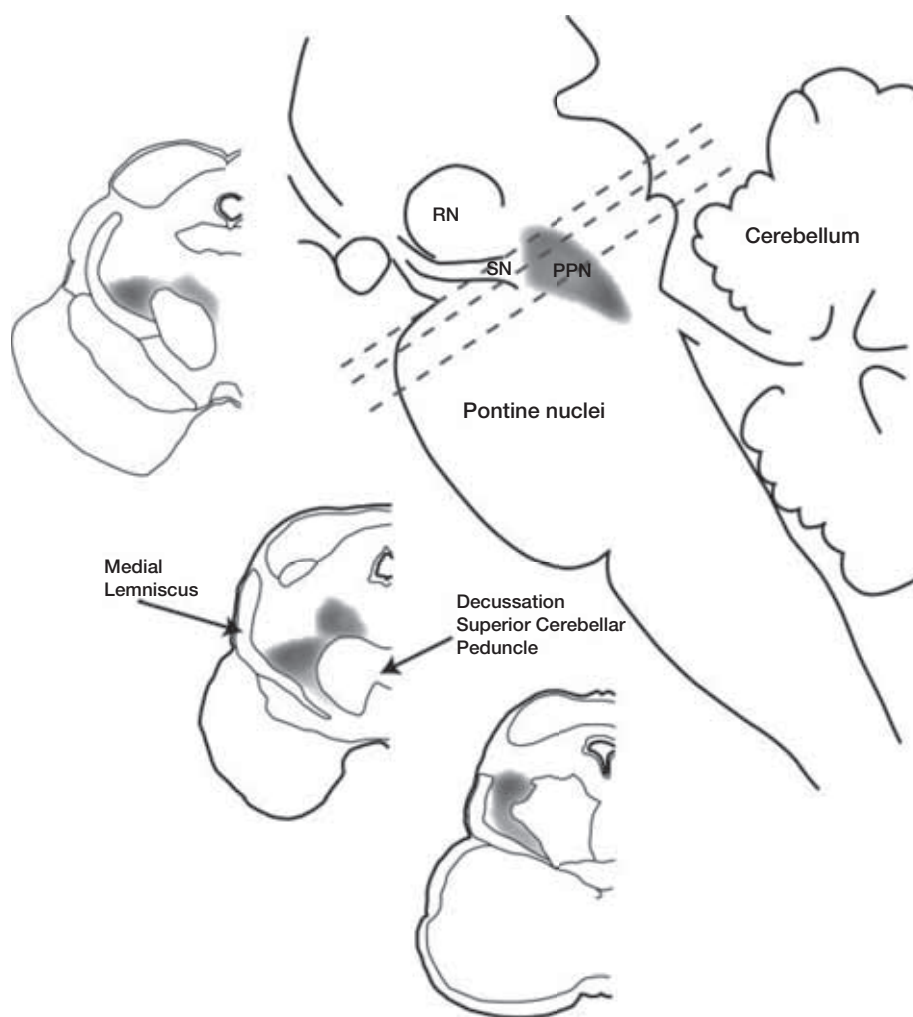


Figure 1 脚橋被蓋核の位置を示す3つのヒト脳幹横断面。3つの断面は脳幹および中脳の傍矢状断の模式図上に破線で示す。RN = 赤核、PPN = 脚橋被蓋核、SN = 黒質。Olszewski と Baxter の図 (1954) より改変。

(pars compacta; PPNc) と分散部 (pars dissipatus; PPNd) に分けられてきた。Olszewski と Baxter⁸ は各部分に含まれるニューロンのサイズと密度に基づき、光学顕微鏡下にこれら2つの区域を定義した。PPNc は PPN の尾側半分だけにみられ、大きなニューロンからなる。これらのニューロンは核の背側・外側部で密に分布する。一方、PPNd は PPN の吻側から尾側まで全体に存在し、結合腕と中心被蓋路の線維に混在する小～中間サイズの細胞で構成される。これらの区別は他の霊長類でも認められるが^{9,10}、下等動物ほど (PPN の研究の大部分では下等動物が用いられてきた)、このように明らかな境界は認められなくなる (Figure 1)。

PPN は主にコリン作動性ニューロンで構成されるが、その比率は2つの区域で異なる。Mesulamによれば、ヒ

ト PPNc ニューロンの80～90%がコリンアセチルトランスフェラーゼ (choline acetyltransferase; ChAT) 染色陽性を示す。PPNd におけるコリン作動性ニューロンの割合にはばらつきが大きく、ChAT 陽性ニューロンの割合は PPNd 内の位置によって25～75%である¹¹。これらの値には異論もあり、最近の研究では PPNc と PPNd のコリン作動性ニューロンの割合はそれぞれ58%および16～25%であると報告された¹²。しかし、この論文の著者らは、推定値が一致しない原因として PPN の境界の不鮮明さが考えられるとしている。

PPN 細胞の大部分はアセチルコリン (acetylcholine; ACh) を発現しているが、他の神経伝達物質を利用する細胞も PPN 内には多数存在する。これには興奮性神経伝達物質のグルタミン酸^{13,14}、抑制性神経伝達物質のアミ

ノ酸 GABA¹⁵, ドパミン¹⁶ が含まれる。コリン作動性ニューロンの一部には ACh とともに他の神経化学的マーカーも発現しており、状況はさらに複雑である。コリン作動性ニューロンは、グルタミン酸¹⁷ や GABA¹⁸ などの伝達物質、一酸化窒素¹⁹ などのシグナリング分子、サブスタンス P²⁰ のような神経ペプチドを共発現することが確認されている。残念ながら、多くの神経化学物質発現の基本パターンは未だに解明されていない。

線維連絡

Jacobsohn が 1909 年に初めて PPN を報告して以来¹⁷, PPN は中脳の曖昧な細胞群ではつきり群としてあるとは言えない存在であった。Olszewski と Baxter は⁸ 1954 年にヒト脳幹の細胞構築に関する古典的記述を発表しているが³, ここでも PPN は「線維連絡が不明」に分類されている。しかし、PPN に大脳基底核からの入力が多数集中していることが発見されると、解剖学者が関心を示すようになった²¹。この時点では、運動調節への関与が明らかであったにもかかわらず、大脳基底核から下位運動核へと直接下行する経路は証明されていなかった。大脳皮質破壊後も運動に対する大脳基底核の影響が残存することはすでに知られており²², 大脳基底核が下位の運動中枢を介して調節作用を発揮することが広く認識されていたことを考えれば、これは意外なことである。1914 年の Wilson²³ による初期の変性実験以来、長年の間、淡蒼球内節 (medial pallidum; GPm) から赤核に向かう直接の線維連絡を介してこの調節が行われると考えられてきた。その後、この経路は運動調節においてはそれほど重要ではないと考えられるようになった^{24,25}。しかし、大脳基底核と PPN との線維連絡が発見されたことで、これまで理論的に存在が信じられて来た線維結合が現実味を持つようになった。

PPN は、大脳基底核からの投射に加え、中枢神経系の他のほとんどすべての部分と上行性、下行性、求心性、遠心性結合を有する。上行性投射の方が下行性投射を上回っている。上行性線維連絡は主として大脳基底核ならびに視床の非特異核に集中する。下行性線維は脊髄、延髄と橋の網様体に向かう。PPN は対側 PPN とも結合している。

Nauta と Mehler は、サルのレンズ核からなる構造に小病変を作製し、GPm の病変に続いて PPN に高度の変性を認めたことを示した²¹。この知見はただちにサルで再

現されたほか^{26,27}, トレーサーを用いた解剖学的研究によりラットおよびネコで確認され²⁸⁻³⁰, また電気生理学的な刺激および記録による方法^{31,32}でも再確認されている。この経路は上記のすべての種で観察されているが³, 神経支配の規模と分布には違いがある。サルでは GPm 細胞の 87~94% が PPN 刺激により逆行性に活性化される^{33,34}。ネコでは同様の研究では一致した結果が得られておらず、ニューロンの 8% で活性化されるという報告から 76% で活性化されるという報告までである^{31,33-35}。サルの場合、GPm からの遠心性線維は、霊長類以下の種よりもはるかに密集したパターンで PPN 内に終止するが³, これはおそらく下等な種では PPN の構造全体がより一様であることを反映していると考えられる³⁶⁻³⁹。一方、PPN は淡蒼球 (pallidum; GP) に投射を返している⁴⁰。PPN から線条体に向かう小規模な同側投射も存在し、さらに小規模な対側への成分もみられる。これらの神経終末は尾状核と被殻の全域に拡がっている^{41,42}。

PPN が強く結合するもう 1 つの大脳基底核が黒質 (substantia nigra; SN) である。この結合はヒト⁴³ とサル²⁶ に加え、ラット^{41,44,45} とネコ⁴⁶ でも認められている。グルタミン作動性およびコリン作動性細胞は、PPN から主として SN 緻密部 (compacta division of the SN; SNc) に投射している^{11,47-49}。コリン作動性の投射は SNc のドパミン作動性細胞に強い影響を与えるが³, SNc では神経終末がドパミン作動性細胞の樹状突起に多数接触している^{18,43,50}。これらの構造から、PPN が中脳のドパミン作動性細胞に強い調節作用を発揮していることが示唆される^{51,52}。一方、黒質網様部は PPN に GABA 作動性投射を送っている⁵³。

これまでに研究対象となった様々な種において、PPN は視床下核 (subthalamic nucleus; STN) にも投射している^{26,38,54-57}。サルの場合、求心性線維は STN 全体に均一に分布し、軸索が単一の STN ニューロンと密接に接触しているわけではないが³, STN のいくつかの細胞と通過する途中で (*en passant*) 接触していると考えられる⁴²。STN を神経支配している PPN 線維は、コリン作動性、グルタミン酸作動性、GABA 作動性である⁵⁸。STN はこれよりも少数ながら相互投射 (reciprocal projection) を PPN に送っており、ラットではグルタミン作動性であることが示されている^{57,59-62}。このように、大脳基底核における PPN の主要標的は SN と STN であり、GP にも比較的少ない投射を送っている。いずれの場合もこれらの核では

同側支配がほとんどであり、対側支配は非常に少ない。

前述の大脳基底核との相互結合 (reciprocal connection) とは別に、PPN からの主要な上行性経路として視床に向かうものがある。上行性網様体賦活系⁶³は視床に対するコリン作動性入力を通じて皮質に影響を及ぼす。これらの視床への (thalamopetal) コリン作動性入力のうち、最も重要かつ最大のものは PPN のコリン作動性細胞から生じる^{64,65}。この投射は主に視床の非特異核に向かっており、覚醒と REM 睡眠に関係する皮質の高周波振動 (fast cortical oscillatory activity) を発生させる役割をもつ⁶⁶。PPN は直接皮質求心性線維も受けており、一次運動野、補足運動野、前補足運動野、背側および腹側前運動野と前頭眼野からの線維が関与する。同側 PPN から皮質の同領域に向かう同側性投射も非常に小規模ながら存在し、この投射は PPN の大細胞から生じている^{30,67,68}。

PPN は大脳基底核やその上位構造に上行性軸索を送っているだけでなく、下行性結合も有する。ただし、上行性線維の数は下行性線維より約 5 倍も多い⁶⁹。PPN は中脳および延髄網様体とのコリン作動性結合をもつ。これらの結合は、やはり覚醒および睡眠覚醒周期の調節に中心的役割を演じると考えられ、その多くは視床に向かう上行性軸索の側副線維である^{70,71}。また PPN は脊髄にも直接線維を送っている。サルでは PPN の下行性投射はまだ探索されていないが³、ラットの場合、トレーサを注入して検討した結果、PPN が仙髄、頸髄、腰膨大に投射する一方、頸髄、胸髄、腰髄の後角から入力を受けることが示されている。これらの投射の起始部は複数の PPN 領域であるが³、これらの領域は大脳基底核から直接求心性線維も受けている。また、PPN は延髄を介して間接的に脊髄に投射し^{69,72-74}、赤核からの入力を受ける⁷⁵。PPN は下位運動ニューロンへの関門となるだけでなく、脳の 2 つの主要運動系である小脳と大脳基底核の相互作用点でもある。PPN は小脳核から強い入力を受けるため、PPN において大脳基底核と小脳とが相互作用するという興味深い説も提唱されている⁷⁵⁻⁷⁷。上述の主要な線維連絡の多くは、ヒト脳でも拡散トラクトグラフィ^{78,79}により確認されている (Figure 2)。

大脳基底核および運動皮質との目覚ましい相互結合の数々や、脊髄運動ニューロンに対する下行性の影響を考えれば、PPN が運動神経科学者の興味を引くのもよく理解できる。赤核が大脳基底核と下位運動中枢との関門になっているという説を最初に提唱したのは Wilson²³ であ

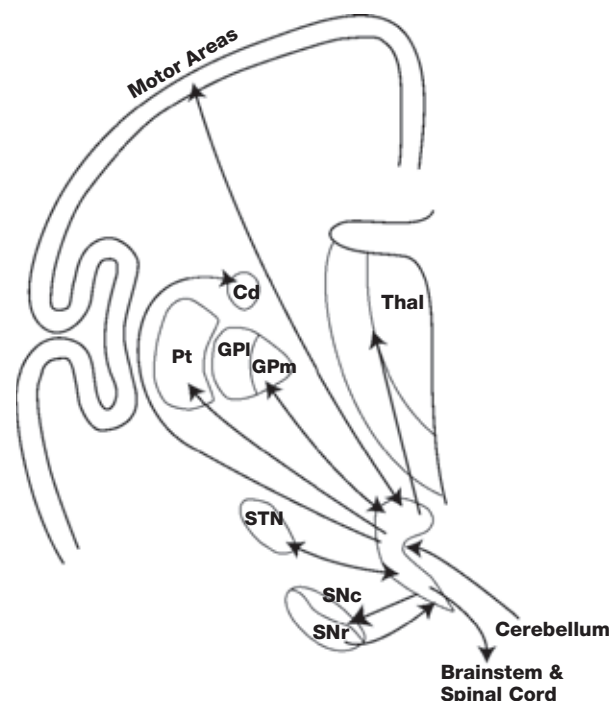


Figure 2 大脳基底核および他の運動関連領域と PPN とを結ぶ主要な遠心性・求心性経路 (詳細は本文参照, 略語は本文に示す)

るが、現在の知識に照らせば、彼はほんの数ミリ間違っていただけと考えられる。

PPN の生理

細胞膜の特性

切片標本の細胞内記録により、内因性の電氣的な膜特性に基づいて、少なくとも 3 種類の細胞タイプが特定されている⁸⁰。ただし、一部の論文では 2 つの細胞タイプのみが報告されている⁸¹。Type I 細胞は低閾値スパイクを示し、持続時間の長い脱分極電流により活動電位のバースト放電 (bursting) パターンが認められる。Type I ニューロンは、過分極電流の相殺後もバースト発火する⁸⁰。Type II 細胞は一過性外向き電流 (A 電流) を示す。Type II 細胞は、内因性にバースト発火する事はない。Type III 細胞は、低閾値カルシウム電流と一過性外向き電流の両者を示す。このような特性は ChAT を発現する細胞にも発現しない細胞にもみられることから、PPN におけるコリン作動性細胞集団と非コリン作動性細胞の電氣的膜特性は同様であると考えられる⁸²。

単一神経細胞 (single unit)

ネコとラットでは、発火特性に基づいて *in vivo* で 2 つ

のタイプのニューロンが同定されている^{83,84}。第1のタイプのニューロンは幅が広い三相性の波形を示し、発火頻度は小さいものの規則的な自発的活動を示す。第2のタイプのニューロンは、前者よりも短い二相性の波形を示し、自発性発火頻度が高く不規則パターンで発火する。Garcia-Rillの研究室で行われた実験は、歩行動作におけるPPNの役割を理解する上で基礎を築くものであった。この実験では、PPNとその周辺を刺激すると、系統立った歩行動作プログラムが誘発されることが実証された。PPNに単発パルス刺激を加えても歩行動作は誘発されない。ただし、高周波数(20~60 Hz)の刺激を数秒間という長いtrainで与えた場合には、足踏み運動が生じる。刺激時に電流を徐々に上げていくと、運動の開始に先立ち、まず両側の筋緊張が増強される。もし電流振幅を徐々に上げず一度に与えると、刺激によって動物に著しい驚愕反射が誘発され、その後、足踏み運動や回転運動が現れる。歩行動作に役割を果たすことから、PPNは中脳歩行動作領域(mesencephalic locomotor region; MLR)の一部とされてきた。MLRは中脳の1領域であり、除皮質ネコまたはラットでは本領域の刺激から歩行動作活性を誘発することができる。MLRの正確な解剖学的位置はなお不明確であるものの、PPN外の領域も含むと考えられる。

PPN内部の細胞は、歩行動作の間、発火を自己調節している。Garcia-Rillらは除脳ネコの単一細胞記録を検討し、歩行動作に反応する3つの異なる細胞集団を明らかにした^{72,85-87}。一部の細胞は歩行動作中、持続性の発火頻度を増加させるものの、別の細胞は同じ期間に発火頻度を減少させる。これらの細胞はそれぞれ「on」および「off」細胞と表現された。さらに別の細胞は歩行周期に同期したパターンで発火し、これらの細胞は「burster」と呼ばれた⁸⁶。これらの細胞は、四肢の拘束や関節への局所麻酔薬注入といった末梢入力の変化とは関係なく、このパターンで発火している。当該論文の著者らは、「on」および「off」細胞は特定の足踏み運動の持続時間を制御すると考えられるのに対し、「burster」細胞は足踏み運動の頻度調節に関与すると示唆しているが¹、これらの正確な機能は未だ不明である。新生仔ラットにL-ドパを注入すると、自発的歩行動作と非常によく似た足踏み運動が生じる。これらのラットのPPNではC-Fos免疫反応性が上昇しており、歩行動作に関連したPPNの活動亢進が示されている⁸⁸。

最近の*in vivo*研究では、訓練された動物が使用されて

いる。レバーを離す動作を訓練されたネコでは、2種類の発火活動がPPN内部で混ざって検出された⁸³。短いスパイクを示すニューロンは、運動開始前の非常に早い時期に発火していた。当該論文の著者らは、間接的な証拠も基に、これらのニューロンが非コリン作動性でSTNに投射すると推定した。もう一方の細胞集団は低い頻度で発火し、幅が広いスパイク・プロファイルを示す。これらの細胞の大部分は背側PPNに存在し、コリン作動性であると考えられる。これらの細胞は、前述の細胞集団よりも遅れて発火し、動物が報酬を期待している時、あるいは行動を促す物(この場合は固形飼料)が与えられた時に発火が認められた。

上記と似た課題の訓練最中のサルでは、同様に2つの細胞集団が観察された。すなわち、1つの細胞集団は幅が広い波形を示し、低い周波数で持続的に発火する。もう1つはスパイクの持続時間が短く、低い頻度であるが、一過性に高い周波数で発火する。ネコでの知見とは異なり、サルでは前者の細胞集団の大部分が背側PPNに存在するというエビデンスは得られていない。ニューロンは対側または同側上肢の随意運動に反応した。反応は運動に先立って始まり(200 ms未満)、運動中は持続し、発火頻度は増加または減少した。発火頻度の変化は観察細胞のほぼ半数で認められ、増加していることが多かった⁸⁹。PPNの活動を調節するのは四肢の運動だけではない。発火頻度の変化は随意的な衝動性眼球運動時にもみられた。一部の細胞は、衝動性眼球運動の開始直前に発火頻度を一過性に増加または減少させ、別の細胞では固視時に発火頻度の持続的増加がみられた^{90,91}。その他の細胞では、正しい衝動性眼球運動に成功したことに対して報酬が与えられる時間の前後に、発火頻度の増加が認められた。

ごく最近の研究ではヒトの微小電極記録が検討され、それまでに報告されたPPNにおけるニューロン反応の多くの特質が裏付けられた。スパイクの形と持続時間の解析により、ニューロンに3つのタイプがあることが判明している。2つのタイプは発火パターンによって識別することができる。すなわち、動物実験での所見と同様に、1つは高頻度に発火し、スパイクの持続時間が長く、もう1つは低頻度に発火し、スパイクの持続時間が短い。またこの研究は、実験動物でみられる「burster」様に発火する細胞がヒトにもあることを報告している。PPNニューロンが、対側上肢の能動運動または受動運動に伴い、発

火頻度を調節することはすでに明らかにされている⁹²。少数例の同側上肢運動を検討した結果では、PPNにおける発火頻度変化との関連は認められていないが、この観察結果を確認するには更なる検討が必要であろう(Weinberger, 私信)。これらの結果は、動物実験の論文で報告された細胞所見と非常によく似た細胞集団を示すものであるが、この研究の対象はパーキンソン病もしくは進行性核上性麻痺の患者であり、正常な生理学的状態ではない可能性も念頭に置く必要がある。Peter Brownの研究グループによる最近の論文ではこれが実証されている。Brownらは、PPNに対する深部脳刺激(deep brain stimulation; DBS)手術を受けた患者のPPNの局所電場電位を記録した。L-ドパ製剤投与中の患者では、PPNにおいて7~11 Hzの同期振動活動が増加していた。この活動は同一患者の皮質EEGと連動していた。この結果は、パーキンソン病患者のPPNでは活動に変化がみられることを示唆している⁹³。

これらの知見全体を考慮すると、PPNの解剖学的結合と生理学的特徴から、この核が運動調節に影響する立場にあることが示唆される。PPNは、脊髄への直接的または間接的な結合を介し、筋肉の運動を直接制御する。また、PPNは大脳基底核の多くの核との間に大規模な相互結合をもち、これらを介して大脳基底核にも大きな影響を与えている。しかし、このような影響を通じて相当の犠牲が生じていることも考えられる。PPNの傷害または異常入力による直接的なPPNの機能障害が、パーキンソン病およびその類縁疾患の最も重大な衰弱性症状の原因であることを示唆するエビデンスがある。

