



Movement Disorders

INCLUDED IN THIS ISSUE

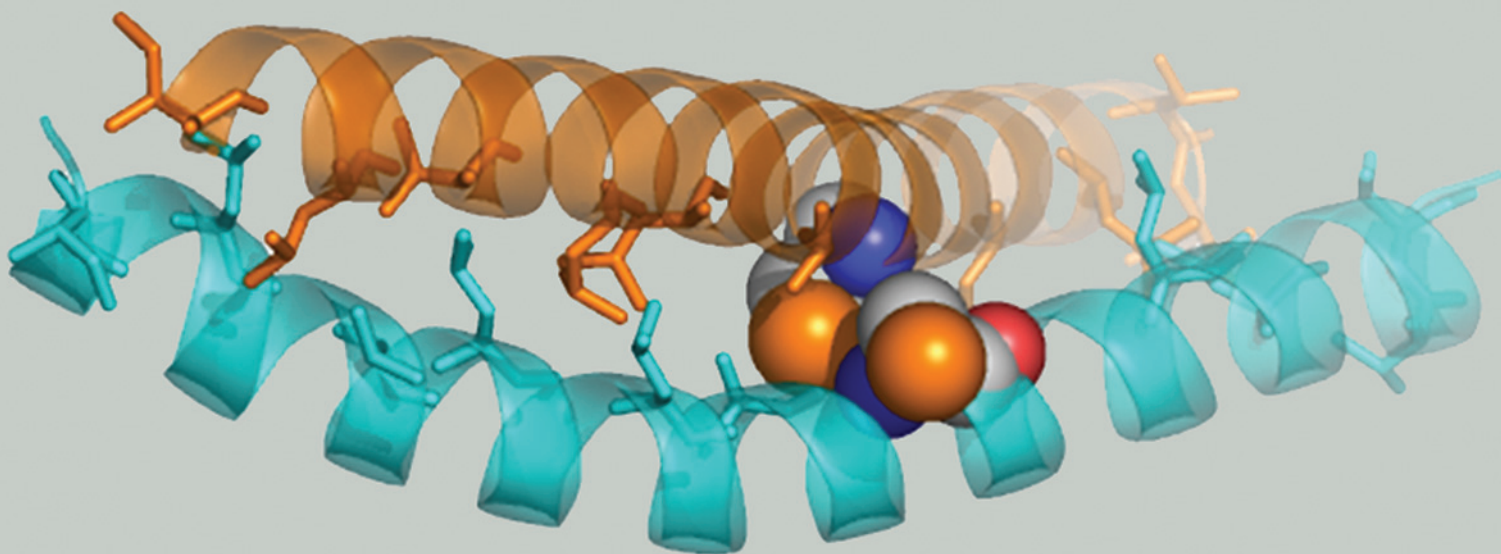
Full Articles

日本人パーキンソン病患者における疲労：Parkinson Fatigue Scale を用いた試験
早期パーキンソン病のレボドパ反応性

Abstracts

パーキンソン病におけるレストレスレッグス（むずむず脚）症候群

他 12 本収載



Movement Disorders



Official Journal of the Movement Disorder Society

EDITORS-IN-CHIEF

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

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

Christopher G. Goetz, MD
Neurology, Suite 755
Rush University Medical Center
1725 W. Harrison Street
Chicago, IL 60612
Phone: 1-312-942-8810
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 Valdeoriola
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 2010

ISSN 1881-901X

© 2010 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.4 April 2010

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
神経内科学講座教授

(五十音順)

梶 龍児 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

日本人パーキンソン病患者における疲労: Parkinson Fatigue Scale を用いた試験 ————— 2

早期パーキンソン病のレボドパ反応性 ————— 8

Abstracts

パーキンソン病における
レストレスレッグス(むずむず脚) 症候群 ————— 17

無感情 (apathy) はパーキンソン病患者の認知機能低下と
認知症発症の前兆であるかもしれない ————— 18

遺伝性パーキンソニズム: パーキンソン病の類似疾患
- 「PARK」遺伝子やその他のパーキンソニズム原因
遺伝子に関する臨床医向けアルゴリズム ————— 20

パーキンソン病患者の脳脊髄液中タウ、リン酸化タウ、
βアミロイドと神経心理学的機能 ————— 22

特発性REM 睡眠行動障害における
中脳のエコー輝度上昇 ————— 24

パーキンソン病におけるジスキネジアおよび
運動症状の発現と伸展 ————— 25

ドパミン受容体D3 (DRD3) の遺伝子型および
アリル多型と本態性振戦のリスク ————— 26

パーキンソン病患者の遂行機能に関連する
脳ドパミン作動性調節 ————— 28

変性疾患への移行中にみられる
特発性REM 睡眠行動障害 ————— 30

パーキンソン病の管理における重要な栄養学的問題 ——— 32

特発性脊髄性ミオクローヌス:
原因不明の運動障害の臨床的・神経生理学的分析 ——— 34

ホモ接合およびヘテロ接合の parkin 遺伝子保有者における
黒質線条体機能障害: ¹⁸F-dopa PET による進行調査 — 36

X 染色体球脊髄性筋萎縮症における姿勢時振戦 ————— 38

日本人パーキンソン病患者における疲労： Parkinson Fatigue Scale を用いた試験

Fatigue in Japanese Patients with Parkinson's Disease: A Study Using Parkinson Fatigue Scale

*Yasuyuki Okuma, MD, Satoshi Kamei, MD, Akihiko Morita, MD, Fumihito Yoshii, MD, Toshimasa Yamamoto, MD, Shiori Hashimoto, MD, Hiroya Utsumi, MD, Taku Hatano, MD, Nobutaka Hattori, MD, Miyuki Matsumura, MD, Kazushi Takahashi, MD, Shigeru Nogawa, MD, Yuka Watanabe, MD, Tomoyuki Miyamoto, MD, Masayuki Miyamoto, MD, and Koichi Hirata, MD

*Department of Neurology, Juntendo University Shizuoka Hospital, Shizuoka, Japan

この多施設共同横断試験の目的は、大規模な日本人のパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者集団において疲労の有症率とその寄与因子を検討することである。本試験では、PD 関連の疲労のみを評価するようデザインされた 16 項目からなる Parkinson Fatigue Scale (PFS-16) を使用した。本試験で我々は認知症のない PD 患者 361 例を対象に質問票による聴き取り調査と神経内科医による身体的検査を行い、PFS-16, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Zung's Self-Rating Depression Scale, Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), PD 患者の生活の質 (quality of

life; QOL) に関する質問票である Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) を評価した。疲労 (平均 PFS スコア 3.3 以上) は 151 例 (41.8%) に認められた。多重ロジスティック回帰分析では、疲労の存在に有意に関連する独立変数は PDSS と PDQ-39 の各スコアであった。抑うつに関するスコアは有意な寄与因子ではなかった。本試験の結果、日本人 PD 患者の疲労の有症率は欧米諸国と同様に高いこと、また睡眠障害を伴うことはあるが、疲労は比較的独立した症状であることが明らかになった。疲労は QOL 低下と有意に関連するため、睡眠障害の治療を含めた治療的介入が重要である。

Movement Disorders, Vol. 24, No. 13, 2009, pp. 1977–1983

Key Word パーキンソン病, 疲労, 睡眠障害, 生活の質

全身性疾患, 精神疾患, ならびにパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) をはじめとする神経疾患の患者では、疲労の自覚はよくみられる所見である¹。疲労を訴える PD 患者は 40% を上回り、同年齢の健常対照集団よりも疲労の有症率は一貫して高い²⁻⁷。その高い有症率にもかかわらず、疲労に対する認識は未だに十分ではなく、患者の生活の質 (quality of life; QOL) に対する悪影響という点でも過小診断されている^{8,9}。実際に、Shulman らは PD 患者の 42% が疲労の証拠を示しているにもかかわらず、そのような状態を把握していた担当神経内科医は 14% にすぎなかったと報告している⁸。また Shulman らは、抑うつなどの非運動症状のうち、医師が最も敏感でない症状は疲労であったことも報告している。