病態生理

剖検研究

パーキンソン病およびパーキンソン症候群の患者ではPPNの変性がみられる。Hirschらは組織切片のコリン作動性細胞を染色し、パーキンソン病患者の剖検脳では染色される神経がPPNで著明に減少していることを見出した⁹⁴。染色の減少に伴い、PPNに特異的な形でコリン作動性ニューロンの減少がみられたが、中脳の他のコリン作動性細胞集団での減少はなかった。パーキンソン症候群や進行性核上性麻痺の場合、細胞の減少はさらに顕著である⁹⁴⁻⁹⁶。特発性パーキンソン病ではPPNにおける細胞減少量とパーキンソン症状の重症度との間に相関がみ

られ^{97,98}、この相関性については、コリン作動性細胞の減少と特異的に相関することが示されている⁹⁸。また「無動型パーキンソン病」に類似する炭化水素惹起性パーキンソニズムの患者1例では、PPNの変性がみられたが、特発性パーキンソン病で典型的にみられる変性よりもずっと完全なものであった⁹⁹。PPNが破壊された中脳の小梗塞の患者でも、同じように重度の無動症状がみられている¹⁰⁰。PPNの損傷という剖検上のエビデンスは観察に基づくものであるが、パーキンソン病の無動症状には特にPPNの完全性が関連しているのではないかという我々の推定と、これらの報告には一致がみられる(後述の動物実験の結果を参照)。

動物モデル

すでに論じたように、パーキンソン病症状の少なくとも一部は、PPN変性後の機能喪失を一因とすることが示唆されている。この可能性を検討するために、実験動物のPPNの正常機能に変化を加えた研究者もいる。サルの一側のPPNに興奮性毒素のカイニン酸を注入すると、著明な運動症状、とりわけパーキンソン病と類似する寡動と固縮が対側に生じ¹⁰¹、この作用は1~2週間で減弱していった。運動障害のレベルと症状が治まるまでの時間は、興奮性毒素の注入量に比例していた。これらの動物の組織学的所見として、コリン作動性細胞の減少が非病変作製側に比べて病変作製側で顕著にみられた。サルの一側PPNに高周波で損傷を与えた場合にも、パーキンソン病に似た寡動が生じた。熱による一側性の病変を作製したサルでもやはり1週間程度で回復した。一側に病変をもつ動物の対側に第2の病変を作製した場合、動物は同様に運動の著明な減少と緩徐化を示したが、今度は回復しなかった。両側に同時にPPN病変を作製した場合も、回復することなく同様の運動障害が認められた¹⁰²。これらの結果は、温熱の代わりに興奮性毒で病変を作製した場合も認められた¹⁰³。

興味深いことに、ラットのPPNに病変を作製しても、あまり明確な結果は得られない。古い文献ではPPNが中脳運動領域に位置づけられ、PPNの病変による運動障害が報告されている。しかし最近の研究は、興奮性毒素による病変をPPN全体に慎重に作製すると、注意・報酬・学習関連に影響は生じるものの、運動行動には変化がないことを鮮やかに示している^{104,105}。Winnの研究室からの新たな研究報告は、このパラドックスに新たな光明を

投じるものであった。背側 PPN の病変は自発的な歩行動作に影響しなかったのに対し、前部 PPN の病変は自発的な歩行動作を少なからず低下させた。ただし、PPN 全体の病変が歩行動作に影響しない一方で、部分的な PPN 病変が歩行動作に影響を与える正確な機序については不明である。しかし、この論文の著者らは、PPN の前部と後部で機能が解離している可能性を強調している¹⁰⁶。

PPN 自体の傷害だけでなく、脳の他部位の病変も PPN 機能に影響する可能性がある。パーキンソン病では GPm の過活動が認められている。GPm は PPN に大規模な入力を送っているが、これは GABA 作動性、すなわち抑制性である（上記参照）。一側に MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) を投与したパーキンソン病の霊長類モデルでは、2-DG (2-deoxyglucose) 取り込みの局所パターンから、PPN のシナプス活性亢進が示されている¹⁰⁷。MPTP を投与した霊長類の PPN では、ACh およびサブスタンス P 合成の減少とともに、ニューロン活動の代謝マーカーもダウンレギュレーションされている¹⁰⁸。しかし、抑制性入力の増加が PPN ニューロンの発火頻度にどのように影響するかは明らかにされていない。他の多くの報告は発火の増加を認めているが、6-ヒドロキシドパミンによるパーキンソン病ラットモデルに関する一部の報告では発火の減少が記載されている¹⁰⁹。STN からの過活動（興奮性）の経路が少なくとも一部の PPN ニューロンの調節に関与している可能性がある。いずれにしても、GABA アゴニストのムシモールを正常サル PPN に直接注入して阻害すると、運動活動は有意に減少する。MPTP を投与して重度のパーキンソン症状を誘発した同じサルの PPN に、GABA アンタゴニストのピククリン (GPm からの下行性抑制の影響を遮断する) を注入すると、パーキンソン症状は軽減した。ピククリン注入による回復の程度は、L-ドパ療法の場合と同等であった¹¹⁰。GPm の高頻度刺激や病変作製により、ヒトとサルの両者においてパーキンソン症状が軽減するが、その一部は GPm から PPN への病的入力の除去によるものと考えられる。GABA アゴニストとアンタゴニストによる PPN の操作や GPm からの入力変更によって行動に変化が生じることから、PPN の阻害が機能に重大な結果をもたらすこと、また PPN が一部のパーキンソン病症状の原因として関与していることが示唆される。PPN に対する電気刺激もパーキンソン病症状を緩和すると考えられる。我々は小型の DBS 電極をサルに植え込み、埋込み型パ

ルス発生器（無線プログラム装置により経皮的にプログラムされた）で刺激を与えた。結果は周波数に依存していた。高頻度刺激は無動を誘発したのに対し、低頻度刺激は運動活動を亢進させた¹¹¹。パーキンソン病サル (MPTP 投与による) では、PPN を低頻度 (< 10 Hz) で刺激すると運動が促進され、パーキンソン症状が良好に軽減された¹¹¹。この症状軽減の程度は実際の臨床診療場面では検討されていないものの、この研究では低頻度での PPN 刺激は L-ドパ経口投与と同程度に運動障害を軽減した。刺激に L-ドパ療法を併用すると効果はさらに大きくなり、動物の運動活動レベルはパーキンソン症状誘発前のレベルに戻った¹¹²。このような相加効果は、パーキンソン病の様々な運動症状の基礎にある病的過程を何らかの形で反映していると考えられる。L-ドパ投与は独立の効果を示し、PPN よりも上流に働くと考えられる。一方、PPN 刺激は、より直接的な別の運動誘発経路に影響し、少なくとも一部は非ドパミン作動性経路を介して上記の効果を発現すると考えられる。

以上のエビデンスを考えれば、PPN の直接操作がパーキンソン病に対する介入法の 1 つとして提案されてきたのも意外なことではない^{7,103,110,113}。MPTP を投与した霊長類のパーキンソン病モデルにおいて DBS による PPN 刺激でパーキンソン症状を軽減できることが実証されて以来^{111,112}、世界各地の複数の機能的神経外科施設がヒト PPN を標的とする DBS に成功し、説得力のある結果を得ている¹¹⁴⁻¹¹⁶。しかし、PPN に関する我々の理解はなお十分でなく、潜在的な有益性は制限されている。PPN ならびに PPN と大脳基底核との関連性に関する基礎神経科学研究が進めば、PPN に対する DBS の発展に役立つとともに、臨床的な利益にも還元されるであろう。

謝 辞

本研究室の活動は Medical Research Council UK, Charles Wolfson Charitable Foundation, Oxford Biomedical Research Centre の助成を受けた。Dr. Kate Watkins の本総説の編集に対する貴重な助力に深謝する。

REFERENCES

1. Garcia-Rill E. The pedunculopontine nucleus. *Prog Neurobiol* 1991;36:363–389.
2. Winn P. How best to consider the structure and function of the pedunculopontine tegmental nucleus: evidence from animal studies. *J Neurol Sci* 2006;248(1–2):234–250.
3. Winn P, Brown VJ, Inglis WL. On the relationships between the striatum and the pedunculopontine tegmental nucleus. *Crit Rev Neurobiol* 1997;11:241–261.
4. Mena-Segovia J, Bolam JP, Magill PJ. Pedunculopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? *Trends Neurosci* 2004;27:585–588.
5. Inglis WL, Winn P. The pedunculopontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. *Prog Neurobiol* 1995;47:1–29.
6. Mena-Segovia J, Ross HM, Magill PJ, Bolam JP. The pedunculopontine nucleus: towards a functional integration with the basal ganglia. Springer: 2005.
7. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000;123(Pt 9):1767–1783.
8. Olszewski J, Baxter D. *Cytoarchitecture of the human brain stem*, 1st ed. Philadelphia: Lippincott; 1954.
9. Geula C, Schatz CR, Mesulam MM. Differential localization of naph-diaphorase and calbindin-d(28k) within the cholinergic neurons of the basal forebrain, striatum and brain-stem in the rat, monkey, baboon and human. *Neuroscience* 1993;54:461–476.
10. Noback CR. Brain of a gorilla. II. Brain stem nuclei. *J Comp Neurol* 1959;111:345–385.
11. Mesulam MM, Geula C, Bothwell MA, Hersh LB. Human reticular formation: cholinergic neurons of the pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei and some cytochemical comparisons to forebrain cholinergic neurons. *J Comp Neurol* 1989;283: 611–633.
12. Manaye K, Zweig R, Wu D, et al. Quantification of cholinergic and select non-cholinergic mesopontine neuronal populations in the human brain. *Neuroscience* 1999;89:759–770.
13. Clements JR, Grant S. Glutamate-like immunoreactivity in neurons of the laterodorsal tegmental and pedunculopontine nuclei in the rat. *Neurosci Lett* 1990;120:70–73.
14. Lavoie B, Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: distribution of cholinergic and monoaminergic neurons in the mesopontine tegmentum with evidence for the presence of glutamate in cholinergic neurons. *J Comp Neurol* 1994;344: 190–209.
15. Ford B, Holmes CJ, Mainville L, Jones BE. GABAergic neurons in the rat pontomesencephalic tegmentum: codistribution with cholinergic and other tegmental neurons projecting to the posterior lateral hypothalamus. *J Comp Neurol* 1995;363:177–196.
16. Rye DB, Saper CB, Lee HJ, Wainer BH. Pedunculopontine tegmental nucleus of the rat: cytoarchitecture, cytochemistry, and some extrapyramidal connections of the mesopontine tegmentum. *J Comp Neurol* 1987;259:483–528.
17. Bevan MD, Bolam JP. Cholinergic, gabaergic, and glutamate-enriched inputs from the mesopontine tegmentum to the subthalamic nucleus in the rat. *J Neurosci* 1995;15:7105–7120.
18. Charara A, Smith Y, Parent A. Glutamatergic inputs from the pedunculopontine nucleus to midbrain dopaminergic neurons in primates: *Phaseolus vulgaris*-leucoagglutinin anterograde labeling combined with postembedding glutamate and GABA immunohistochemistry. *J Comp Neurol* 1996;364:254–266.
19. Vincent SR, Satoh K, Armstrong DM, Panula P, Vale W, Fibiger HC. Neuropeptides and NADPH-diaphorase activity in the ascending cholinergic reticular system of the rat. *Neuroscience* 1986;17:167–182.
20. Vincent SR, Satoh K, Armstrong DM, Fibiger HC. Substance P in the ascending cholinergic reticular system. *Nature* 1983;306: 688–691.
21. Nauta WJ, Mehler WR. Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Res* 1966;1:3–42.
22. Forman D, Ward J. Responses to electrical stimulation of caudate nucleus in cats in chronic experiments. *J Neurophysiol* 1957;20:230–244.
23. Wilson SAK. An experimental research into the anatomy and physiology of the corpus striatum. *Brain* 1914;36:427–492.
24. Ranson SW, Ranson M. The Pallidofugal fibers in the monkey. *AMA Arch Neuro Psychiatr* 1939;42:1059–1067.
25. Verhaart WJC. A comparison between the corpus striatum and the red nucleus as subcortical centra of the cerebral motor system. *Psychiatry neurol* 1938;32:676.
26. Carpenter MB, Carleton SC, Keller JT, Conte P. Connections of the subthalamic nucleus in the monkey. *Brain Res* 1981;224:1–29.
27. Kim R, Nakano K, Jayaraman A, Carpenter MB. Projections of globus pallidus and adjacent structures—autoradiographic study in monkey. *J Comp Neurol* 1976;169:263–290.
28. Nauta HJ. Projections of the pallidal complex: an autoradiographic study in the cat. *Neuroscience* 1979;4:1853–1873.
29. Carter DA, Fibiger HC. The projections of the entopeduncular nucleus and globus pallidus in rat as demonstrated by autoradiography and horseradish peroxidase histochemistry. *J Comp Neurol* 1978;177:113–123.
30. Moonedley S, Graybiel AM. Connections of the nucleus tegmenti pedunculopontinus, pars compacta (tpc) in cat. *Anat Rec* 1980;196:a129–a129.
31. Filion M, Harnois C. A comparison of projections of entopeduncular neurons to the thalamus, the midbrain and the habenula in the cat. *J Comp Neurol* 1978;181:763–780.
32. Larsen M, Bjarkam CR, Ostergaard K, West MJ, Sorensen JC. The anatomy of the porcine subthalamic nucleus evaluated with immunohistochemistry and design-based stereology. *Anat Embryol* 2004;208:239–247.
33. Harnois C, Filion M. Pallidal neurons branching to the thalamus and to the midbrain in the monkey. *Brain Res* 1980;186:222–225.
34. Harnois C, Filion M. Pallidofugal projections to thalamus and midbrain: a quantitative antidromic activation study in monkeys and cats. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Expérimentation cérébrale* 1982;47:277–285.
35. Larsen KD, Sutin J. Output organization of the feline entopeduncular and subthalamic nuclei. *Brain Res* 1978;157:21–31.
36. Shink E, Sidibe M, Smith Y. Efferent connections of the internal globus pallidus in the squirrel monkey. II. Topography and synaptic organization of pallidal efferents to the pedunculopontine nucleus. *J Comp Neurol* 1997;382:348–363.
37. Larsen KD, McBride RL. The organization of feline entopeduncular nucleus projections: anatomical studies. *J Comp Neurol* 1979;184:293–308.
38. Edley SM, Graybiel AM. The afferent and efferent connections of the feline nucleus tegmenti pedunculopontinus, pars compacta. *J Comp Neurol* 1983;217:187–215.
39. Parent A, De Bellefeuille L. Organization of efferent projections from the internal segment of globus pallidus in primate as revealed by fluorescence retrograde labeling method. *Brain Res* 1982;245:201–213.
40. DeVito JL, Anderson ME, Walsh KE. A horseradish peroxidase study of afferent connections of the globus pallidus in *Macaca mulatta*. *Exp Brain Res* 1980;38:65–73.
41. Saper CB, Loewy AD. Projections of the pedunculopontine tegmental nucleus in the rat: evidence for additional extrapyramidal circuitry. *Brain Res* 1982;252:367–372.
42. Lavoie B, Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *J Comp Neurol* 1994;344:210–231.
43. Mesulam MM, Mash D, Hersh L, Bothwell M, Geula C. Cholinergic innervation of the human striatum, globus pallidus, subthalamic nucleus, substantia nigra, and red nucleus. *J Comp Neurol* 1992;323:252–268.
44. Beckstead RM, Domesick VB, Nauta WJ. Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Res* 1979;175:191–217.
45. Jackson A, Crossman AR. Nucleus tegmenti pedunculopontinus: efferent connections with special reference to the basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neuroscience* 1983;10:725–765.
46. Nomura S, Mizuno N, Sugimoto T. Direct projections from the pedunculopontine tegmental nucleus to the subthalamic nucleus in the cat. *Brain Res* 1980;196:223–227.
47. Mesulam MM, Mufson EJ, Levey AI, Wainer BH. Atlas of cho-

- linergic neurons in the forebrain and upper brainstem of the macaque based on monoclonal choline acetyltransferase immunohistochemistry and acetylcholinesterase histochemistry. *Neuroscience* 1984;12:669–686.
48. Spann BM, Grofova I. Cholinergic and non-cholinergic neurons in the rat pedunculopontine tegmental nucleus. *Anat Embryol* 1992;186:215–227.
 49. Lavoie B, Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: cholinergic and glutamatergic projections to the substantia nigra. *J Comp Neurol* 1994;344:232–241.
 50. Bolam JP, Francis CM, Henderson Z. Cholinergic input to dopaminergic neurons in the substantia nigra: a double immunocytochemical study. *Neuroscience* 1991;41(2–3):483–494.
 51. Maskos U. The cholinergic mesopontine tegmentum is a relatively neglected nicotinic master modulator of the dopaminergic system: relevance to drugs of abuse and pathology. *British journal of pharmacology* 2008;153(Suppl 1):S438–S445.
 52. Mena-Segovia J, Winn P, Bolam JP. Cholinergic modulation of midbrain dopaminergic systems. *Brain Res Rev* 2008; Epub ahead of print.
 53. Childs JA, Gale K. Neurochemical evidence for a nigrothalamic GABAergic projection. *Brain Res* 1983;258:109–114.
 54. Graybiel AM. Direct and indirect precolomotor pathways of brain-stem—autoradiographic study of pontine reticular-formation in cat. *J Comp Neurol* 1977;175:37–78.
 55. Nauta HJ, Cole M. Efferent projections of the subthalamic nucleus: an autoradiographic study in monkey and cat. *J Comp Neurol* 1978;180:1–16.
 56. Hammond C, Rouzair-Dubois B, Féger J, Jackson A, Crossman AR. Anatomical and electrophysiological studies on the reciprocal projections between the subthalamic nucleus and nucleus tegmenti pedunculopontinus in the rat. *Neuroscience* 1983;9:41–52.
 57. Jackson A, Crossman AR. Subthalamic projection to nucleus tegmenti pedunculopontinus in the rat. *Neurosci Lett* 1981;22:17–22.
 58. Bevan MD, Francis CM, Bolam JP. The glutamate-enriched cortical and thalamic input to neurons in the subthalamic nucleus of the rat: convergence with GABA-positive terminals. *J Comp Neurol* 1995;361:491–511.
 59. Kita H, Kitai ST. Efferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: light and electron microscopic analysis with the PHA-L method. *J Comp Neurol* 1987;260:435–452.
 60. Moriizumi T, Nakamura Y, Tokuno H, Kitao Y, Kudo M. Topographic projections from the basal ganglia to the nucleus tegmenti pedunculopontinus pars compacta of the cat with special reference to pallidal projection. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Expérimentation cérébrale* 1988;71(2):298–306.
 61. Granata AR, Kitai ST. Intracellular analysis of excitatory subthalamic inputs to the pedunculopontine neurons. *Brain Res* 1989;488(1–2):57–72.
 62. Smith Y, Hazrati LN, Parent A. Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. *J Comp Neurol* 1990;294:306–323.
 63. Morruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949;1:455–473.
 64. Paré D, Smith Y, Parent A, Steriade M. Projections of brainstem core cholinergic and non-cholinergic neurons of cat to intralaminar and reticular thalamic nuclei. *Neuroscience* 1988;25:69–86.
 65. Steriade M, Paré D, Parent A, Smith Y. Projections of cholinergic and non-cholinergic neurons of the brainstem core to relay and associational thalamic nuclei in the cat and macaque monkey. *Neuroscience* 1988;25:47–67.
 66. Steriade M. Acetylcholine systems and rhythmic activities during the waking–sleep cycle. *Prog Brain Res* 2004;145:179–196.
 67. Kuypers HG, Lawrence DG. Cortical projections to the red nucleus and the brain stem in the Rhesus monkey. *Brain Res* 1967;4:151–188.
 68. Matsumura M, Nambu A, Yamaji Y, et al. Organization of somatic motor inputs from the frontal lobe to the pedunculopontine tegmental nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience* 2000;98:97–110.
 69. Spann BM, Grofova I. Origin of ascending and spinal pathways from the nucleus tegmenti pedunculopontinus in the rat. *J Comp Neurol* 1989;283:13–27.
 70. Sugimoto T, Hattori T. Direct projections from the globus pallidus to the paraventricular nucleus of the thalamus in the rat. *Brain Res* 1984;323:188–192.
 71. Semba K. Aminergic and cholinergic afferents to REM sleep induction regions of the pontine reticular formation in the rat. *J Comp Neurol* 1993;330:543–556.
 72. Skinner RD, Kinjo N, Henderson V, Garcia-Rill E. Locomotor projections from the pedunculopontine nucleus to the spinal cord. *Neuroreport* 1990;1(3–4):183–186.
 73. Semba K, Fibiger HC. Afferent connections of the laterodorsal and the pedunculopontine tegmental nuclei in the rat: a retro- and antero-grade transport and immunohistochemical study. *J Comp Neurol* 1992;323:387–410.
 74. Rye DB, Lee HJ, Saper CB, Wainer BH. Medullary and spinal efferents of the pedunculopontine tegmental nucleus and adjacent mesopontine tegmentum in the rat. *J Comp Neurol* 1988;269:315–341.
 75. Hazrati LN, Parent A. Projection from the deep cerebellar nuclei to the pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey. *Brain Res* 1992;585(1–2):267–271.
 76. Steininger TL, Rye DB, Wainer BH. Afferent projections to the cholinergic pedunculopontine tegmental nucleus and adjacent midbrain extrapyramidal area in the albino rat. I. Retrograde tracing studies *J Comp Neurol* 1992;321:515–543.
 77. Ruggiero DA, Anwar M, Golanov EV, Reis DJ. The pedunculopontine tegmental nucleus issues collaterals to the fastigial nucleus and rostral ventrolateral reticular nucleus in the rat. *Brain Res* 1997;760(1–2):272–276.
 78. Aravamuthan BR, Muthusamy KA, Stein JF, Aziz TZ, Johansen-Berg H. Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculopontine and subthalamic nuclei. *Neuroimage* 2007;37:694–705.
 79. Muthusamy KA, Aravamuthan BR, Kringelbach ML, et al. Connectivity of the human pedunculopontine nucleus region and diffusion tensor imaging in surgical targeting. *J Neurosurg* 2007;107:814–820.
 80. Kang Y, Kitai ST. Electrophysiological properties of pedunculopontine neurons and their postsynaptic responses following stimulation of substantia nigra reticulata. *Brain Res* 1990;535:79–95.
 81. Takakusaki K, Shiroyama T, Kitai ST. Two types of cholinergic neurons in the rat tegmental pedunculopontine nucleus: Electrophysiological and morphological characterization. *Neuroscience* 1997;79:1089–1109.
 82. Saitoh K, Hattori S, Song W, Isa T, Takakusaki K. Nigral GABAergic inhibition upon cholinergic neurons in the rat pedunculopontine tegmental nucleus. *Eur J Neurosci* 2003;18:879–886.
 83. Dormont JF, Condé H, Farin D. The role of the pedunculopontine tegmental nucleus in relation to conditioned motor performance in the cat. I. Context-dependent and reinforcement-related single unit activity *Experimental brain research* 1998;121:401–410.
 84. Scarnati E, Proia A, Di Loreto S, Pacitti C. The reciprocal electrophysiological influence between the nucleus tegmenti pedunculopontinus and the substantia nigra in normal and decorticated rats. *Brain Res* 1987;423(1–2):116–124.
 85. Garcia-Rill E, Skinner RD, Fitzgerald JA. Activity in the mesencephalic locomotor region during locomotion. *Exp Neurol* 1983;82:609–622.
 86. Garcia-Rill E, Skinner RD. Modulation of rhythmic function in the posterior midbrain. *Neuroscience* 1988;27:639–654.
 87. Skinner RD, Kinjo N, Ishikawa Y, Biedermann JA, Garcia-Rill E. Locomotor projections from the pedunculopontine nucleus to the medioventral medulla. *Neuroreport* 1990;1(3–4):207–210.
 88. Staup MA, Stehouwer DJ. Ontogeny of L-DOPA-induced locomotion: Expression of c-Fos in the brainstem and basal ganglia of rats. *Brain Res* 2006;1068:56–64.
 89. Matsumura M, Watanabe K, Ohye C. Single-unit activity in the primate nucleus tegmenti pedunculopontinus related to voluntary arm movement. *Neurosci Res* 1997;28:155–165.

90. Kobayashi Y, Inoue Y, Yamamoto M, Isa T, Aizawa H. Contribution of pedunculopontine tegmental nucleus neurons to performance of visually guided saccade tasks in monkeys. *J Neurophysiol* 2002;88:715–731.
91. Kobayashi Y, Saito Y, Isa T. Facilitation of saccade initiation by brainstem cholinergic system. *Brain Dev-Jpn* 2001;23(Suppl 1):S24–S27.
92. Weinberger M, Hamani C, Hutchison WD, Moro E, Lozano A, Dostrovsky JO. Pedunculopontine nucleus microelectrode recordings in movement disorder patients. *Exp Brain Res Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 2008; Epub ahead of print.
93. Androulidakis AG, Mazzone P, Litvak V, et al. Oscillatory activity in the pedunculopontine area of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2008;211:59–66.
94. Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:5976–5980.
95. Zweig RM, Whitehouse PJ, Casanova MF, Walker LC, Jankel WR, Price DL. Loss of putative cholinergic neurons of the pedunculopontine nucleus in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1985;18:144–144.
96. Zweig RM, Whitehouse PJ, Casanova MF, Walker LC, Jankel WR, Price DL. Loss of pedunculopontine neurons in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1987;22:18–25.
97. Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC, Mayeux R, Price DL. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989;26:41–46.
98. Rinne JO, Ma SY, Lee MS, Collan Y, Rönttö M. Loss of cholinergic neurons in the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease is related to disability of the patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; Epub ahead of print.
99. Pezzoli G, Strada O, Silani V, et al. Clinical and pathological features in hydrocarbon-induced parkinsonism. *Ann Neurol* 1996;40:922–925.
100. Kuo SH, Kenney C, Jankovic J. Bilateral pedunculopontine nuclei strokes presenting as freezing of gait. *Mov Disord* 2008;23:616–619.
101. Kojima J, Yamaji Y, Matsumura M, et al. Excitotoxic lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus produce contralateral hemiparkinsonism in the monkey. *Neurosci Lett* 1997;226:111–114.
102. Aziz TZ, Davies L, Stein JF, France S. The role of descending basal ganglia connections to the brain stem in parkinsonian akinesia. *Br J Neurosurg* 1998;12:245–249.
103. Munro-Davies L, Winter J, Aziz TZ, Stein JF. The role of the pedunculopontine region in basal-ganglia mechanisms of akinesia. *Exp Brain Res* 1999;129:511–517.
104. Inglis WL, Olmstead MC, Robbins TW. Pedunculopontine tegmental nucleus lesions impair stimulus–reward learning in autoshaping and conditioned reinforcement paradigms. *Behav Neurosci* 2000;114:285–294.
105. Keating GL, Winn P. Examination of the role of the pedunculopontine tegmental nucleus in radial maze tasks with or without a delay. *Neuroscience* 2002;112:687–696.
106. Alderson HL, Latimer MP, Winn P. A functional dissociation of the anterior and posterior pedunculopontine tegmental nucleus: excitotoxic lesions have differential effects on locomotion and the response to nicotine. *Brain Struct Funct* 2008; Epub ahead of print.
107. Mitchell IJ, Clarke CE, Boyce S, et al. Neural mechanisms underlying parkinsonian symptoms based upon regional uptake of 2-deoxyglucose in monkeys exposed to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience* 1989;32:213–226.
108. Gomez-Gallego M, Fernandez-Villalba E, Fernandez-Barreiro A, Herrero MT. Changes in the neuronal activity in the pedunculopontine nucleus in chronic MPTP-treated primates: an in situ hybridization study of cytochrome oxidase subunit I, choline acetyl transferase and substance P mRNA expression. *J Neural Transmission (Vienna, Austria)* 2007;114:319–326.
109. Breit S, Martin A, Lessmann L, Cerkez D, Gasser T, Schulz JB. Bilateral changes in neuronal activity of the basal ganglia in the unilateral 6-hydroxydopamine rat model. *J Neurosci Res* 2008;86:1388–1396.
110. Nandi D, Aziz TZ, Giladi N, Winter J, Stein JF. Reversal of akinesia in experimental parkinsonism by GABA antagonist microinjections in the pedunculopontine nucleus. *Brain* 2002;125(Part 11):2418–2430.
111. Jenkinson N, Nandi D, Miall RC, Stein JF, Aziz TZ. Pedunculopontine nucleus stimulation improves akinesia in a Parkinsonian monkey. *Neuroreport* 2004;15:2621–2624.
112. Jenkinson N, Nandi D, Oram R, Stein JF, Aziz TZ. Pedunculopontine nucleus electric stimulation alleviates akinesia independently of dopaminergic mechanisms. *Neuroreport* 2006;17:639–641.
113. Jenkinson N, Nandi D, Aziz TZ, Stein JF. Pedunculopontine nucleus: a new target for deep brain stimulation for akinesia. *Neuroreport* 2005;16:1875–1876.
114. Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005;16:1883–1887.
115. Stefani A, Lozano A, Peppe A, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:1596–1607.
116. Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, et al. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005;16:1877–1881.
117. Jacobsohn L. Über die Kerne des menschlichen Hirnstamms: (Medulla oblongata, Pons, und Pedunculus cerebri). *Anhang zuden Abhandlungen der Kgl. Preuss, Akad d. Wiss:* 1909.

ミオクローヌス・ジストニア：最新情報

Myoclonus-Dystonia: An Update

* **Kiyoka Kinugawa, MD, Marie Vidailhet, MD, Fabienne Clot, PhD, Emmanuelle Apartis, MD, PhD, David Grabli, MD, PhD, and Emmanuel Roze, MD, PhD

*INSERM U679, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

**University Paris 6-Pierre et Marie Curie, Paris, France

ミオクローヌス・ジストニア (myoclonus-dystonia; M-D) の臨床像, 神経生理学的特徴, 遺伝に関する我々の知識はここ数年間で著しく深まってきた。基礎研究を通じ, M-D の発症に関連する複雑な機能障害について

新知見が得られている。本総説では包括的な文献検索に基づき, M-D に関する現在の情報を最近の知見を中心に要約する。さらに, 著者らが修正を加えた診断基準と, 臨床管理の推奨事項も提案する。

Movement Disorders Vol. 24, No. 4, 2009, pp. 479–489

Key Word ミオクローヌス・ジストニア, 一次性ジストニア, 臨床神経学, ϵ -サルコグリカン, 遺伝学, 病態生理学

はじめに

ミオクローヌス・ジストニア (myoclonus-dystonia; M-D) は, ミオクローヌス発作とジストニアとが組み合わさった症状を特徴とする運動障害で, 発症は稀である。遺伝性 M-D は常染色体優性遺伝性疾患で, 臨床症状は一般に 10 ~ 20 歳までに発現する。通常, この病態の主症状はミオクローヌスで, 日常生活を最も著しく障害するのはミオクローヌスである。ミオクローヌスは上肢と体幹筋に好発し, アルコール摂取で誘発されることが多い。ジストニアは通常軽度であり, しばしば頸部ジストニアあるいは書痙を呈する¹⁻⁵。M-D の主要責任遺伝子は ϵ -サルコグリカン (ϵ -sarcoglycan gene; SGCE) 遺伝子で, 染色体領域 7q21 に存在する (DYT11; OMIM 番号 604149)⁶。ただし, SGCE 遺伝子の変異ないし大規模欠失が検出されるのは典型的な表現型を示す患者の 40% 未満であることから, 本疾患が遺伝的に均一ではないことが示唆される^{3,7-10}。

大規模な患者集団を対象とした研究の結果, 本疾患の臨床スペクトラムは以前より明確となり, M-D 患者の新たな検査・治療手段が提唱されている。また, 基礎研究

を通じ, M-D の遺伝的背景ならびに発症に関連する複雑な機能障害について新知見が得られつつある。

本総説の目的は, 文献の系統的レビュー (2008 年 8 月までを対象とした) と著者らの個人的経験に基づき, M-D の臨床的・神経生理学的・遺伝学的スペクトラムを再検討することである。また, 発症機序に関する最近の知見と新たな治療法についても検討する。

M-D 症候群の臨床スペクトラム

運動障害

通常, M-D 症候群の運動障害は小児期に発現し, 平均発症年齢は 6 歳である⁵。70 歳代での発症例も報告されているが, 20 歳以降の発症は非常に稀である¹¹。変異の種類に関係なく発症年齢には性差がみられ, 女児のほうが男児よりも早く発症する (平均 5 歳対 8 歳)¹²。

大部分の症例はミオクローヌスを主症状とし, ミオクローヌスが単独でみられる場合と, ジストニアを合併する場合とがある。症例の約 20% はジストニアを初発症状とする^{5,8,12-17}。新生児筋緊張低下が主たる所見となることはほとんどない⁵。主症状と性別または年齢との間に関連

性はない⁵。

典型的な症状は非常に短時間の「電撃様」ミオクローヌス発作であるが、これが単独でみられる場合と軽度～中等度のジストニアを合併する場合があります。通常、上半身に好発する^{5,18}。ミオクローヌスはしばしば安静時にみられ、姿勢、動作、精神的ストレスにより誘発されたり、増悪したりするが、刺激で誘発されることはない。よくみられるパターンの一つに、上肢ミオクローヌスを伴い、頸部に好発する体幹性ミオクローヌス (axial myoclonus) がある¹⁴。下肢ミオクローヌスが認められる症例は約25%である^{5,13,14,18,19}。約25%の症例では顔面および/または発声時にミオクローヌスが認められる^{5,14,18,20}。通常、ミオクローヌスは四肢の近位部に好発するが、主に遠位部に発症する例も認められている¹¹。大部分の患者はアルコール摂取に反応してミオクローヌスが劇的に抑制される^{5,12-14,18,21}。

ジストニアがみられる場合、ジストニアは通常軽度～中等度であり、症状としては頸部ジストニアと書痙が最も多い。時に下肢が侵されて、下肢が初発部位となることもある¹⁹。喉頭ジストニアはほとんどみられない^{5,13,19}。

家族歴を認めることが多いものの、新規 (*de novo*) 変異あるいは母系インプリンティング (遺伝子刷り込み) による明らかな孤発例の報告もある²²⁻²⁴。

その他の所見

M-D 家系の一部では、うつ病、不安障害、強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder; OCD)、人格障害、嗜癖、注意欠如・多動性障害 (attention deficit hyperactivity disorder; ADHD) 症候群などの精神障害が報告されている^{5,25-29}。OCD は、Tourette 病で報告されているように^{30,31}、遺伝的異常に最も合併しやすい障害である^{13,25-27}。ミオクローヌスはアルコール摂取に反応することが多いことから、M-D 患者で報告されているアルコール依存の増加は、遺伝子変異の直接的な作用というよりも、運動症状の自己治療を目的としたアルコール摂取に関連している可能性が高い。精神障害と *SGCE* 変異との因果関係は未だ示されていない。*SGCE* 遺伝子変異が精神障害の素因となるかどうかを検討するには、運動症状のない遺伝子変異保有者も被験者に加えて、サンプルサイズの大きな大規模プロスペクティブ試験を行う必要がある。

てんかんを伴う M-D 患者も稀に報告されている。これらの報告例では複雑部分発作がみられている^{32,33}。一方、

最も大規模なプロスペクティブ臨床症例集積研究において、てんかんを伴う症例は報告されていない。このことから、関連性が偶然である可能性が示唆される。ただし、てんかんは稀ではあっても M-D 表現型の一部である可能性も考えられる。したがって、脳波 (EEG) 異常やてんかんを除外基準とみなすべきではない。

基本的に M-D 患者の認知機能は正常である。しかし、詳細な神経心理学的検査を受けた少数の患者において、言語学習や記憶に関する障害など、軽度の異常が報告されている¹³。詳細な神経心理学的検査で特に検索した場合、このような障害がもっと多くの患者で認められるかどうかは不明である。

臨床経過

重症度と進行速度にはばらつきが大きく、予測することは不可能である。重度の運動機能障害を伴う思春期の患者、進行せずに軽度の症状が数十年間持続する患者、高齢で発症する患者など、様々である。例えば、発症から20年経過した後も症状が書痙のみの M-D 患者や、75歳で発症した M-D 患者も報告されている^{11,13,14,19}。通常、M-D 患者は活動的な生活が可能であり、寿命も健常者と変わらない^{17,34}。しかし、進行性で^{2,34-36}、かなりの身体機能障害が生じる M-D 患者もいる。

ミオクローヌスの頻度と強さはあらゆる疾患経過時点で (高齢であっても) 増悪する可能性があり、それまで症状がなかった身体領域が侵される場合もある⁵。ミオクローヌスが増悪した患者では、必ずしも同時にジストニアが増悪するわけではない¹⁴。ミオクローヌスの自然軽快は、症例の約5%で認められている^{5,14,37}。

疾患経過を通じてジストニアのみを症状とする例は稀である^{3,7,13,14}。加齢に伴って、60歳代以降にジストニアを発症したり増悪・拡大したりする場合があります⁵。四肢ジストニア患者の20%で小児期または思春期にジストニアの自然軽快がみられる^{5,38}。これは一次性限局性ジストニアにおける自然寛解または治療後の寛解と類似している。このような自然軽快の可能性は治療戦略、特に深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) において考慮する必要がある。

SGCE 変異を伴う M-D では同一家系内で患者による症状の違いがしばしばみられ^{18,21}、ある患者の臨床徴候が経時的な進展を示す場合もある³⁹。これは脳の成熟度、とりわけ大脳基底核神経回路の成長に伴う機能的成熟が

臨床所見に影響する可能性を示唆している³⁹。

診断基準

著者らは下記の診断基準を提案する。これらの基準は Asmus¹⁸ と Grünwald¹⁰ の診断基準を元に作成したものである。

M-D 確実例 (definite M-D) の診断基準

1. 若年発症 (20 歳未満)。
2. 上半身に好発するミオクローヌスが³、単独もしくはジストニアを合併する形でみられる。
3. 父系遺伝を伴う家族歴がある (「父系遺伝」は SGCE 変異または欠失による M-D にのみ適用)。
4. 小脳性運動失調、痙縮、認知症など、他の神経学的所見はない。
5. 脳 MRI 所見は正常。

M-D を示唆する追加所見

- ・ ミオクローヌスに先行する電位変化を伴わない短いミオクローヌス性バースト (25 ~ 250 ミリ秒)。C 反射反応 (C-reflex response) は陰性で、巨大体性感覚誘発電位は認めない。
- ・ 小児期または思春期における四肢ジストニアの自然寛解。
- ・ アルコール摂取による改善。

鑑別診断

M-D は特殊な疾患であり、鑑別診断は主に理論上の問題である。ミオクローヌスを主とする遺伝的な病態として、進行性ミオクローヌステんかんや多動性代謝性疾患が考えられるが³、これらの疾患ではミオクローヌスの特徴が一部異なることが多く、ミオクローヌス以外の神経学的所見も高頻度に認められる。また、DYT1 および DYT5 ジストニアなど、その他の原発性ジストニアでは、ミオクローヌスが際立った特徴となるのは非常に稀である⁴⁰⁻⁴²。最後に、良性遺伝性舞蹈病によりジストニアや発作性舞蹈病様運動を示す患者は稀ではあるものの、これらの患者と M-D 患者との臨床的鑑別は困難な場合がある⁴³。

有病率

M-D は稀な疾患であり、有病率に関する研究は行われていない。ただし、ヨーロッパ、南米^{24,44}、北米、アジ

ア^{44,45} など、出身の異なる家系で複数の症例が報告されていることから、M-D 患者は世界中に存在すると考えられる。

検査

神経生理学的検査

ミオクローヌスのポリミオグラフィー記録では、四肢の近位部および遠位部、体幹、頸部、顔面など、様々な身体部位で同期性および非同期性の筋放電 (通常は不規則) が認められる^{1,5,14,46}。ミオクローヌスは一部に局限することがあり、通常律動性ではないが³、稀に律動性の場合があり、周波数は 10 Hz を超えない (Figure 1)。これらの異なるパターンが同時にみられる場合も多い。すべての患者が陽性ミオクローヌスを示すが³、稀に陰性ミオクローヌスを示す症例もある⁵。安静時および持続性筋収縮時を問わず、ミオクローヌス性バーストの持続時間は 25 ~ 250 ミリ秒である (平均バースト持続時間: 90 ~ 100 ミリ秒)^{5,14,47,48}。ジストニアのポリミオグラフィー上の特徴である共同筋群と拮抗筋群の共同収縮、あるいは比較的長いジストニア性バーストは、ジストニア症状がある身体箇所のみオクローヌス (安静時または動作時) と関連している場合がある。運動皮質または体性感覚皮質の興奮性亢進を示す徴候はない^{5,14,47,48}。EEG の jerk-locked back averaging^{*}ではミオクローヌスに先行する皮質の電位変化は検出できない。C 反射は記録されず、巨大体性感覚誘発電位も認められない。このような M-D の SGCE 変異に関連したミオクローヌスの神経生理学的パターンは、分子レベルでの検査の感度改善に役立つ可能性がある。

脳画像検査

M-D 患者の脳 CT および MRI 所見は正常である。

臨床検査

乳酸、ピルビン酸、セルロプラスミン、血清銅、赤血球検査などの臨床検査は通常正常で⁴⁹、眼科学的検査も通常正常である。

*日本語版注釈：脳波と同時に記録された筋電図上のミオクローヌス筋放電を起点として、先行する脳波を逆行性に加算平均する方法。

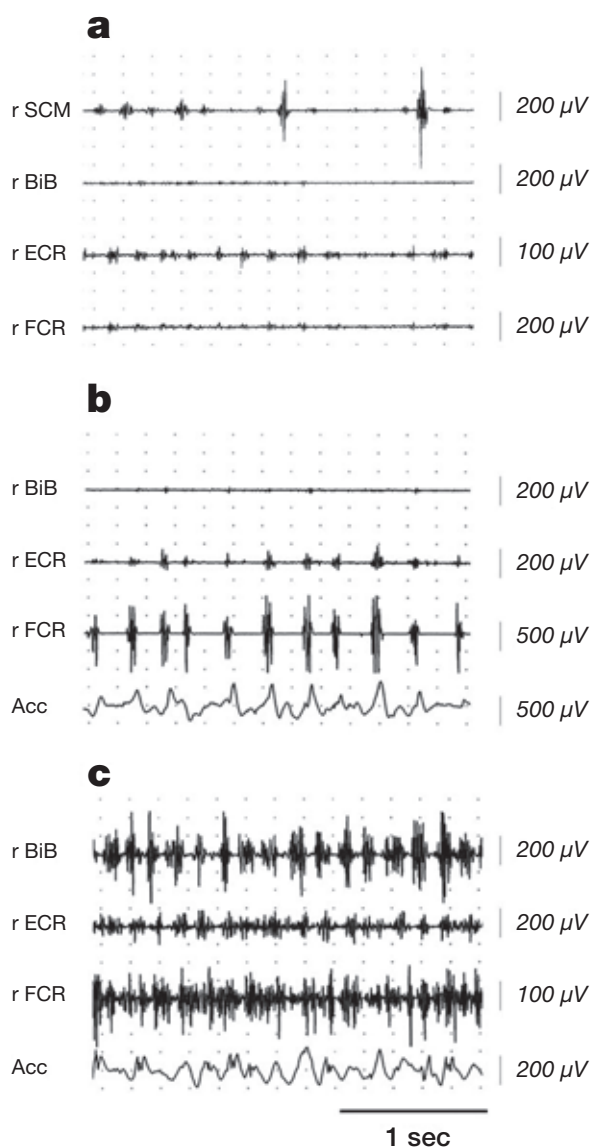


Figure 1 DYT11 M-D 患者 3 例におけるミオクロームスの典型的なポリミオグラフィー記録。(a) 胸鎖乳突筋で安静時に記録された短く不規則な限局性のミオクロームス。前腕の律動性ミオクロームスも併発していた (周波数 5 Hz)。(b) 安静時に前腕で記録された短い同期性反復性ミオクロームス。(c) 緊張性活動を伴うジストニア姿勢に併発し、前腕で記録された短い非律動性ミオクロームス。トレース (b) と (c) は本疾患を有する姉妹 2 例で記録されたものである [バースト持続時間: (a) 94 ± 24 ミリ秒, (b) 87 ± 17 ミリ秒, (c) 94 ± 22 ミリ秒, 20 例]。SCM = 胸鎖乳突筋, BiB = 上腕二頭筋, ECR = 橈側手根伸筋, FCR = 橈側手根屈筋, Acc = 加速度計