疲労の発症機序はほとんど明らかにされていない。疲労は、抑うつや夜間睡眠障害といった他の病態に関連す

ると考えられてきた^{1,3,5,7,10}。しかし、疲労の寄与因子に関する試験では一定した結果が得られていない。このような不一致の理由の 1 つとして、ノルウェーの試験以外では、試験の症例数が比較的少なかったことが考えられる。最近の試験では、抑うつなどの併存疾患が疲労発現の一因である可能性が示されているが、これによって疲労の高い有症率が容易に説明できるわけではない^{3,7}。例えば、抑うつや睡眠障害のない PD 患者でも、その 40% で疲労が報告されている^{3,7,9}。

疲労の評価法は Fatigue Severity Scale (FSS) など多数あるが⁵、それらのスケールは PD での妥当性が確認されておらず、PD に特異的でもない^{11,12}。最近、Brown らは 16 項目からなる自己評価式尺度、Parkinson Fatigue Scale (PFS-16) を開発した¹³。このスケールは、パーキンソン病に関連した身体的疲労の評価に特化してデザインされ、

PDの他の運動・非運動症状との重複が最小限になるよう質問項目が設定されている。今回の多施設共同試験の目的は、大規模な日本人のPD患者集団における疲労の有症率と特徴を検討することであり、PFS-16を用いて行う初めての試験である。抑うつや睡眠障害など、疲労を誘発する併存疾患についても、妥当性が確認されているスケールを用いて検討した。

患者および方法

患者の定義

本試験への参加に同意した30歳を超える孤発性PDの男女の連続症例411例を適格として一次登録した。孤発性PDの定義ならびに除外基準は後述する。患者の評価と診断は運動障害を専門とする神経内科医が行った。本試験は2007年1月から12月にかけて日本の関東地方にある11の医科大学病院(Kanto Parkinson Study Group)で実施した。東京都を含む関東地方は首都圏と呼ばれる。このStudy Groupのメンバーは、日本人PD患者の睡眠障害の特徴や、抑うつ症状と夜間時の障害(nocturnal disturbance)との関係に関する先の試験とほぼ同一メンバーである¹⁴⁻¹⁶。患者411例のうち361例を本試験に組み入れ、残りの50例は除外した。除外した患者のうち、21例には心不全、肺疾患、慢性腎疾患、癌、関節炎、貧血、他の神経疾患や精神疾患などの併存疾患があった。残りの29例には認知症があったため除外した。認知機能と認知症はMini Mental State Examination (MMSE)で評価し、スコア24点未満を認知症の指標とした^{17,18}。患者の平均年齢(±SD)は66.5 ± 9.2歳、平均罹病期間は6.6 ± 5.1年であった。

孤発性PDの診断は、UK Parkinson's Disease Society Brain Bankの臨床診断基準¹⁹に準拠した。PD患者は、寡動に加え、安静時振戦、筋強剛、姿勢不安定性の3症状のうち少なくとも1つを有する者と定義した。臨床像と神経学的所見に基づいて、他の型のパーキンソニズム、すなわち(1)薬剤性パーキンソニズム、(2)血管性パーキンソニズム、(3)非定型パーキンソニズム(進行性核上性麻痺、パーキンソン型多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症など)は除外した。

評価

全361例に対し、詳細なPD病歴、薬剤使用歴、Hoehn and Yahr (HY)分類²⁰、Unified Parkinson's Disease Rating

Scale (UPDRS) Part III (運動能力)のスコア²¹など、同一の評価を行った。抑うつは、Zung's Self-Rating Depression Scale (SDS)²²を用いて評価した。SDSは自己記入式心理学的検査として広く用いられており、スコアが高いほど抑うつが強い。PDの抑うつの評価にSDSを使用した試験はこれまでもいくつかある²³。睡眠障害は、我々の先の試験と同様にParkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)を用いて評価した^{24,25}。PDSSは、PD関連の睡眠障害に関する独立した15項目からなり(「補遺」参照)、最高総合スコアは150である(すなわち、睡眠障害に関連した症状がまったくない状態)。PDSSにより、PDに特徴的な夜間睡眠状態を評価できる。日常生活上の障害とQOLは、Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)日本語版を用いて評価した²⁶。この質問票は、可動性、日常生活動作、情緒的健康、スティグマ(恥辱)、社会的支援、認知、コミュニケーション、身体的不快感の8分野でスコア化されている^{27,28}。疲労の評価にはPFS-16を用いた¹³。PFSは16項目からなり(「補遺」参照)、各質問に対し「まったく当てはまらない」「当てはまらない」「どちらでもない」「当てはまる」「強く当てはまる」の中から回答を選択し、それぞれ1~5とスコア化する。PFSの総合スコアは、全項目を通じた回答の平均値として算出する(範囲:1.0~5.0)。PFSに関する原著論文¹³では、平均スコア3.3以上を指標とすれば、疲労を問題視する患者を感度84.7%、特異度82.1%で最適に特定できたと報告されている。したがって、今回の試験では疲労の存在を示すカットオフ値として3.3を採用した。