その他の所見

筋病変や末梢神経病変に関する検査は必要ではない。SGCE 蛋白は骨格筋も含め、普遍的に発現し^{50,51}、サルコグリカンファミリーの他のメンバーの SGCE 変異により常染色体劣性遺伝性肢帯型筋ジストロフィーが生じる可能性はあるものの⁵²、M-D 患者では筋病変を示す臨床徴

候は認められない。Hjermind らは、遺伝子レベルで証明された M-D 患者 6 例の生検材料 (1 例は心筋生検) を用いて骨格筋と心筋の SGCE 蛋白発現を検討した。筋組織の形態学および免疫組織学的検討、ならびに筋力と筋量に関する臨床的評価では、M-D 患者と対照被験者との間に差は認められなかった⁵³。SGCE 蛋白はシュワン細胞の形質膜にも発現しているが³、M-D 患者ではニューロパチーや自律神経異常は報告されておらず、神経伝導速度も正常である⁵⁴。

M-D の遺伝的基礎

SGCE 遺伝子と蛋白

SGCE (OMIM 番号 604149) は 1997 年に同定され⁵⁰、2001 年に M-D との関連が明らかになった⁶。ヒトの SGCE は 12 のエクソンからなり、染色体領域 7q21.3 上の 71 kb のゲノム DNA に対応する⁵¹。SGCE 遺伝子産物には 3 つのアイソフォームがあり、選択的スプライシングにより 437、451 もしくは 462 のアミノ酸をコードする。SGCE は遺伝子ファミリーのメンバーであり、このファミリーには α 、 β 、 γ 、 δ 、 ζ -サルコグリカンが含まれる。 α 、 β 、 γ 、あるいは δ -サルコグリカンの劣性変異は様々なタイプの肢帯型筋ジストロフィーを引き起こす。

SGCE 蛋白の細胞外ドメインは、保存性の高いアスパラギン結合型 N 型糖鎖付加部位と、同じく保存性の高い 4 つのシステイン残基を有する。細胞質ドメインには 3 つのリン酸化コンセンサス部位が存在する。

SGCE 蛋白は形質膜に局在し、普遍的かつ早期に発現する^{50,51,55}。SGCE 蛋白は、マウスでは大脳皮質、大脳基底核、海馬、脳幹、脊髄、小脳、嗅球のニューロンなど、中枢神経系 (central nervous system; CNS) ニューロンに広く発現している⁵⁶⁻⁵⁸。ただし、ヒト CNS における正確な発現パターンは未だ検討されていない。

遺伝形式・浸透率・母系インプリンティング

M-D は常染色体優性遺伝性疾患である。母親から遺伝する場合異常アリルの浸透率が低いことがあり、母親に由来する SGCE 遺伝子のゲノムインプリンティングの存在が示唆される⁶。SGCE 遺伝子のプロモーター領域とエクソン 1 を含む CpG アイランド内の CpG ジヌクレオチドのメチル化パターンに関する検討では、血液細胞の母親由来アリルはメチル化されていたが³、父親由来アリル

はメチル化されていなかった。同様に、脳組織においても母親由来アリルは完全にメチル化されていると思われる。罹病家系で観察された遺伝パターンとともに、これは母系インプリンティングを示すものである^{59,60}。驚くべきことに、母親から遺伝した場合の臨床症候の抑制は完全ではなく、罹病患者の5%未満が母親から変異アリルを受け継いでいる^{6,60}。Grabowskiらは、変異アリルを母親から受け継いだ女性患者を報告しているが、予想されたとおり、この患者の末梢血細胞では父親由来の野生型アリルのみが発現していた。この理由はまったく不明である。このような遺伝形式は、母系インプリンティングが脳で選択的に抑制されているとすれば説明できるが、この仮説を支持する実験データはこれまでのところ存在しない。これらの母親から遺伝した場合には臨床症候が比較的軽い可能性がある。SGCE 蛋白プロモーターのメチル化の状況は、SGCE 遺伝子の翻訳開始部位にあるインプリンティング制御領域のヒストン H3 のアセチル化/メチル化の状況に依存する⁶¹。

明らかに孤発性の M-D 患者では *de novo* 変異が報告されており、M-D の家族歴がない場合にも SGCE 変異を考慮すべきであると考えられる²³。また、何代も続けて変異アリルが母系遺伝している症例では、家族歴が母系インプリンティングにより隠れてしまっている可能性がある²²。

変異の頻度と種類

Grünewald らは大規模な患者群を対象に SGCE 変異の頻度と型を調べ、「確実 (definite) あるいは可能性の高い (probable)」M-D 患者の 36% で SGCE 変異を検出した¹⁰。それ以前の SGCE スクリーニング研究では、M-D 症例の 23% で変異が検出されている。M-D における遺伝子発現量の変化が発見されたのは最近のことであり^{62,63}、これまでの一部の研究では遺伝子内エクソン欠失を見逃していたことから、この研究によってエクソン欠失の検出における遺伝子発現量解析の重要性が明らかにされた。

変異には、ナンセンス変異、ミスセンス変異、スプライス部位変異、欠失、挿入、エクソン欠失、遺伝子再構成が含まれる (Table 1 参照)。Tezenas du Montcel らは SGCE スクリーニング研究を行い、フランスの M-D 患者では欠失が 37%、ナンセンス変異が 20%、スプライス部位変異が 20%、ミスセンス変異が 14%、挿入が 9%であることを報告した⁸。これらの遺伝子異常の大部分 (86%) で、異常または長さの短い SGCE 蛋白が発現する。最近

になって、アミノ酸のミスセンス変異により完全長蛋白が合成される 3 種の変異が報告されている^{7,23}。

SGCE 遺伝子内の変異およびエクソン欠失に加え、隣接遺伝子症候群 (物理的に隣接する複数の無関係の遺伝子座を含む染色体の微小欠失に伴い、複雑な疾患表現型がみられる) でも M-D は生じる^{15,70}。隣接遺伝子症候群の M-D 患者には、7 番染色体長腕上の父親由来の SGCE 遺伝子全体と複数の隣接遺伝子にまたがる微小欠失 (1 ~ 16 Mb) がみられる。このような状況下では、欠失のブレイクポイントに依存して M-D の障害が発現する。M-D に伴う障害として、子宮内胎児発育遅延と低身長、小頭症と顔面奇形、発育遅延、脳海綿状血管腫、難聴、骨格ないし関節障害がある^{10,15,62,71}。さらに、SGCE 蛋白欠損による M-D 症候群は、メチル化により第 7 染色体の母方の片親性ダイソミーが生じ、2 つの母親由来アレルが不活化 (silencing) されて生じる可能性もある⁷²。この場合には、Silver-Russel 症候群などの追加的な特徴が認められるが、これはインプリンティングされた第 7 染色体上の別の遺伝子の異常発現を原因とする可能性が高い⁷²。

遺伝子型 - 表現型相関

数多くの研究があるにもかかわらず、遺伝子型と表現型との関連は認められていない。Grünewald らは、22 件の SGCE 変異スクリーニング研究に参加した血縁関係のない M-D 患者 64 例を検討したが、他の複数遺伝子にまたがる欠失をもつ患者を除き、遺伝子型 - 表現型相関を認めなかった¹⁰。臨床的に明らかな M-D 表現型を示す患者においては、SGCE 変異のない患者に比べ、SGCE 変異のある患者に 20 歳未満の発症と体幹ミオクローヌスの存在が高頻度に認められる傾向があった^{5,8,16}。

他の変異

遺伝的原因として最もよく知られているのが SGCE 変異であるが、M-D 表現型を示す患者がすべて SGCE 遺伝子変異を有するわけではない。SGCE 遺伝子の変異または欠失が検出されるのは典型的な表現型を示す患者の約 30 ~ 40% であり、本疾患の遺伝的不均一性が支持される^{3,7-10}。

M-D の 1 家系において染色体領域 11q23 のドパミン D₂ 受容体遺伝子 (DRD2) の変異が報告されている⁷³。しかし、他の M-D 家系では DRD2 遺伝子変異は検出されていない⁷⁴。この M-D 家系では SGCE 遺伝子変異も認めら

Table 1 SGCE 遺伝子の変異 (HGVS 2007 の命名法による)

Type of mutation	Location in the gene	Nucleotide change*	Predicted protein	Origin	References	
Nonsense mutation	Exon 2	c.208G>T	p.Glu70X	F	8	
	Exon 3	c.289C>T	p.Arg97X	F/G	3, 6, 25, 33, 64	
	Exon 3	c.300G>A	p.Trp100X	F	8	
	Exon 3	c.304C>T	p.Arg102X	F/G/C/D/I	6, 9, 14, 16, 22, 23, 54	
	Exon 4	c.402C>A	p.Tyr134X	I	14	
	Exon 5	c.481C>T	p.Gln161X	B	24	
	Exon 6	nk	p.Gly227Val	nk	43	
	Exon 6	c.709C>T	p.Arg237X	H	10, 13, 19	
	Exon 6	c.810G>A	p.Trp270X	I	14	
	Exon 7	c.856C>T	p.Gln286X	F/D	6, 16, 54	
	Exon 9	c.1114C>T	p.Arg372X	F/I	3, 8, 10	
	Missense mutations	Exon 1	c.107C>G	p.Thr36Arg	nk	12
		Exon 2	c.179A>C	p.His60Pro	G/D/S	16,23
Exon 2		c.179A>G	p.His60Arg	S	7	
Exon 3		c.275T>C	p.Met92Thr	F	8	
Exon 3		c.298T>G	p.Trp100Gly	F	5	
Exon 3		c.334G>A	p.Gly112Arg	I	14	
Exon 3		c.344A>G	p.Tyr115Cys	F	8	
Exon 5		c.551T>C	p.Leu184Pro	nk/D	12,20	
Exon 5		c.587T>G	p.Leu196Arg	G/W/UK	65,66	
Exon 5		c.662G>A	p.Gly221Asp	UK	28	
Exon 6		c.808T>C	p.Trp270Arg	D	16	
Exon 6		c.812G>A	p.Cys271Tyr	F	8	
Deletions		Exons 1 to 12	Absence of transcript	Absence of protein	Caucasian	10,62
		Exon 2	c.110-?_232+?del	Unknown	nk	10
		Exons 2 to 3	c.110-?_390+?del	Unknown	C	67
	Exons 2 to 5	c.110-?_662+?del	Unknown	C	67	
	Exon 2	c.164delG	p.Gly55ValfsX31	W/CZ	23	
	Exon 2	c.221delA	p.Tyr74SerfsX12	F	8	
	Exon 3	c.276delG	p.Gly93ValfsX39	G	54	
	Exon 4	c.391_405del	p.Ile131_Asn135del	G	6	
	Exon 4	c.444_447del	p.Asn149X	F	8,26	
	Exon 5	c.464-?_662+?del	Unknown	G	63	
	Exon 5	c.483delA	p.Ala162GlnfsX8	G	6	
	Exon 5	c.488_497del	p.Glu163ValfsX4	G	6	
	Exon 5	c.564_576del	p.Lys188AsnfsX5	NK	3	
	Exon 5	c.566delA	p.Asn189MetfsX8	G	6	
	Exon 5	c.619_620del	p.Arg207GlyfsX9	D	16,22	
	Exon 6	c.663-?_825+?del	Unknown	G	63	
	Exon 6	c.734_737del	p.Gln245ArgfsX10	F	54	
	Exon 6	c.771_772del	p.Cys258X	?	10,12,14,25	
	Exon 6	c.795delA	p.Gln265HisfsX24	nk	12,25	
	Exon 7	c.832_836del	p.Thr279AlafsX17	?	9	
	Exon 7	c.835_839del	p.Thr279AlafsX17	F/C/W/G	8,9,13,25,66	
	Exon 7	c.966delT	p.Val323CysfsX11	G/S	7,59	
	Exon 7	c.974delC	p.Ser325TrpfsX9	D	20	
Exon 9	c.1151delT	p.Leu384ArgfsX10		12		
Insertion	Exon 7	c.885_886insT	p.Pro296SerfsX2	G/D	16,32	
	Exon 5 (described c.625insG)	c.626dupG	p.Arg210GlnfsX7	G	59	
Duplication	Exon 5 (described c.662+1insG)	c.662+1dup	Unknown	Ch	45	
	Exon 6 (described c.745-746insTGTA)	c.742_745dup	p.Ser249MetfsX2	F	8	
Splicing mutations	Intron 1	c.109+1G>T	Possible skipping exon 1	K	44	
	Intron 1	c.109+1G>A	Possible skipping exon 1	nk	12,25	
	Intron 2	c.232+1G>A	Possible skipping exon 2	B/F	8,24	
	Intron 2	c.232+1G>T	Possible skipping exon 2	nk	12	
	Intron 2	c.232+2T>C	Possible skipping exon 2	F	8	
	Intron 2	c.233-1G>T	Skipping exon 3	F/I	8,14	
	Intron 2	c.233-1G>A	Skipping exon 3	F	54,68	
	Intron 3	c.391-3T>C	Unknown ^a	I/F	3,5	
	Intron 3	c.391-43A>C	Unknown ^b	nk	69	
	Intron 4	c.463+6T>C	Unknown	UK	54	
	Intron 5	c.663-1G>A	Possible skipping exon 6	I	14	
	Intron 6	c.825+1G>A	Possible skipping exon 6	G	6	
	Intron 6	c.826-1G>A	Possible skipping exon 7	I	14	
	Intron 7	c.1037+2T>C	Possible skipping exon 7	D	16	
	Intron 7	c.1037+5G>A	Unknown	G	54	

* 最も大きな SGCE 蛋白転写物に基づき番号を付けた (Genbank 参照配列: NM_001099401.1)。

^a rs17166384

^b rs2272091

B = ブラジル, C = カナダ, Ch = 中国, CZ = チェコ, D = オランダ, F = フランス, G = ドイツ, H = ハンガリー, I = イタリア, K = 韓国, S = セルビア, UK = 英国, W = ウェールズ, nk = 不明

れており、*DRD2* 遺伝子変異が病的変化にどの程度関与しているかについては疑問の余地がある⁷⁵。

早発性ジストニアとミオクローヌスの特徴をもつ1例の患者では、染色体領域9q34に存在する *torsinA* 遺伝子 (*TORIA*) に18 bp 欠失 (Phe323_Tyr328del) が認められている。DYT1 早発性純型ジストニアで通常みられる GAG 欠失 (Glu302/303del) 以外では、この18 bp 欠失は *TORIA* 遺伝子に見出された最初の新たな変異である⁶⁵。ただし、*SGCE* 変異をスクリーニングしたところ、この男性患者はDYT1とDYT11の両遺伝子座に変異をもつことが判明した⁷⁶。*DRD2* の場合と同様、これらの所見はM-DにおけるDYT1変異の関与に疑問を投げかけるものである。

Grimesらは5世代にわたるカナダのM-D大家系を調べ、染色体領域11q23と7q21の連鎖および*SGCE* 遺伝子変異の可能性を除外した後、新たな遺伝子座を染色体領域18p11にマッピングしてDYT15 (OMIM番号607488) と命名した^{77,78}。この家系の表現型は、*SGCE* 遺伝子変異患者のものと同じであった。

M-Dの病態生理

発症機序：分子および細胞学的側面

ヒトとマウスの ϵ -サルコグリカン蛋白は96%同一である。*SGCE* 蛋白は α -サルコグリカンと43%同一(63%類似)である(コーディング領域内では47%のヌクレオチドが類似)。マウスの*SGCE* と *SGCA* の類似性は蛋白全域で認められる。細胞外ドメインの連続する24のアミノ酸(aa 168~191)と膜貫通領域(aa 283~325)は特に保存性が高い⁵⁰。潜在的なN糖鎖付加部位(Asn168)と4つのCys残基の厳密な位置も、よく保存されている。

エクソン4を標的として欠失させた*SGCE* ノックアウトマウスには、ミオクローヌス、運動能力(motor skill)低下、不安様行動がみられる。これらのマウスではモノアミン代謝の変化が認められ、線条体内のドパミン、3-4 dihydroxy-phenylacetic acid (DOPAC)、3-methoxy-4-hydroxyphenylacetic acid (HVA) レベルが有意に上昇していた⁷⁹。これらの所見に一致して、¹²³I-IBZM SPECT を用いた最近の画像研究では、DYT11患者の線条体でドパミンD₂受容体のアベラビリティ低下がみられており、内因性ドパミンレベルの上昇を反映している可能性もある⁸⁰。

非神経細胞を用いた *in vitro* の実験では、形質膜に対する変異*SGCE* 蛋白の細胞内輸送変化が認められた。さらに、*torsinA* (DYT1 原発性ジストニアで異常がみられる) が変異*SGCE* 蛋白の分解に関与することも明らかにされている⁸¹。*SGCE* 蛋白は、野生型マウスの神経細胞および筋細胞の形質膜、ならびに培養海馬神経細胞の細胞内封入体やゴルジ装置内に認められる⁸¹。ミスセンス変異*SGCE* 蛋白は細胞表面には検出されず、小胞体内にとどまる。これらの変異蛋白はポリユビキチン化され、プロテアソームで速やかに分解される。両者の蛋白を共発現させると、*torsinA* は変異*SGCE* 蛋白に結合してその分解を促進する。したがって、M-Dの原因はおそらく形質膜における*SGCE* 蛋白の機能喪失にあると考えられる。この見解は、M-D患者における皮質ニューロン形質膜の興奮性亢進を示唆した、経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation; TMS)による機能的研究の結果とも矛盾しない⁸²。 δ -サルコグリカン欠損ハムスターの筋肉で観察されているように⁸³、M-Dではイオン伝導度の異常が神経細胞膜の興奮性を変化させている可能性がある。

発症機序：機能的側面

M-Dの病態生理は不明である。しかし、臨床および基礎研究により、解明に向けた新たな手掛かりが得られつつある。いくつかの異常が特定されており、これらは大脳基底核の一次的な機能障害を指摘するものである。通常ミオクローヌスの刺激感受性が欠如していること、C反射陰性、EEGのjerk-locked back averagingでのミオクローヌスに先行する皮質電位の欠如、巨大体性感覚誘発電位の欠如といった所見は、ミオクローヌスが皮質下起源であることと一致する^{1,5,14,47,48}。M-D患者に淡蒼球内節の両側DBSを行うと症状が劇的に改善することから、皮質下構造の中でも淡蒼球内節の役割が強調されてきた^{68,84,85}。手術によるリード設置時には、淡蒼球内節での単一細胞活動と局所フィールド電位(local field potential; LFP)^{*}が直接測定されている。淡蒼球内節および筋活動の相関が3~15 Hzの周波数帯域で有意に上昇し、このLFPが筋肉を駆動していたとの報告がある^{84,86}。同一M-D患者1例に由来する2つのニューロンの記録では⁸⁵、ミオクローヌス発作時の筋活動と淡蒼球内節内ニューロン活動との間にも相関が認められた。これらの知見から、

*日本語版注釈：細胞外に電極を留置し、電極近傍の多数のニューロンの活動を平均して記録したものの。

M-D 表現型は脳基底核ネットワークのニューロン活動の同期性亢進に関連しており⁸⁴、淡蒼球内節におけるこの同期性の振動活性抑制が、DBS の臨床効果発現の最も重要な機序であるとの説が提唱されている⁸⁷。しかしながら、現時点では淡蒼球内節の機能障害が M-D 表現型発現の主要機序であることは直接証明されていない。遺伝子レベルで M-D であることが証明された孤発症例 1 例の画像研究では、他の皮質下構造の異常も示され、運動時に視床および歯状核内で特異的な異常活性化が認められている⁸⁸。

神経生理学的検査と神経画像検査では皮質異常も認められているが、これらは原発性皮質機能障害というよりも脳基底核機能障害の結果である可能性が高い。M-D 患者 20 例を対象とした EEG-EMG コヒーレンス試験では、上肢筋の持続収縮中、 β 帯域における皮質による筋肉の正常な駆動は検出されず、この異常とジストニアとの相関が認められた⁸⁹。しかし、TMS 試験では、短間隔 ($GABA_A$ 受容体を介する) および長間隔 ($GABA_B$ 受容体を介する) の皮質内抑制は正常であり^{47,80}、M-D では $GABA$ 作動性の皮質抑制系は機能的に完全であることが示唆されている。また、M-D 患者 2 例の SPECT 所見が報告され^{90,91}、前頭側頭葉および皮質の局所的な脳血流低下が確認されている。

アルコール感受性は M-D の特筆すべき特徴であるが、その基礎にある機序は解明されていない。アルコールに反応する他の運動障害に本態性振戦 (essential tremor; ET) がある。M-D と ET では病態生理や関与するネットワークがおそらく異なるものの、ET で提唱されているのと同じような機序でアルコールが M-D に作用するという仮説を立てることができる。ET においては、アルコールはシナプス活性を制御することによって異常運動発生源 (すなわちオリブ小脳路) の活性を変化させると考えられている^{92,93}。この類推から、M-D ではアルコールが未知のミオクローヌス発生源に対して阻害作用を示すと推測することができる。このような阻害作用は、アルコールへの反応がすでに報告されている視床皮質経路の $GABA$ 介在性制御により生じている可能性がある⁹⁴。

治療

現時点では M-D の病因に対する治療法はない。薬剤による対症療法の効果は通常期待できない^{2,18}。ベンゾジ

アゼピン^{1,2,7,14,28,34,36,37,85,86,89,95-97}、抗コリン薬 (トリヘキシフェニジル)^{1,2,84,86,89,96,97}、L-ドパ^{1,12,85,86,98}、ドパミンアゴニスト (lisuride)^{1,96}、セロトニン関連薬 (トリプトファン、パロキセチン、venlafaxine)^{1,89,96}、アマンタジン¹、抗てんかん薬 (バルプロ酸、levetiracetam、バルビツール酸系薬、プリミドン、ピラセタム、カルバマゼピン、ガバペンチン)^{1,7,14,37,84,85,89,95,97}、神経安定薬 (tetrabenazine、ハロペリドール)^{1,96}、 β 遮断薬^{1,37,97} など、様々な薬剤が試されてきた。抗コリン薬とベンゾジアゼピンは一部の患者にとっては有益で、ミオクローヌスとジストニアの双方に有効な場合がある^{1,2,34,37}。Levetiracetam、ピラセタムおよびゾニサミドは、一部の患者のミオクローヌスを改善する。また、L-ドパまたはドパミンアゴニスト投与が有益であった症例が散発的に報告されている^{1,12,98}。特記すべきこととして、アルコールが大部分の患者に対し劇的に有益であるにもかかわらず、治療目的で利用できるアルコール類似物ないし同等物はない。

経口薬に加え、ボツリヌス毒素は限局性ジストニア姿勢 (特に頸部ジストニア) の治療に使用できる⁹⁹⁻¹⁰²。身体能力障害を伴う重症 M-D 患者では DBS も選択肢の 1 つである。他のタイプの原発性ジストニアと同様に^{103,104}、GPi に対する DBS は M-D 患者においても安全かつ有効である^{68,84-87}。報告されている有益性は、他の原発性ジストニア患者と少なくとも同等であり、改善率はミオクローヌスとジストニアのいずれにおいても通常 50% を超える。視床中間腹側核に対する DBS が有効であるとの報告もあるが³⁶、この標的に関して入手できるデータは非常に少ない。

検索方法と選択基準

本総説は著者らの個人的経験と文献の系統的レビューに基づく。1952 ~ 2008 年 8 月までの文献を、「ミオクローヌス・ジストニア (myoclonus-dystonia)」「ミオクローヌスおよびジストニア (myoclonus and dystonia)」「DYT11」「SGCE」「 ϵ -サルコグリカン (epsilon-sarcoglycan)」「ミオクローヌス性ジストニア (myoclonic dystonia)」「遺伝性本態性ミオクローヌス (hereditary essential myoclonus)」「多発性パラミオクローヌス (paramyoclonus multiplex)」の検索用語を用いて PubMed で検索・特定した。そのうち、ピアレビュー誌に掲載された英語論文のみを選択した。

謝辞

原稿作成に関する Constance Flamand-Rouvière の助力に感

謝する。

役割分担

K. Kinugawa：論文初稿の執筆（論文全体）。M. Vidailhet：論文原稿の査読と批評。F. Clot：論文初稿の執筆（遺伝学）。E. Apartis：論文初稿の執筆（神経生理学）。D. Grabli：論文初稿の執筆（病態生理）。E. Roze：論文の構想，研究の計画，論文原稿の査読と批評。

REFERENCES

1. Obeso JA, Rothwell JC, Lang AE, Marsden CD. Myoclonic dystonia. *Neurology* 1983;33:825-830.
2. Quinn NP. Essential myoclonus and myoclonic dystonia. *Mov Disord* 1996;11:119-124.
3. Valente EM, Edwards MJ, Mir P, et al. The epsilon-sarcoglycan gene in myoclonic syndromes. *Neurology* 2005;64:737-739.
4. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:433-444.
5. Roze E, Apartis E, Clot F, et al. Myoclonus-dystonia: clinical and electrophysiologic pattern related to SGCE mutations. *Neurology* 2008;70:1010-1016.
6. Zimprich A, Grabowski M, Asmus F, et al. Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. *Nat Genet* 2001;29:66-69.
7. Schule B, Kock N, Svetel M, et al. Genetic heterogeneity in ten families with myoclonus-dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1181-1185.
8. Tezenas du Montcel S, Clot F, Vidailhet M, et al. Epsilon sarcoglycan mutations and phenotype in French patients with myoclonic syndromes. *J Med Genet* 2006;43:394-400.
9. Han F, Lang AE, Racacho L, Bulman DE, Grimes DA. Mutations in the epsilon-sarcoglycan gene found to be uncommon in seven myoclonus-dystonia families. *Neurology* 2003;61:244-246.
10. Grunewald A, Djarmati A, Lohmann-Hedrich K, et al. Myoclonus-dystonia: significance of large SGCE deletions. *Human Mutat* 2008;29:331-332.
11. Foncke EM, Gerrits MC, van Ruisen F, et al. Distal myoclonus and late onset in a large Dutch family with myoclonus-dystonia. *Neurology* 2006;67:1677-1680.
12. Raymond D, Saunders-Pullman R, de Carvalho Aguiar P, et al. Phenotypic spectrum and sex effects in eleven myoclonus-dystonia families with epsilon-sarcoglycan mutations. *Mov Disord* 2008;23:588-592.
13. Doheny DO, Brin MF, Morrison CE, et al. Phenotypic features of myoclonus-dystonia in three kindreds. *Neurology* 2002;59:1187-1196.
14. Nardocci N, Zorzi G, Barzaghi C, et al. Myoclonus-dystonia syndrome: clinical presentation, disease course, and genetic features in 11 families. *Mov Disord* 2008;23:28-34.
15. Asmus F, Hjermand LE, Dupont E, et al. Genomic deletion size at the epsilon-sarcoglycan locus determines the clinical phenotype. *Brain* 2007;130 (Pt 10):2736-2745.
16. Gerrits MC, Foncke EM, de Haan R, et al. Phenotype-genotype correlation in Dutch patients with myoclonus-dystonia. *Neurology* 2006;66:759-761.
17. Nygaard TG, Raymond D, Chen C, et al. Localization of a gene for myoclonus-dystonia to chromosome 7q21-q31. *Ann Neurol* 1999;46:794-798.
18. Asmus F, Gasser T. Inherited myoclonus-dystonia. *Adv Neurol* 2004;94:113-119.
19. Koukouni V, Valente EM, Cordivari C, Bhatia KP, Quinn NP. Unusual familial presentation of epsilon-sarcoglycan gene mutation with falls and writer's cramp. *Mov Disord* 2008;23:1913-1915.
20. Hjermand LE, Werdelin LM, Eiberg H, Krag-Olsen B, Dupont E, Sorensen SA. A novel mutation in the epsilon-sarcoglycan gene causing myoclonus-dystonia syndrome. *Neurology* 2003;60:1536-1539.
21. Vidailhet M, Tassin J, Durif F, et al. A major locus for several phenotypes of myoclonus-dystonia on chromosome 7q. *Neurology* 2001;56:1213-1216.
22. Gerrits MC, Foncke EM, Koelman JH, Tijssen MA. Pediatric writer's cramp in myoclonus-dystonia: Maternal imprinting hides positive family history. *Eur J Paediatr Neurol* (in press).
23. Hedrich K, Meyer EM, Schule B, et al. Myoclonus-dystonia: detection of novel, recurrent, and de novo SGCE mutations. *Neurology* 2004;62:1229-1231.
24. Borges V, Aguiar Pde C, Ferraz HB, Ozelius LJ. Novel and de novo mutations of the SGCE gene in Brazilian patients with myoclonus-dystonia. *Mov Disord* 2007;22:1208-1209.
25. Hess CW, Raymond D, Aguiar Pde C, et al. Myoclonus-dystonia, obsessive-compulsive disorder, and alcohol dependence in SGCE mutation carriers. *Neurology* 2007;68:522-524.
26. Marechal L, Raux G, Dumanchin C, et al. Severe myoclonus-dystonia syndrome associated with a novel epsilon-sarcoglycan gene truncating mutation. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;119:114-117.
27. Saunders-Pullman R, Shriberg J, Heiman G, et al. Myoclonus dystonia: possible association with obsessive-compulsive disorder and alcohol dependence. *Neurology* 2002;58:242-245.
28. Misbahuddin A, Placzek M, Lennox G, Taanman JW, Warner TT. Myoclonus-dystonia syndrome with severe depression is caused by an exon-skipping mutation in the epsilon-sarcoglycan gene. *Mov Disord* 2007;22:1173-1175.
29. Asmus F, Zimprich A, Naumann M, et al. Inherited myoclonus-dystonia syndrome: narrowing the 7q21-q31 locus in German families. *Ann Neurol* 2001;49:121-124.
30. Leckman JF. Tourette's syndrome. *Lancet* 2002;360:1577-1586.
31. Jankovic J. Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 2001;345:1184-1192.
32. Foncke EM, Klein C, Koelman JH, et al. Hereditary myoclonus-dystonia associated with epilepsy. *Neurology* 2003;60:1988-1990.
33. O'Riordan S, Ozelius LJ, de Carvalho Aguiar P, Hutchinson M, King M, Lynch T. Inherited myoclonus-dystonia and epilepsy: further evidence of an association? *Mov Disord* 2004;19:1456-1459.
34. Kurlan R, Behr J, Medved L, Shoulson I. Myoclonus and dystonia: a family study. *Adv Neurol* 1988;50:385-389.
35. Borges V, Ferraz HB, de Andrade LA. Alcohol-sensitive hereditary essential myoclonus with dystonia: a study of 6 Brazilian patients. *Neurol Sci* 2000;21:373-377.
36. Trottenberg T, Meissner W, Kabus C, et al. Neurostimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in inherited myoclonus-dystonia syndrome. *Mov Disord* 2001;16:769-771.
37. Fahn S, Sjaastad O. Hereditary essential myoclonus in a large Norwegian family. *Mov Disord* 1991;6:237-247.
38. Mahloudji M, Pikielny RT. Hereditary essential myoclonus. *Brain* 1967;90:669-674.
39. Thobois S, Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Zyss J, Ostrowsky K, Broussolle E. Evidence for progressive changes in clinical presentation of myoclonus-dystonia. *Mov Disord* 2007;22:1516-1517.
40. Leuzzi V, Carducci C, Carducci C, Cardona F, Artiola C, Antonozzi I. Autosomal dominant GTP-CH deficiency presenting as a dopa-responsive myoclonus-dystonia syndrome. *Neurology* 2002;59:1241-1243.
41. Kabacki K, Hedrich K, Leung JC, et al. Mutations in DYT1: extension of the phenotypic and mutational spectrum. *Neurology* 2004;62:395-400.
42. Chinnery PF, Reading PJ, McCarthy EL, Curtis A, Burn J. Late-onset axial jerky dystonia due to the DYT1 deletion. *Mov Disord* 2002;17:196-198.
43. Asmus F, Devlin A, Munz M, Zimprich A, Gasser T, Chinnery PF. Clinical differentiation of genetically proven benign hereditary chorea and myoclonus-dystonia. *Mov Disord* 2007;22:2104-2109.
44. Chung EJ, Lee WY, Kim JY, et al. Novel SGCE gene mutation in a Korean patient with myoclonus-dystonia with unique phenotype mimicking Moya-Moya disease. *Mov Disord* 2007;22:1206-1207.

45. Chen XP, Zhang YW, Zhang SS, et al. A novel mutation of the epsilon-sarcoglycan gene in a Chinese family with myoclonus-dystonia syndrome. *Mov Disord* 2008;23:1472–1475
46. Korten JJ, Notermans SL, Frenken CW, Gabreels FJ, Joosten EM. Familial essential myoclonus. *Brain* 1974;97:131–138.
47. Li JY, Cunic DI, Paradiso G, et al. Electrophysiological features of myoclonus-dystonia. *Mov Disord* 2008;23:2055–2061.
48. Marelli C, Canafoglia L, Zibordi F, et al. A neurophysiological study of myoclonus in patients with DYT11 myoclonus-dystonia syndrome. *Mov Disord* 2008;23:2041–2048.
49. Quinn NP, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD. Hereditary myoclonic dystonia, hereditary torsion dystonia and hereditary essential myoclonus: an area of confusion. *Adv Neurol* 1988;50:391–401.
50. Ettinger AJ, Feng G, Sanes JR. epsilon-Sarcoglycan, a broadly expressed homologue of the gene mutated in limb-girdle muscular dystrophy 2D. *J Biol Chem* 1997;272:32534–32538.
51. McNally EM, Ly CT, Kunkel LM. Human epsilon-sarcoglycan is highly related to alpha-sarcoglycan (adhalin), the limb girdle muscular dystrophy 2D gene. *FEBS Lett* 1998;422:27–32.
52. Hack AA, Groh ME, McNally EM. Sarcoglycans in muscular dystrophy. *Microsc Res Tech* 2000;48:167–180.
53. Hjermland LE, Vissing J, Asmus F, et al. No muscle involvement in myoclonus-dystonia caused by epsilon-sarcoglycan gene mutations. *Eur J Neurol* 2008;15:525–529.
54. Asmus F, Zimprich A, Tezenas Du Montcel S, et al. Myoclonus-dystonia syndrome: epsilon-sarcoglycan mutations and phenotype. *Ann Neurol* 2002;52:489–492.
55. Straub V, Ettinger AJ, Durbeek M, et al. Epsilon-sarcoglycan replaces alpha-sarcoglycan in smooth muscle to form a unique dystrophin-glycoprotein complex. *J Biol Chem* 1999;274:27989–27996.
56. Nishiyama A, Endo T, Takeda S, Imamura M. Identification and characterization of epsilon-sarcoglycans in the central nervous system. *Brain Res* 2004;125:1–12.
57. Xiao J, LeDoux MS. Cloning, developmental regulation and neural localization of rat epsilon-sarcoglycan. *Brain Res* 2003;119:132–143.
58. Chan P, Gonzalez-Maeso J, Ruf F, Bishop DF, Hof PR, Sealton SC. Epsilon-sarcoglycan immunoreactivity and mRNA expression in mouse brain. *J Comp Neurol* 2005;482:50–73.
59. Muller B, Hedrich K, Kock N, et al. Evidence that paternal expression of the epsilon-sarcoglycan gene accounts for reduced penetrance in myoclonus-dystonia. *Am J Hum Genet* 2002;71:1303–1311.
60. Grabowski M, Zimprich A, Lorenz-Depiereux B, et al. The epsilon-sarcoglycan gene (SGCE), mutated in myoclonus-dystonia syndrome, is maternally imprinted. *Eur J Hum Genet* 2003;11:138–144.
61. Monk D, Wagschal A, Arnaud P, et al. Comparative analysis of human chromosome 7q21 and mouse proximal chromosome 6 reveals a placental-specific imprinted gene, TFPI2/Tfpi2, which requires G9a and Eed for allelic-silencing. *Genome Res* 2008;18:1270–1281.
62. DeBerardinis RJ, Conforto D, Russell K, et al. Myoclonus in a patient with a deletion of the epsilon-sarcoglycan locus on chromosome 7q21. *Am J Med Genet* 2003;121:31–36.
63. Asmus F, Salih F, Hjermland LE, et al. Myoclonus-dystonia due to genomic deletions in the epsilon-sarcoglycan gene. *Ann Neurol* 2005;58:792–797.
64. Valente EM, Misbahuddin A, Brancati F, et al. Analysis of the epsilon-sarcoglycan gene in familial and sporadic myoclonus-dystonia: evidence for genetic heterogeneity. *Mov Disord* 2003;18:1047–1051.
65. Leung JC, Klein C, Friedman J, et al. Novel mutation in the TOR1A (DYT1) gene in atypical early onset dystonia and polymorphisms in dystonia and early onset parkinsonism. *Neurogenetics* 2001;3:133–143.
66. Klein C, Ozelius LJ. Dystonia: clinical features, genetics, and treatment. *Curr Opin Neurol* 2002;15:491–497.
67. Han F, Racacho L, Yang H, et al. Large deletions account for an increasing number of mutations in SGCE. *Mov Disord* 2008;23:456–460.
68. Cif L, Valente EM, Hemm S, et al. Deep brain stimulation in myoclonus-dystonia syndrome. *Mov Disord* 2004;19:724–727.
69. Kock N, Kasten M, Schule B, et al. Clinical and genetic features of myoclonus-dystonia in 3 cases: a video presentation. *Mov Disord* 2004;19:231–234.
70. Schmickel RD. Contiguous gene syndromes: a component of recognizable syndromes. *J Pediatr* 1986;109:231–241.
71. Bonnet C, Gregoire MJ, Vibert M, Raffo E, Leheup B, Jonveaux P. Cryptic 7q21 and 9p23 deletions in a patient with apparently balanced de novo reciprocal translocation t(7;9)(q21;p23) associated with a dystonia-plus syndrome: paternal deletion of the epsilon-sarcoglycan (SGCE) gene. *J Hum Genet* 2008;53:876–885.
72. Guettard E, Portnoi M, Lohmann-Hedrich K, et al. Myoclonus dystonia due to maternal uniparental disomy. *Arch Neurol* 2008;65:1380–1385.
73. Klein C, Brin MF, Kramer P, et al. Association of a missense change in the D2 dopamine receptor with myoclonus dystonia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:5173–5176.
74. Durr A, Tassin J, Vidailhet M, et al. D2 dopamine receptor gene in myoclonic dystonia and essential myoclonus. *Ann Neurol* 2000;48:127–128.
75. Klein C, Liu L, Doheny D, et al. Epsilon-sarcoglycan mutations found in combination with other dystonia gene mutations. *Ann Neurol* 2002;52:675–679.
76. Doheny D, Danisi F, Smith C, et al. Clinical findings of a myoclonus-dystonia family with two distinct mutations. *Neurology* 2002;59:1244–1246.
77. Grimes DA, Han F, Lang AE, St George-Hyssop P, Racacho L, Bulman DE. A novel locus for inherited myoclonus-dystonia on 18p11. *Neurology* 2002;59:1183–1186.
78. Han F, Racacho L, Lang AE, Bulman DE, Grimes DA. Refinement of the DYT15 locus in myoclonus dystonia. *Mov Disord* 2007;22:888–892.
79. Yokoi F, Dang MT, Li J, Li Y. Myoclonus, motor deficits, alterations in emotional responses and monoamine metabolism in epsilon-sarcoglycan deficient mice. *J Biochem* 2006;140:141–146.
80. Beukers RJ, Boonij J, Weisscher N, Zijlstra F, van Amelsvoort TA, Tijssen MA. Reduced striatal D receptor binding in myoclonus-dystonia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (in press).
81. Esapa CT, Waite A, Locke M, et al. SGCE missense mutations that cause myoclonus-dystonia syndrome impair epsilon-sarcoglycan trafficking to the plasma membrane: modulation by ubiquitination and torsinA. *Hum Mol Genet* 2007;16:327–342.
82. Meunier S, Lourenço G, Roze E, Apartis E, Trocello JM, Vidailhet M. Cortical excitability in DYT-11 positive myoclonus dystonia. *Mov Disord* 2008;23:761–764.
83. Nakamura TY, Iwata Y, Sampaolesi M, et al. Stretch-activated cation channels in skeletal muscle myotubes from sarcoglycan-deficient hamsters. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281:C690–C699.
84. Foncke EM, Bour LJ, Speelman JD, Koelman JH, Tijssen MA. Local field potentials and oscillatory activity of the internal globus pallidus in myoclonus-dystonia. *Mov Disord* 2007;22:369–376.
85. Magarinos-Ascone CM, Regidor I, Martinez-Castrillo JC, Gomez-Galan M, Figueiras-Mendez R. Pallidal stimulation relieves myoclonus-dystonia syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:989–991.
86. Liu X, Griffin IC, Parkin SG, et al. Involvement of the medial pallidum in focal myoclonic dystonia: a clinical and neurophysiological case study. *Mov Disord* 2002;17:346–353.
87. Yianni J, Wang SY, Liu X, et al. A dominant bursting electromyographic pattern in dystonic conditions predicts an early response to pallidal stimulation. *J Clin Neurosci* 2006;13:738–746.
88. Nitschke MF, Erdmann C, Trillenber P, et al. Functional MRI reveals activation of a subcortical network in a 5-year-old girl with genetically confirmed myoclonus-dystonia. *Neuropediatrics* 2006;37:79–82.
89. Foncke EM, Bour LJ, van der Meer JN, Koelman JH, Tijssen MA. Abnormal low frequency drive in myoclonus-dystonia patients correlates with presence of dystonia. *Mov Disord* 2007;22:1299–1307.

90. Delecluse F, Waldemar G, Vestermark S, Paulson OB. Cerebral blood flow deficits in hereditary essential myoclonus. *Arch Neurol* 1992;49:179–182.
91. Papapetropoulos S, Argyriou AA, Polychronopoulos P, Spyridonidis T, Gourzis P, Chroni E. Frontotemporal and striatal SPECT abnormalities in myoclonus-dystonia: phenotypic and pathogenetic considerations. *Neurodegenerative Dis* 2008;5:355–358
92. Zeuner KE, Molloy FM, Shoge RO, Goldstein SR, Wesley R, Hallett M. Effect of ethanol on the central oscillator in essential tremor. *Mov Disord* 2003;18:1280–1285.
93. Boecker H, Wills AJ, Ceballos-Baumann A, et al. The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1996;39:650–658.
94. Jia F, Chandra D, Homanics GE, Harrison NL. Ethanol modulates synaptic and extrasynaptic GABAA receptors in the thalamus. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;326:475–482
95. Paradiso G, Cunic D, Saint-Cyr JA, et al. Involvement of human thalamus in the preparation of self-paced movement. *Brain* 2004;127 (Pt 12):2717–2731.
96. Gasser T. Inherited myoclonus-dystonia syndrome. *Adv Neurol* 1998;78:325–334.
97. Orth M, Djarmati A, Baumer T, et al. Autosomal dominant myoclonus-dystonia and Tourette syndrome in a family without linkage to the SGCE gene. *Mov Disord* 2007;22:2090–2096.
98. San Luciano M, Ozelius L, Raymond D, Liu L, Saunders-Pullman R. Responsiveness to levodopa in epsilon-sarcoglycan deletion. *Neurology* 2008;70(11 suppl 1):244.
99. Costa J, Borges A, Espirito-Santo C, et al. Botulinum toxin type A versus botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;25:CD004314.
100. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum Toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;25:CD003633.
101. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;25:CD004315.
102. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira J, Coelho M, Sampaio C. Botulinum toxin type A versus anticholinergics for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;25:CD004312.
103. Kupsch A, Benecke R, Muller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:1978–1990.
104. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005;352:459–467.

Abstract

心因性振戦：電気生理学的に確認された心因性振戦患者の長期予後

Psychogenic Tremor: Long Term Prognosis in Patients with Electrophysiologically-Confirmed Disease

*Andrew McKeon, MB, MRCPI, J. Eric Ahlskog, PhD, MD, James H. Bower, MD, Keith A. Josephs, MST, MD, and Joseph Y. Matsumoto, MD

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

電気生理学的に確認された心因性振戦患者の主な特徴と長期予後を報告する。著者らの Movement Disorders Neurophysiology Laboratory で確認されたすべての心因性振戦患者（2003～2004年）について、臨床情報をレビューした。2007年には全対象患者に対し、経過に関する質問票調査を行った。心因性振戦と確認された患者62例のうち、33例が質問票に回答した（53%）。発症年齢の中央値は50歳（範囲：15～71歳）、女性は23例であった（70%）。心因性であることが臨床的に「確実（definite）」な患者は8例（24%）、「可能性が高い（probable）」患者は16例（49%）、「可能性がある（possible）」患者は9例（27%）であった。心因性振戦に特徴的な電気診断所見は全例で認められた。2例を除く全例が最終的に心因性振戦と確定診断さ

れたが、推奨される精神科医による診察が行われたのは12例（36%）にすぎなかった。中央値で5.1年（範囲：3.3～19年）の経過観察後、振戦による身体能力障害を中等度～重度と自己評価した患者は21例（64%）であった。残りの5例（15%）は自然に改善し、4例（12%）は特異的な介入後に改善したが、3例（9%）では軽度ながら症状に変化はみられなかった。経過観察時に振戦が軽度あるいはまったく認められなかった患者では、心因性振戦と診断されるまでの症状の平均持続期間は有意に短かった（ $p = 0.037$ ）。生理学的に確認された心因性振戦の予後は不良であり、大半の症例では診断から3年後も振戦は軽減しないか、増悪が認められる。

Movement Disorders Vol. 24, No. 1, 2009, pp. 72–76

Key Word 心因性, 振戦, 神経生理学, 予後

Table 1 心因性振戦患者33例のベースライン時における病歴特性

Clinical feature	N (%)	Clinical feature	N (%)
Tremor distribution		Other psychogenic symptoms	
Upper extremities only	15 (46)	Total patients	24 (72)
Upper and lower extremities	6 (18)	Sensory	17 (52)
Whole-body	5 (15)	Balance and gait	9 (27)
Lower extremities only	3 (9)	Cognitive	6 (18)
Head and trunk only	2 (6)	Weakness	5 (15)
Unilateral upper and lower extremities	2 (6)	Non-epileptic seizures	3 (9)
Factors exacerbating tremor		Shortness of breath	1 (3)
Total patients	19 (58)	Family history of a movement disorder	
Psychological stressors	9 (27)	Total patients	8 (24)
Fatigue	3 (9)	Tremor	4 (12)
Specific tasks (eating or shaving)	3 (9)	Psychogenic tremor	2 (6)
Exacerbation of coexisting pain	2 (6)	Parkinsonian tremor	1 (3)
Physical activity	2 (6)	Facial tic disorder	1 (3)
Medication	1 (3)		
Migraine headaches	1 (3)		

Abstract

レボドパ / カルビドパ / エンタカポン療法を受けた 早期パーキンソン病患者の QOL

Quality of Life in Early Parkinson's Disease Treated with Levodopa/Carbidopa/Entacapone

*Victor S.C. Fung, PhD, FRACP, Lilie Herawati, MD, MPH, Ying Wan, Movement Disorder Society of Australia Clinical Research and Trials Group, on behalf of the QUEST-AP Study Group

*Movement Disorder Unit, Department of Neurology, Westmead Hospital, Australia

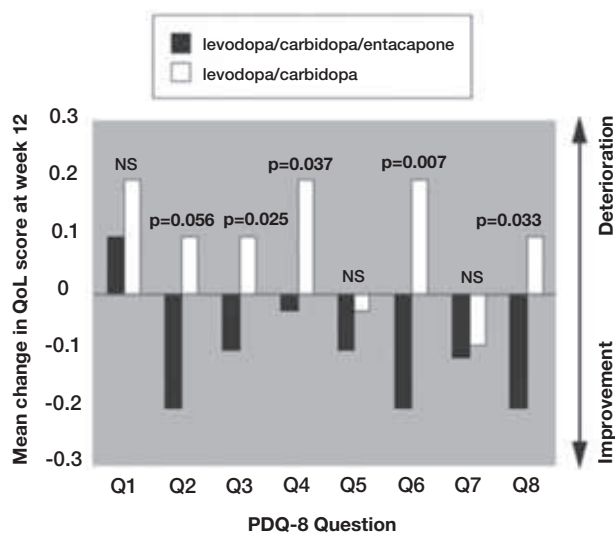
本研究の目的は、motor fluctuation がまったくないか、身体能力障害を伴わない motor fluctuation がわずかに認められるパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者を対象に、レボドパ (L-ドパ) / カルビドパ / エンタカポン療法が L-ドパ / カルビドパ療法に比べて患者の生活の質 (quality of life; QOL) を改善するかどうかを検討することである。多施設共同無作為二重盲検試験を実施した。100/25 ~ 200/50 mg の L-ドパ / カルビドパまたは L-ドパ / ベンセラジドを等用量で 1 日 3 ~ 4 回投与され、身体能力障害を伴わない薬効 off 期が 48 時間中 0 ~ 3 時間で、ジスキネジアのない患者 184 例を、L-ドパ / カルビドパ / エンタカポン群または L-ドパ / カルビドパ群に無作為に割り付けて 12 週間投与した。主要評価項目は PDQ-8 によって評価した QOL である。副次的評価項目は、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part I (精神機能・行動・気分), Part II (日常生活動作), Part III (運動能力),

Part IV (合併症), Wearing Off Card で検討した。L-ドパ / カルビドパ / エンタカポン投与群では、L-ドパ / カルビドパ投与群に比べ PDQ-8 スコアに有意に顕著な改善が認められた (平均差 1.4 ポイント, $p = 0.021$)。統計学的に有意な改善は、主に非運動ドメインで認められた (抑うつ, 人間関係, コミュニケーション, ステイグマ:いずれも $p < 0.05$, 着衣: $p = 0.056$)。また、L-ドパ / カルビドパ / エンタカポン群では UPDRS Part II (日常生活動作) スコアにも有意に顕著な改善が認められ ($p = 0.032$), UPDRS Part III (運動能力) スコア改善の有意性もボーダーライン上にあった。UPDRS Part I (精神機能・行動・気分), Part IV (合併症), Wearing Off Card の各スコアでは有意差は認められなかった。身体能力障害を伴わない motor fluctuation が軽度またはわずかに認められる PD 患者では、L-ドパ / カルビドパ療法よりも L-ドパ / カルビドパ / エンタカポン療法のほうが QOL を改善した。

Movement Disorders Vol. 24, No. 1, 2009, pp. 25–31

Key Word

生活の質 (QOL), レボドパ (L-ドパ) / カルビドパ, エンタカポン, 早期パーキンソン病, fluctuation のない患者



- Q1. had difficulty getting around in public?
 Q2. had difficulty dressing yourself?
 Q3. felt depressed?
 Q4. had problems with your close personal relationships?
 Q5. had problems with your concentration. e.g when reading or watching TV?
 Q6. felt unable to communicate with people properly?
 Q7. had painful muscle cramps or spasms?
 Q8. felt embarrassed in public due to having Parkinson's disease?

Figure 3 各 PDQ-8 ドメインのベースライン時からの変化

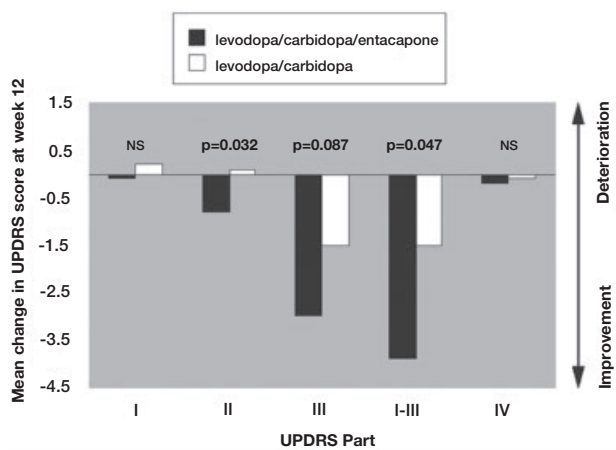


Figure 4 第 12 週目における UPDRS のスコアの変化

Abstract

パーキンソン病患者および対照被験者の剖検脳における Lewy 小体蛋白 septin 4 の発現

Expression of Lewy Body Protein Septin 4 in Postmortem Brain of Parkinson's Disease and Control Subjects

* **Lina Shehadeh, PhD, Georgia Mitsi, PhD, Nikhil Adi, PhD, Nanette Bishopric, MD, and Spyridon Papapetropoulos, MD, PhD

*Department of Molecular and Cellular Pharmacology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida, USA

**Center for Complex Systems and Brain Sciences, Florida Atlantic University, Miami, Florida, USA

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) では、神経変性に伴って、Lewy 小体 (Lewy body; LB) など様々な形の異常蛋白凝集がみられる。LB の主要構成成分は α -シヌクレインである。Septin 4 (SEPT4) は様々な分子の骨格をなす重合 GTP 結合蛋白で、LB 中に α -シヌクレインと共局在していることが明らかにされている。SEPT4 は生理学的にも α -シヌクレインと関連し、パーキン (parkin) の基質となることから、PD の原因病理 (etiopathogenesis) における SEPT4 の中心的役割が示唆されてきた。これを受け、本研究では PD 患者と健常対照被験者の剖検で得た黒質 (substantia nigra; SN) と扁桃体において SEPT4 と α -シヌクレインの発現を検討した。患者 20 例 (男性 14 例 : 女性 6 例, 発症時年齢 63.0 ± 11.4 歳, 年齢 77.3 ± 7.6 歳, Hoehn and Yahr 分類 4.05/5) と、神経学的に健常な対照被験者 9 例 (男性 4 例 : 女性 5 例, 死亡時年齢 80.1 ± 8.6 歳) を対象とした。Fold change (FC) で

検討したところ、散発性 PD 症例では健常対照被験者に比べ、SN での SNCA (FC = 0.31, $p = 0.00001$) および SEPT4 (FC = 0.67, $p = 0.054$) 遺伝子発現は統計学的に有意に少なく、扁桃体でも同様であった (SNCA:FC = 0.49, $p = 0.02$, SEPT4:FC = 0.32, $p = 0.007$)。しかし、免疫ブロット法では、どちらの蛋白も対照被験者に比べて PD 患者で多く認められた。半定量的な蛋白比計算法では、PD 患者の SEPT4 と α -シヌクレインはともに対照被験者よりも 10 倍以上増加していた。我々は、特徴が明らかな剖検 PD 脳において SEPT4 と α -シヌクレインはよく似たシグナル発現パターンを示し、同様に蓄積していることを今回初めて提示する。孤発性 PD の病因は均一ではなく、個々のヒト試料にもばらつきがあることを考えると、SEPT4 の蓄積は PD 患者に共通する病理学的変化の 1 つであると考えられ、更なる研究が必要である。

Movement Disorders Vol. 24, No. 2, 2009, pp. 204–210

Key Word

α -シヌクレイン, septin 4, 遺伝子発現, mRNA, 蛋白, パーキンソン病, 剖検脳, 黒質, 扁桃体

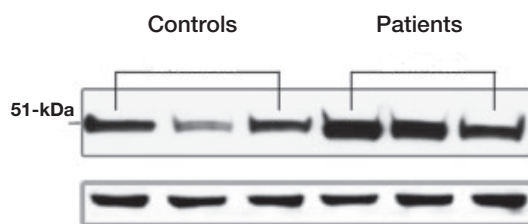


Figure 3 Septin 4 蛋白のウエスタンブロット法。(A) Septin 4 に対する抗体による代表的ブロット像。対照被験者およびパーキンソン病患者の黒質における 51 kDa のバンド。β - アクチンを内部対照として用いた。

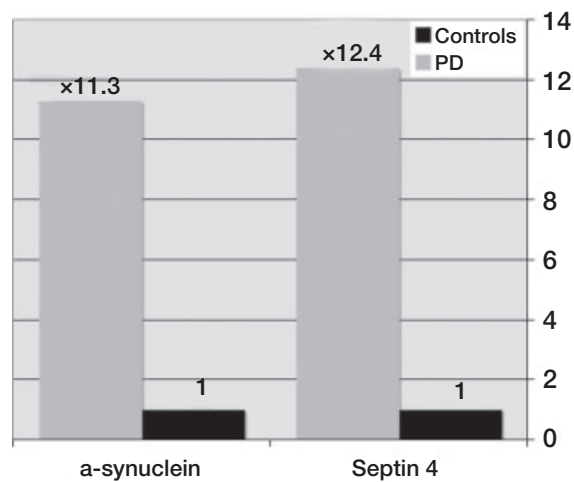


Figure 4 免疫ブロット法では、剖検脳の黒質の septin 4 と α-シヌクレインは対照被験者に比べて PD 患者では一貫して増加していた。PD 患者と対照被験者を比べた半定量的な蛋白比計算では、septin 4 と α-シヌクレインはそれぞれ 12.4 倍および 11.3 倍増加していた。

Abstract

すくみ足を伴う純粋無動症の機能的脳画像所見： [¹⁸F] FDG PET および [¹⁸F] FP-CIT PET 解析

Functional Brain Imaging in Pure Akinesia with Gait Freezing: [¹⁸F] FDG PET and [¹⁸F] FP-CIT PET Analyses

*, **Hee K. Park, MD, Jae S. Kim, MD, PhD, Ki C. Im, PhD, Seung J. Oh, PhD, Mi J. Kim, MD, Jae-Hong Lee, MD, PhD, Sun J. Chung, MD, PhD, and Myoung C. Lee, MD

*Department of Neurology, Center for Parkinsonism and Other Movement Disorders, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea

**Department of Neurology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, South Korea

すくみ足を伴う純粋無動症 (pure akinesia with gait freezing; PAGF) では、固縮や振戦を伴わないすくみ足や著明な言語障害などの特徴的な所見がみられる。本研究の目的は、PAGF 患者における脳糖代謝およびシナプス前ドパミン作動性機能の変化を検討することである。PAGF 患者 11 例の [¹⁸F] フルオロデオキシグルコース (fluorodeoxyglucose; FDG) PET 所見を、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) の可能性が高い患者 14 例、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者 13 例、健常対照被験者 11 例の所見と比較した。 [¹⁸F]N-(3-fluoropropyl)-2 β -carbon ethoxy-3 β -(4-iodophenyl) nortropane (FP-CIT)

PET は PAGF 患者 11 例と健常対照被験者 10 例で実施した。PAGF 患者では、健常対照被験者に比べ中脳での糖代謝が低下していた。PSP 患者でもよく似た糖代謝低下の局在部位が認められたが、前頭皮質などの別の部位でも健常対照群と比べると糖代謝が低下していた。PAGF 患者の FP-CIT PET 所見では、両側大脳基底核の取り込みが顕著に低下していた。これらの所見から、PAGF と PSP はともに同一の病態生理学的スペクトラムを有する疾患群に属することが示唆される。しかし、PAGF が臨床的に異なる病態を示す理由については、今後さらなる解明が必要である。

Movement Disorders Vol. 24, No. 2, 2009, pp. 237–245

Key Word すくみ足を伴う純粋無動症, 進行性核上性麻痺, FDG PET, FP-CIT PET

Table 2 PAGF 患者の背景データ

Case	Age (yr)/sex	Age at disease onset (yr)	Disease duration (yr)	UPDRS-III	H & Y staging	K-MMSE	Levodopa dose (mg/day)	Other medications (mg/day)
1	71/F	65	6	7	4	26	600	Pramipexole (0.375)
2	66/F	60	7	32	4	28	1,200	Pramipexole (3), Selegiline (10)
3	64/F	59	6	29	4	27	1,500	Amantadine (300), Selegiline (10)
4	80/M	75	10	8	4	28	1,200	Ropinirole (6), Amantadine (200), Selegiline (5)
5	82/M	75	7	10	4	24	450	Ropinirole (3.75), Amantadine (150)
6	70/F	57	13	36	3	29	600	Ropinirole (3), Selegiline (5)
7	68/M	57	9	23	4	30	1,350	Pramipexole (3), Amantadine (150), Selegiline (10)
8	76/F	68	8	10	2	30	0	None
9	82/M	76	6	10	3	29	0	None
10	78/M	71	7	12	3	30	1,500	Ropinirole(6), Amantadine (150), Selegiline (7.5)
11	75/M	69	6	11	3	29	750	Ropinirole (6), Amantadine (200), Selegiline (10)

PAGF = すくみ足を伴う純粋無動症, M = 男性, F = 女性, UPDRS- III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動能力), H & Y staging = Hoehn and Yahr 分類, K-MMSE = 韓国語版 Mini Mental State Examination

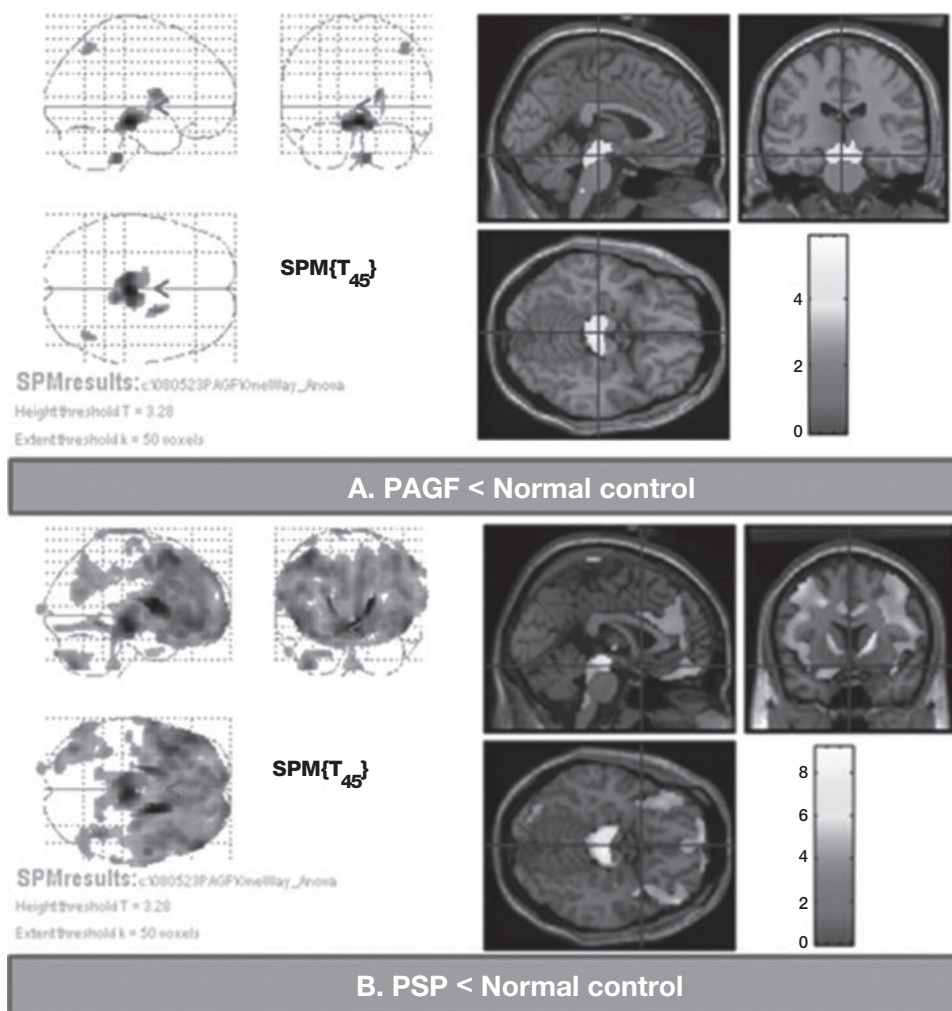


Figure 1 [^{18}F] フルオロデオキシグルコース陽電子放射断層撮影 (fluorodeoxyglucose positron emission tomography; FDG PET) 所見。(A) Statistical parametric mapping (SPM) で PAGF 患者と健常対照被験者を比較すると、PAGF 患者の中脳に有意な代謝低下が認められる (非補正 $p < 0.001$ を閾値とした)。(B) SPM で PSP 患者と健常対照被験者を比較すると、PSP 患者の両側前頭および側頭頭頂領域、楔前部、楔部、中脳に糖代謝の低下が認められる (非補正 $p < 0.001$ を閾値とした)。[カラーの図は、www.interscience.wiley.com のオンライン版で閲覧可能]。

Abstract

パーキンソン病患者の運動機能に対する経頭蓋磁気刺激の効果：比較対照臨床試験の系統的レビュー

Effect of Transcranial Magnetic Stimulation on Parkinson Motor Function—Systematic Review of Controlled Clinical Trials

*Behzad Elahi, MD, Behrad Elahi, MD, and Robert Chen, MBBChir, MSc, FRCPC

*Division of Neurology, University of Toronto and Toronto Western Research Institute, Toronto, Ontario, Canada

本研究の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の運動徴候に対する反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; rTMS) の効果を評価することである。Medline, Embase, CINAHL, Web of Science, Scopus 文献情報データベース, Google Scholar データベースを用いて文献を検索した。1985 年 1 月～2007 年 10 月に発表された比較対照臨床試験のうち、選択基準を満たすものを研究プロトコルに従って抽出・レビューし、妥当性を確認した。Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の運動セクションを転帰として検討した。各

試験のエフェクトサイズを計算した。試験結果を変化させる因子についてさらに評価するため、感度解析を行った。今回、10 件の無作為比較対照臨床試験がメタアナリシスの対象となった。これらの試験の結果をプールしたところ、高周波数 rTMS 試験では UPDRS に関して -0.58 のエフェクトサイズが認められたが、低周波数 rTMS 試験では有意な効果が認められなかった。本メタアナリシスでは、PD の運動徴候に対する高周波数 rTMS の有益性が確認された。低周波数 rTMS は PD の運動徴候に対してはほとんど効果がなかった。

Movement Disorders Vol. 24, No. 3, 2009, pp. 357–363

Key Word パーキンソン病, メタアナリシス, 運動機能, 振戦

Table 1 検討した試験の概要

Study	Blinding	Mean age (yr)	PD duration (yr)	Men/women	H & Y stage	Evaluation time after rTMS	PD drug status	rTMS parameters				Site	Part of UPDRS used	UPDRS after sham rTMS	UPDRS after real TMS	
								Intensity	Pulses per day	Days	Frequency (Hz)					Coil
Siebner et al., 2000 ¹⁶	Nonblinded	57		7/3	1-2.5	1 hr	Off	90% MT	2,250	1	5	F8	M1	Part III	24.7 ± 7.4	18.0 ± 6.3
Okabe et al., 2003 ¹⁵	Blinded rater	67.2	8.8 ± 5.1	48/37		16 wk	Off	110% MT	100	1	0.2	C	M1	Part III	20.7 ± 12.1	24.8 ± 14.1
Shimamoto et al., 2001 ⁷	Blinded rater	65.1	7.0 ± 4.2	7/2	1.5-4	2 mo	On	0.31 T	60	1	0.2	C	Frontal	Total	45.0 ± 21.1	22.6 ± 12.2
del Olmo et al., 2007 ⁹	?	61.7		6/7	1-3	10 days	On	90% MT	450	10	10	F8	DLPFC	Part III	26.5 ± 12.2	25.9 ± 16.4
Khedr et al., 2003 ¹²	Blinded rater	57.7	3.26 ± 2.8	23/13	2-3	1 mo	Off	120% MT	2,000	10	5	F8	M1	Part III	23.7 ± 7.6	15.6 ± 6.5
Fregni et al., 2004 ¹⁰	Blinded rater	65.6	7.5	26/16	1-4	8 wk	Off	110% MT	200	10	15	F8	Left DLPC	Part III	40.1 ± 17.6	34.5 ± 15.6
Lomarev et al., 2006 ⁴	Blinded rater	64.5	13.8 ± 6.8	15/3	2-4	1 mo	On	100% MT	1,200	1	25	F8	Bilateral DLPFC	Part III	25.4 ± 11.1	22.0 ± 8.7
Boggio et al., 2005 ⁸	Blinded rater	65.2		15/10		8 wk	On	110% MT	200	10	15	F8	Left DLPFC	Part III	37.3 ± 16.9	27.7 ± 11.7
Ikeguchi et al., 2003 ¹¹	?	68.8	7.8 ± 4.5	12 subjects	1-4	Immediate	Off	70% output	30	6	0.2	C	Prefrontal	Part III	~25 ± 12 ^a	~24 ± 10 ^a
Lefaucher et al., 2004 ^{13_1}	Blinded rater	64		7/5	2.5-4	Immediate	Off	80% MT	600	1	0.5	F8	Left M1	Part III	~32 ± 10 ^a	~28 ± 10 ^a
Lefaucher et al., 2004 ^{13_2}	Blinded rater	64		7/5	2.5-4	Immediate	Off	80% MT	2,000	1	10	F8	Left M1	Part III	~32 ± 10 ^a	~28 ± 10 ^a

PD 罹病期間と UPDRS のスコアは平均値±標準偏差 (SD) で示す。

^a 図から抽出。

PD = パーキンソン病, H&Y = Hoehn and Yahr scale, rTMS = 反復経頭蓋磁気刺激, MT = 運動閾値, T = テラスラ, F8 = 8 字型, C = 環状, M1 = 運動皮質, DLPFC = 背側前頭前皮質, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Abstract

不確定診断例ではベースライン時にパーキンソン病が臨床的に過剰診断されている： $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT SPECT の反復による3年間のヨーロッパ多施設共同試験

Parkinson's Disease is Overdiagnosed Clinically at Baseline in Diagnostically Uncertain Cases: A 3-Year European Multicenter Study with Repeat $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT SPECT

*, **, ***Vicky L. Marshall, MD, Cornelia B. Reininger, MD, Moritz Marquardt, MSc, Jim Patterson, PhD, Donald M. Hadley, PhD, Wolfgang H. Oertel, MD, Hani T.S. Benamer, PhD, Paul Kemp, MD, David Burn, MD, Eduardo Tolosa, MD, Jamie Kulisevsky, MD, Luis Cunha, MD, Durval Costa, MD, Jan Booij, MD, Klaus Tatsch, MD, K. Ray Chaudhuri, MD, Gudrun Ulm, MD, Oliver Pogarell, MD, Helmut Höffken, MD, Anja Gerstner, MD, and Donald G. Grosset, MD

*Department of Neurology, Southern General Hospital, Glasgow, Scotland, United Kingdom

**Department of Neuroradiology, Southern General Hospital, Glasgow, Scotland, United Kingdom

***Department of Clinical Physics, Southern General Hospital, Glasgow, Scotland, United Kingdom

地域の医師による診断を専門医が再検討した研究および剖検研究では、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の過剰診断が示唆されている。専門医のいる医療施設で早期 PD として臨床試験に参加した患者のうち、4 ~ 15% の患者では PD の診断を支持する機能的画像所見が認められなかった。著者らはプロスペクティブなヨーロッパ多施設共同縦断試験で、 $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT (DaTSCAN™, GE Healthcare) を用いた機能的 SPECT 画像検査による診断と臨床診断とを比較した。振戦および / またはパーキンソニズムがみられ、初期診断で神経変性を伴うパーキンソニズムか、神経変性を伴わない振戦疾患か未確定の患者を3年間にわたり繰り返し観察した。36ヵ月後の時点で、機能的画像検査結果を知らされていない医師2名が、ビデオ撮影された患者の臨床的特徴をスコア化した (=ゴールドスタン

ダードの臨床診断)。一方、臨床診断を知らされていない読影者3名が、目視により画像を正常または異常に分類した。主要評価項目として、ベースライン時の SPECT 画像の感度および特異度をゴールドスタンダードの臨床診断と比較・検討した。3回にわたり一連の評価を受けた99例の患者において、ゴールドスタンダードの臨床診断 (36ヵ月後) に比べ、地域の医師による臨床診断はベースライン時に診断未確定例を神経変性パーキンソニズムと過剰診断しており、ゴールドスタンダードの臨床診断の感度は93%、特異度は46%であった。これに対応するベースライン時の $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT SPECT 結果の平均感度は78%、特異度は97%であった。スキャン画像の判定 (正常または異常) に関する読影者間の一致度は高かった (Cohen の $\kappa = 0.94 \sim 0.97$)。

Movement Disorders Vol. 24, No. 4, 2009, pp. 500–508

Key Word パーキンソン病, $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT, SPECT, SWEDD

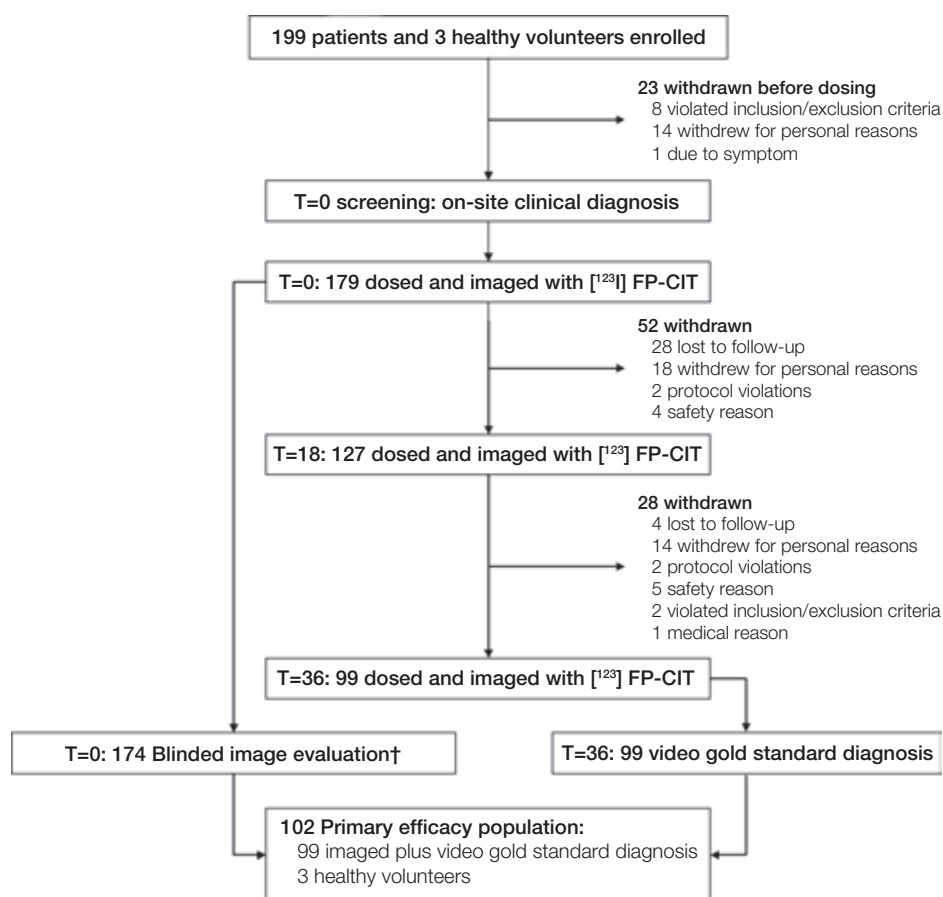


Figure 1 患者構成のフローチャート

† データ転送の不具合により5例の画像は入手できなかった。

* 健常被験者3例を含む。

Table 2 36ヵ月後時点 (T = 36) のゴールドスタンダード診断 (ビデオ撮影判定) 別に示した, ベースライン時 (T = 0) と T = 36 の運動能力スコアと抗パーキンソン病治療薬の使用状況

	Probable PD (n = 66)		Possible PD (n = 5)		Non-PD (n = 28) ^a	
	T = 0	T = 36	T = 0	T = 36	T = 0	T = 36
UPDRS	11 (4)	20 (11)*	12 (2)	12 (4) ^{ns}	6 (4)	7 (5) ^{ns}
H & Y	1.5 (0.6)	2.2 (0.7)	1.4 (0.5)	1.6 (0.5)	1.6 (0.5)	1.7 (0.8)
Anti-Parkinson medication ^b	31 (47%)	53 (80%)	1 (20%)	1 (20%)	1 (4%)	1 (4%)
L-dopa	16 (24%)	33 (50%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)

データは平均値 (SD) または例数 (%)。

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, H & Y = Hoehn and Yahr scale のスコア

* T = 0 と T = 36 で有意な変化がみられる。p < 0.0001, ^{ns} = 非有意 (p > 0.5)

^a 健常被験者3例は含まない。

^b レボドパ (L-ドパ) 以外に使用された抗パーキンソン病治療薬の大部分はドパミンアゴニストであった。治療反応性に関する情報は入手していない。

Abstract

早期パーキンソン病患者に対するレボドパ / カルビドパ / エンタカポン合剤とレボドパ / カルビドパ合剤の二重盲検比較試験

Double-Blind Trial of Levodopa/Carbidopa/Entacapone Versus Levodopa/Carbidopa in Early Parkinson's Disease

*Robert A. Hauser, MD, Michel Panisset, MD, Giovanni Abbruzzese, MD, Linda Mancione, BA, Nalina Dronamraju, PhD, and Algirdas Kakarietka, MD on behalf of the FIRST-STEP Study Group

*Parkinson's Disease and Movement Disorders Center of Excellence, University of South Florida, Tampa, FL, USA

早期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者を対象に、レボドパ (L-ドパ) / カルビドパ / エンタカポン合剤 (LCE, Stalevo) と L-ドパ / カルビドパ合剤 (LC, Sinemet IR) の有効性、安全性、忍容性を比較する 39 週間の多施設共同無作為二重盲検試験を実施した。L-ドパ投与を必要とする早期 PD 患者 423 例を、LCE (100 mg/25 mg/200 mg) または LC (100 mg/25 mg) の 1 日 3 回投与に無作為に割り付けた。Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part II (日常生活動作 (activities of daily living; ADL)) および Part III (運動能力) 総合スコアの群間の補正後平均差 (あらかじめ設定した転帰の主要評価項目) を共分散分析モデルで検討したところ、LCE で 1.7 ポイント (標準誤差 = 0.84) 有利な結果が得られた ($p = 0.045$)。

UPDRS Part II (ADL) のスコア ($p = 0.025$)、Schwab と England の ADL スコア (盲検下の評価者による判定: $p = 0.003$, 被験者による判定: $p = 0.006$)、被験者の自己申告による Clinical Global Impression (CGI) スコア ($p = 0.047$) でも、LCE では LC に比べて有意に顕著な改善が認められた。UPDRS Part III (運動能力) あるいは試験医師評価による CGI スコアには有意差はみられなかった。Wearing-off 現象は、LCE 群では 29 例 (13.9%)、LC 群では 43 例 (20.0%) に認められた ($p = 0.099$)。ジスキネジアは、LCE 群では 11 例 (5.3%)、LC 群では 16 例 (7.4%) に認められた ($p = 0.367$)。悪心と下痢の報告例は LCE 群のほうが多かった。LCE の症状に対する効果は LC よりも高く、運動合併症の増加も認められなかった。

Movement Disorders Vol. 24, No. 4, 2009, pp. 541–550

Key Word Stalevo, エンタカポン, レボドパ (L-ドパ), パーキンソン病, 治療, UPDRS

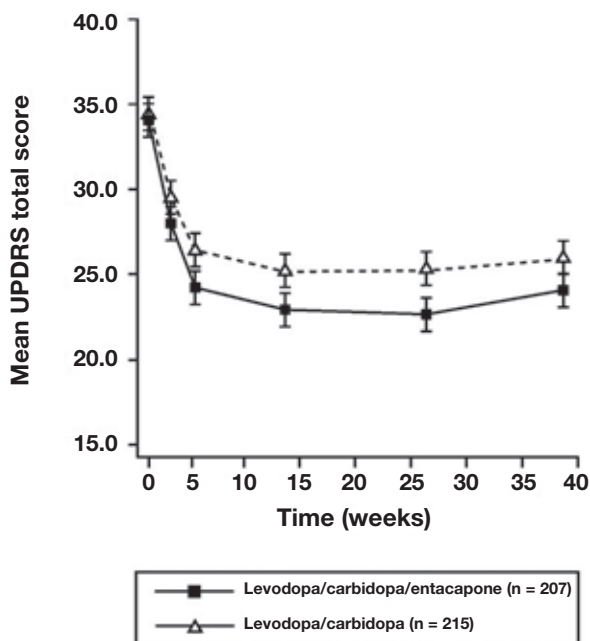


Figure 3 Unified Parkinson's Disease Rating Scale 総合スコア [Part II (日常生活動作) および Part III (運動能力)]。Last observation carried forward 法 (欠測値を直前観察値で補完) を用い、intent-to-treat 集団における投与群および受診時ごとの平均総合スコア (±標準誤差) を示す。UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Table 2 第 39 週目における転帰の副次的評価項目

Variable	LCE (n = 208)	LC (n = 215)	P
Mean change from baseline in UPDRS scores \pm SD ^a			
Part I mentation	0.2 \pm 1.61	0.3 \pm 1.42	0.820 ^b
Part II ADL	3.0 \pm 3.42	2.3 \pm 3.36	0.025 ^b
Part III motor	7.0 \pm 7.47	6.2 \pm 7.19	0.108 ^b
Responder ^c , n (%)	133 (63.9)	121 (56.3)	0.086 ^d
Modified Hoehn-Yahr scores, n (%) ^c			0.229 ^f
0			
1.0	0 (0.0)	0 (0.0)	
1.5	40 (19.2)	36 (16.7)	
2.0	21 (10.1)	29 (13.5)	
2.5	101 (48.6)	89 (41.4)	
3.0	18 (8.7)	36 (16.7)	
4.0	2 (1.0)	2 (0.9)	
5.0	0 (0.0)	0 (0.0)	
0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Mean change from baseline in Schwab and England ADL scores \pm SD ^c			
By rater	-5.6 \pm 8.44	-4.2 \pm 7.36	0.003 ^b
By patient	-5.2 \pm 9.12	-3.8 \pm 9.04	0.006 ^b
Mean change from baseline in overall PDQ-39 scores \pm SD ^a	4.26 \pm 10.966	3.90 \pm 10.251	0.581 ^b
Mean change from baseline in overall PDQ-8 scores \pm SD ^a	1.38 \pm 4.063	1.15 \pm 3.856	0.470 ^b
CGI scores by patient, n (%) ^c			0.047 ^d
1 Very much improved	37 (18.6)	29 (14.0)	
2 Much improved	73 (36.7)	72 (34.8)	
3 Minimally improved	55 (27.6)	53 (25.6)	
4 No change	20 (10.1)	28 (13.5)	
5 Minimally worse	12 (6.0)	19 (9.2)	
6 Much worse	2 (1.0)	6 (2.9)	
7 Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	
CGI scores by investigator, n (%) ^c			0.625 ^d
1 Very much improved	20 (10.0)	21 (10.1)	
2 Much improved	88 (44.0)	88 (42.5)	
3 Minimally improved	62 (31.0)	63 (30.4)	
4 No change	18 (9.0)	24 (11.6)	
5 Minimally worse	10 (5.0)	10 (4.8)	
6 Much worse	2 (1.0)	1 (0.5)	
7 Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	
Mean change from baseline MMSE, scores \pm SD ^g	0 \pm 1.40	0.1 \pm 1.51	0.332
Mean change from baseline BDI, scores \pm SD ^g	0.1 \pm 5.21	0.7 \pm 4.77	0.401

^a ITT-LOCF 集団

^b *p* 値は主要解析の ANCOVA モデル (変化=ベースライン時スコア+投与群+施設) により LS 平均値を比較。

^c レスポンダー (responder) は第 39 週目の UPDRS 総合スコア [Part II (日常生活動作) および Part III (運動能力)] がベースライン時から 8 ポイント以上減少した被験者と定義。

^d *p* 値はロジスティック回帰モデルによりレスポナー (responder) を投与群間で比較。

^e ITT-OC 集団

^f *p* 値は比例オッズモデルにより投与群間で比較。

^g LOCF 法による安全性解析集団

LCE = レボドパ/カルビドパ/エンタカポン, LC = レボドパ/カルビドパ, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, SD = 標準偏差, ADL = 日常生活動作, PDQ = Parkinson's Disease Questionnaire, CGI = Clinical Global Impression, MMSE = Mini-Mental State Examination, BDI = Beck Depression Inventory, LS = 最小二乗, ANCOVA = 共分散分析, ITT = intent-to-treat, LOCF = last observation carried forward, OC = 観察症例

Table 3 試験期間中の任意の受診時における運動合併症の発生率 (intent-to-treat-observed cases 集団)

	LCE (n = 208), n (%)	LC (n = 215), n (%)	Total (N = 423), n (%)	P* (LCE vs. LC)
Incidence of dyskinesia	11 (5.3)	16 (7.4)	27 (6.4)	0.367
Incidence of wearing-off	29 (13.9)	43 (20.0)	72 (17.0)	0.099

* *p* 値はロジスティック回帰モデルによる投与群間の比較。ロジスティック回帰の最尤推定値は存在しない可能性がある。示した結果は最後の最尤法の反復 (last maximum likelihood iteration) に基づく。

LCE = レボドパ/カルビドパ/エンタカポン, LC = レボドパ/カルビドパ

Abstract

早期パーキンソン病における rasagiline 早期投与と遅延投与の長期転帰

Long-term Outcome of Early Versus Delayed Rasagiline Treatment in Early Parkinson's Disease

*Robert A. Hauser, MD, Mark F. Lew, MD, Howard I. Hurtig, MD, William G. Ondo, MD, Joanne Wojcieszek, MD, and Cheryl J. Fitzer-Attas, PhD, on behalf of the TEMPO Open-label Study Group

*Parkinson's Disease and Movement Disorders Center, University of South Florida, Tampa, Florida, USA

本研究の目的は、早期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者において、rasagiline の早期投与と遅延投与の長期臨床転帰を比較することである。TEMPO 試験において、被験者 (404 例) を初期治療として rasagiline を投与する群 (早期開始群) と 6 カ月間のプラセボ投与後に rasagiline を投与する群 (遅延開始群) に無作為に割り付けた。非盲検延長試験にも参加した被験者 (306 例) には rasagiline を継続投与し、必要に応じて他の PD 治療薬も投与した。本試験の平均 (±SD) 期間は 3.6 ± 2.1 年で、5.0 年以上 rasagiline を投与された被験者は 177 例であった。ベースライン時と比較した UPDRS 総合スコアの変化に関する補正後平均差は、6.5 年間の全経過観察期間において 2.5 単

位 (SE 1.1, $p = 0.021$) すなわち 16% (SE 5.7, $p = 0.006$) で、rasagiline 遅延開始群よりも早期開始群で優れた成績が認められた。投薬と時間との相互作用は有意であったものの、すべての時点で早期開始群のスコアは遅延開始群よりも良好であった。早期開始群では、0.5, 1.5, 2.0, 3.0, 4.5, 5.0, 5.5 年後の各時点で UPDRS 総合スコアの悪化 (パーセント変化) が有意に小さかった ($p < 0.05$)。他のドパミン作動薬を併用した場合にも、早期に rasagiline 投与を開始することで、遅延投与に比べて長期的かつ臨床的な有益性が認められた。この知見は、神経保護効果または早期 PD にみられる代償機構への効果を通じ永続的な有益性が得られることを示している可能性がある。

Movement Disorders Vol. 24, No. 4, 2009, pp. 564–573

Key Word Rasagiline, パーキンソン病, 治療, 神経保護, 疾患修飾, MAO-B 阻害薬

Table 1 ベースライン時の患者背景・臨床的特徴・治療上の特徴

Characteristic	Early-start group, ITT-OC (N = 266)	Early-start group, remaining at database lock (N = 114)	Delayed-start group, ITT-OC (N = 138)	Delayed-start group, remaining at database lock (N = 63)
Mean age (±SD), yr	61.0 ± 10.8	61.0 ± 10.1	60.5 ± 10.8	59.6 ± 10.8
Sex, % male	61.7	64.9	67.4	66.7
Mean PD duration (±SD), yr	1.0 ± 1.3	1.2 ± 1.5	0.9 ± 1.1	1.1 ± 1.3
Mean total UPDRS score (±SD)	25.3 ± 10.4	24.7 ± 10.8	24.5 ± 11.6	21.0 ± 8.9
Mean Hoehn & Yahr stage (±SD)	1.9 ± 0.5	1.8 ± 0.4	1.9 ± 0.5	1.7 ± 0.1
Mean years in study (range)	3.5 (0.0–6.5)	5.6 (4.6–6.5)	3.6 (0.1–6.4)	5.5 (4.7–6.4)
Median years from start to addition of dopamine agonist or levodopa	1.5	2.1	1.8	2.5
% of subjects who received dopamine agonist or levodopa ^a	65.8	83.3	70.3	85.7
Median years from start to addition of levodopa	4.1	4.3	4.2	5.1
% of subjects who received levodopa ^a	46.2	69.3	44.2	55.6

ITT-OC は intent-to-treat observed-cases 集団を意味する。

早期開始群と遅延開始群の患者背景と治療上の特徴を比較する際、連続変数では t 検定、カテゴリ変数では χ^2 検定を用いた。群間に有意差は認められなかった。

^a ベースライン時から試験終了までの任意の時点を対象とする。

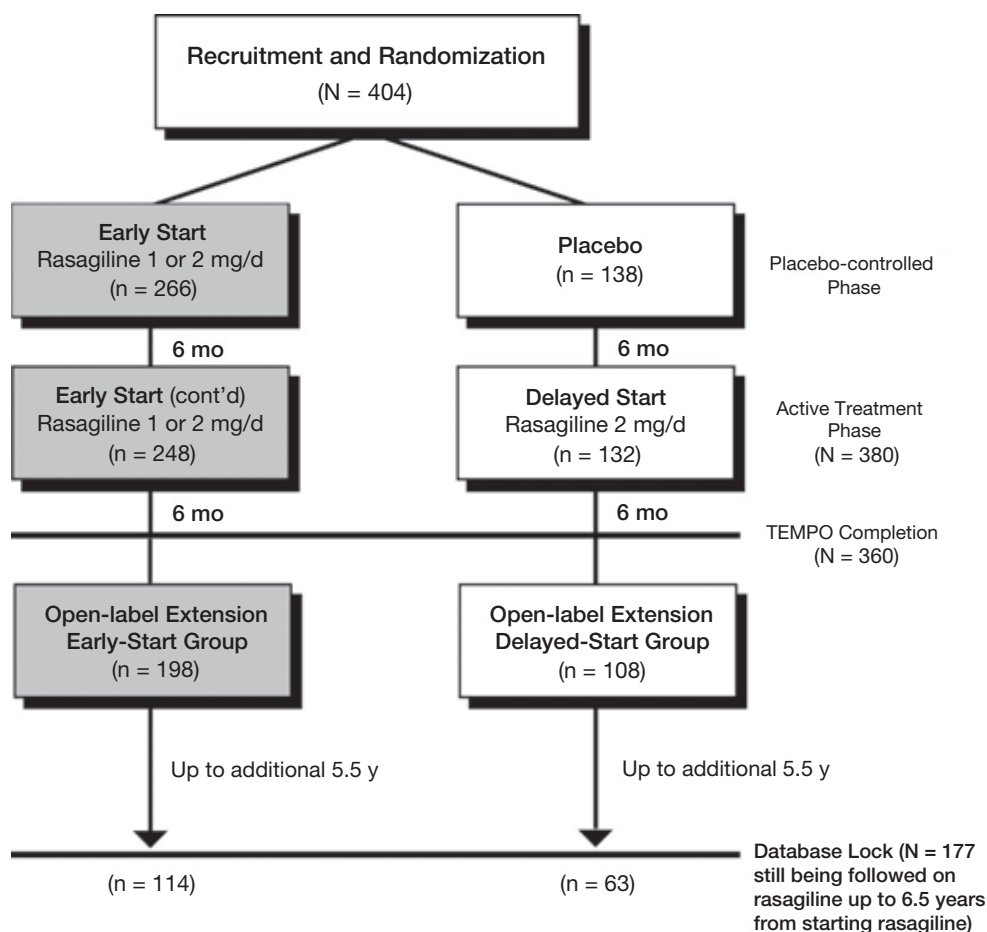


Figure 1 TEMPO 試験および非盲検延長試験のデザインと intent-to-treat 集団の被験者構成。TEMPO 試験の最初の 6 ヶ月間、被験者は rasagiline 1 mg/日、2 mg/日、またはプラセボに割り付けられた。次の 6 ヶ月間は、それまでプラセボを投与されていた被験者にも rasagiline 2 mg/日を投与した。TEMPO 試験終了後、非盲検延長試験にも参加した被験者には当初 rasagiline 2 mg/日を投与した。しかしプロトコル改訂後、2000 年 6 月～11 月の間にすべての被験者が rasagiline 1 mg/日投与に変更された。この変更は、TEMPO 試験の 6 ヶ月解析の結果、用量 1 mg に比べて 2 mg で効果の増大が認められなかったことによる。非盲検試験における rasagiline 2 mg/日の平均投与期間は 10.8 ヶ月であった。

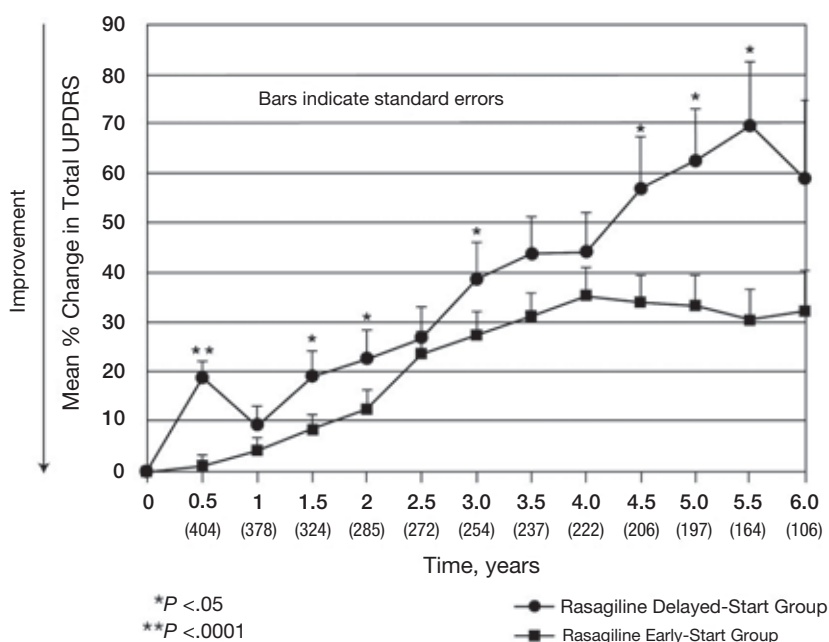


Figure 2 TEMPO 試験におけるベースライン時と比較した UPDRS 総合スコアの平均パーセント変化：rasagiline 早期開始群と遅延開始群との比較 (404 例)。早期開始群と遅延開始群の差は全体で 16%であった〔反復測定分析 (repeated measures analysis; RMA), $p = 0.006$ 〕。括弧内の数字は、各時点で rasagiline が継続投与されていた被験者数である。UPDRS スコアの解析は入手可能な患者来院データに従って各時点で実施した。したがって、Figure 1 に示した TEMPO 試験のプラセボ対照相および実薬投与相と必ずしも同期しているわけではない。バーは標準誤差を示す。6.5 年後時点のデータは 6 年後のデータと併合した。

Abstract

特発性 REM 睡眠行動障害の指標としての臭気同定試験

Odor Identification Test as an Indicator of Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder

*Tomoyuki Miyamoto, MD, PhD, Masayuki Miyamoto, MD, PhD, Masaaki Iwanami, MD, Keisuke Suzuki, MD, PhD, Yuichi Inoue, MD, PhD, and Koichi Hirata, MD, PhD

*Department of Neurology, Center of Sleep Medicine, Dokkyo Medical University School of Medicine, Tochigi, Japan

特発性 REM (rapid-eye-movement) 睡眠行動障害 (idiopathic REM sleep behavior disorder; iRBD) 患者の嗅覚機能は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) や Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) 患者でみられるのと同程度に低下している。本研究では Odor Stick Identification Test for Japanese (OSIT-J) を用いて、日本人の iRBD 患者 48 例、PD 患者 21 例、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome; OSAS) 患者 34 例の嗅覚機能を評価した。OSIT-J のスコア範囲は 0 ~ 12 である。検査の結果、OSIT-J スコアは iRBD 患者が

4.9 ± 2.8, PD 患者が 4.8 ± 2.8, OSAS 患者が 9.9 ± 1.4 であった。OSIT-J スコア 8.5 をカットオフ値とした場合、iRBD 患者と OSAS 患者の鑑別における感度は 88.2%, 特異度は 83.3% で、PD 患者と OSAS 患者の鑑別における感度は 85.3%, 特異度は 85.7% であった。日本人の iRBD 患者と PD 患者では嗅覚同定機能が低下していた。今回の結果から、OSIT-J (語彙による表現を用いずに短時間で実施できる簡便な嗅覚同定試験) が Lewy 小体形成を伴う iRBD の臨床指標として有用であり、日本人の高齢者集団に適切に使用できることが示唆される。

Movement Disorders Vol. 24, No. 2, 2009, pp. 268–273

Key Word REM 睡眠行動障害, パーキンソン病, Lewy 小体性疾患, 嗅覚障害, Odor Stick Identification Test for Japanese (OSIT-J)

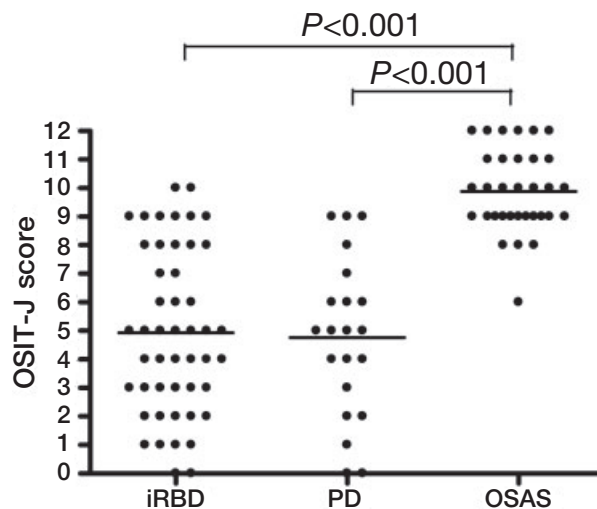


Figure 1 特発性 REM 睡眠行動障害 (iRBD), パーキンソン病 (PD), 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者の嗅覚の差。Odor Stick Identification Test for Japanese (OSIT-J) の各患者スコアの散布図を示す。横線は平均値。

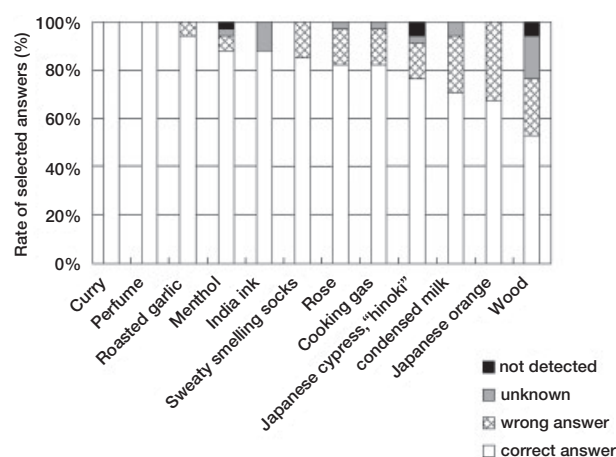


Figure 2 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者 (34 例) の OSIT-J の各項目の臭気同定率。各項目の臭気同定率は 80% を超えていた。ただし OSAS 患者ではヒノキ (76.5%), コンデンスミルク (70.6%), ミカン (67.6%), 木材 (59.5%) の 4 項目の同定率が低かった。

Table 3 iRBD および PD 患者の各臭気項目の同定率 (%)

	Correct answer		Wrong answer		Unknown		Not detected		Sensitivity		Specificity	
	iRBD	PD	iRBD	PD	iRBD	PD	iRBD	PD	iRBD	PD	iRBD	PD
Sweet odor												
Perfume	43.8	42.9	37.5	42.9	10.4	9.5	8.3	4.8	56.3	57.1	100.0	100.0
Rose	29.2	47.6	37.5	38.1	31.3	9.5	2.1	4.8	70.8	66.7	82.4	77.8
Japanese orange	37.5	19.0	39.6	76.2	16.7	0.0	6.3	4.8	62.5	81.0	67.6	66.7
Condensed milk	31.3	33.3	35.4	42.9	27.1	9.5	6.3	14.3	68.8	66.7	70.6	61.1
Spices												
Curry	72.9	71.4	16.7	14.3	8.3	4.8	2.1	9.5	27.1	28.6	100.0	100.0
Roasted garlic	52.1	42.9	27.1	42.9	16.7	9.5	4.2	4.8	47.9	57.1	94.1	94.4
Rotten, excrea												
Sweaty smelling socks	47.9	52.4	41.7	38.1	8.3	4.8	2.1	4.8	52.1	47.6	85.3	83.3
Gas, smoke												
Cooking gas	39.6	33.3	37.5	52.4	18.8	4.8	4.2	9.5	60.4	66.7	82.4	73.5
Wood, grass, herb												
India ink	41.7	19.0	16.7	28.6	25.0	23.8	16.7	28.6	58.3	81.0	88.2	83.3
Wood	31.3	33.3	27.1	23.8	22.9	14.3	18.8	28.6	68.8	66.7	52.9	47.2
Japanese cypress, "hinoki"	33.3	42.9	27.1	33.3	31.3	9.5	8.3	14.3	66.7	57.1	76.5	77.8
Menthol	33.3	42.9	22.9	28.6	35.4	23.8	8.3	4.8	66.7	57.1	88.2	91.7

データは日本人 iRBD 患者 48 例と PD 患者 21 例による。

感度は、嗅覚検査結果に異常が認められた iRBD 患者と PD 患者の割合である。

特異度は、嗅覚検査結果が正常であった OSAS 患者の割合である。

iRBD = 特発性 REM 睡眠行動障害, PD = パーキンソン病

Abstract

胎児黒質細胞移植を受けたパーキンソン病患者におけるジスキネジアの臨床パターンとリスク因子：二重盲検ビデオ解析

Clinical Pattern and Risk Factors for Dyskinesias Following Fetal Nigral Transplantation in Parkinson's Disease: A Double Blind Video-Based Analysis

*C. Warren Olanow, MD, Jean-Michel Gracies, MD, Christopher G. Goetz, MD, A. Jon Stoessl, MD, Thomas Freeman, MD, Jeffrey H. Kordower, PhD, James Godbold, PhD, and Jose A. Obeso, MD

*Department of Neurology, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, USA

本研究の目的は、パーキンソン病患者 34 例を両側胎児黒質細胞移植群〔一側あたり 4 ドナー (12 例)、一側あたり 1 ドナー (11 例)〕またはプラセボ群 (11 例) に無作為に割り付け、ジスキネジアを評価することである。ベースライン時と、3、6、12、18、24 カ月後の受診時にビデオ撮影を行い、「実質的な薬効 off」期（前夜のドパミン補充療法から 12 時間後）および「薬効 best on」期（当日朝にドパミン補充療法を受け、効果が最大の時期）の各状態を記録した。撮影したビデオテープは順序を無作為化し、盲検下で 1 名の研究者が解析した。ベースライン時に「薬効 best on」期のジスキネジア（「薬効 on」期のジスキネジア）が 1 例を除く全例で観察され、その後はいずれの受診時にも全例で

認められた。群間差はなかった。ベースライン時に「実質的な薬効 off」期のジスキネジア（「薬効 off」期のジスキネジア）はどの患者にも認められなかった。移植後は 23 例中 13 例で「薬効 off」期のジスキネジアが認められたが、プラセボ群では認められなかった ($p = 0.019$)。1 ドナーの移植群と 4 ドナーの移植群のジスキネジアのスコアには差はなかった。「薬効 on」期のジスキネジアは主として全身性で舞踏病様であったのに対し、「薬効 off」期のジスキネジアは下肢の反復性常同運動が多く、他の身体部位に残存するパーキンソニズムが認められた。移植後、「薬効 off」期のジスキネジアは高頻度に見られ、遷延性の二相性ジスキネジア (diphasic dyskinesia) の形をとると考えられる。

Movement Disorders Vol. 24, No. 3, 2009, pp. 336–343

Key Word 胎児黒質細胞移植, パーキンソン病, ジスキネジア

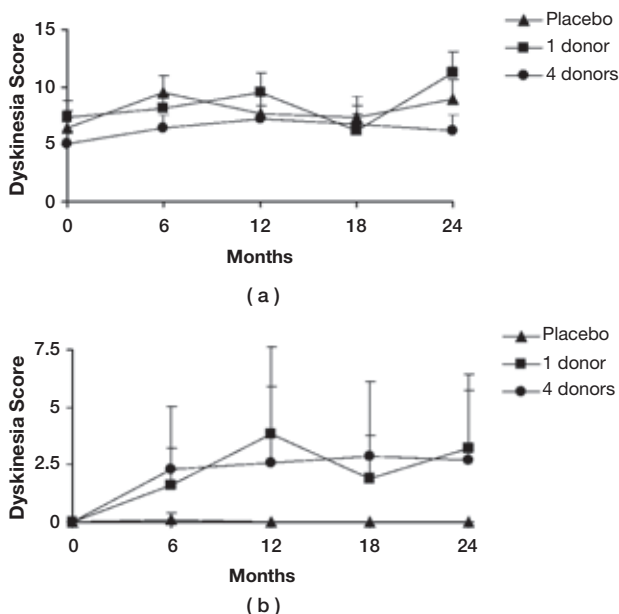


Figure 2 3つの治療群に無作為化された患者の各受診時における「薬効 on」期 (a) と「薬効 off」期 (b) の平均ジスキネジアスコア。「薬効 on」期のジスキネジアスコアの変化は比較的小さいことに注目されたい。これに対し、「薬効 off」期のジスキネジアは移植患者のみで観察され、1 ドナーの群と 4 ドナーの群との間に有意差はなかった。「薬効 off」期のジスキネジアスコアは 12 カ月後が最も高く、その後の悪化はみられなかった。



ビ・シフロールの広告ビジュアルが変わりました。

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、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

※「効果・効能」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、2008年9月改訂添付文書をご参照ください。

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 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター
〒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)



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社