PFSはPD患者の疲労を評価するようデザインされているが、本試験では対照被験者からもデータを収集した。患者の配偶者または近親者の中から、年齢を一致させた認知症でない対照被験者100例を登録した。

統計解析

統計解析にはSPSSソフトウェアversion 15.0 (SPSS, Chicago, IL)を使用した。本試験では統計学的有意水準を0.05に設定した。

疲労のある患者群と疲労のない患者群の全変数の差の評価

疲労のある患者群と疲労のない患者群の性差の評価、ならびにレポドパ(L-ドパ)投与回数の比較にはFisherの直接確率検定を用いた。評価時年齢、罹病期間、HY分類、UPDRS Part III (運動能力)スコア、SDSスコア、

PDQ-39 スコア, PDSS スコア, MMSE スコアに関する 2 群間の M 値の差は, Mann-Whitney の U 検定を用いて評価した。PFS スコアと臨床的特徴との相関は Spearman の順位相関係数で評価した。

PD における疲労の促進因子の多重ロジスティック回帰分析

PD 患者の疲労の促進因子の評価には多重ロジスティック回帰分析を用いた。疲労の二分従属変数として, PFS-16 の平均スコアが 3.3 未満の場合には 0 を, 同スコアが 3.3 以上の場合には 1 を割り当てた。独立変数は, (1) 評価時年齢 (歳, 実数), (2) 罹病期間 (年, 実数), (3) UPDRS Part III 運動能力) のスコア (実数), (4) SDS スコア (実数), (5) PDSS スコア (実数), (6) PDQ-39 スコア (実数), (7) L-ドパ投与 (なし = 0, あり = 1) とした。さらに, PDSS の各項目スコアを独立変数とする多重ロジスティック回帰分析を行い, PDQ-39 の 8 分野のスコアを独立変数とする多重ロジスティック回帰分析も行った。

結果

PFS スコア 3.3 で分けた 2 つの患者群の人口統計学的・臨床的特徴を Table 1 に要約する。PD 患者 361 例の内訳は男性 166 例, 女性 195 例である [評価時の平均年齢は 66.5 歳 (範囲: 34 ~ 90 歳), 平均罹病期間は 6.5 年 (範囲: 0.5 ~ 32 年)]。平均 PFS スコア 3.3 以上として定義した疲労は, 患者 151 例 (41.8%) に認められた。対照被験

Table 1 患者の人口統計学的・臨床的特徴

	Without fatigue (PFS < 3.3) (n = 210)	With fatigue (PFS ≥ 3.3) (n = 151)	P value
Age, yr (SD)	65.9 (8.9)	67.7 (9.4)	0.049
Sex, male (%)	43%	50%	0.241
Duration, yr (SD)	5.4 (4.3)	8.2 (5.8)	<0.001
H&Y, on (SD)	2.1 (0.7)	2.7 (0.7)	<0.001
H&Y, off (SD)	2.3 (0.9)	3.1 (0.9)	<0.001
UPDRS, motor (SD)	19.3 (9.1)	25.3 (9.4)	<0.001
SDS (SD)	41.0 (8.5)	47.9 (8.8)	<0.001
PDQ-39 (SD)	32.8 (24.0)	68.8 (26.7)	<0.001
PDSS (SD)	123.6 (19.7)	99.2 (26.6)	<0.001
MMSE (SD)	28.2 (1.9)	27.9 (2.0)	0.143
Levodopa (%)	64%	89%	<0.001

H&Y = Hoehn and Yahr 分類, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, SDS = Self-Rating Depression Scale, PDQ-39 = Parkinson's Disease Questionnaire-39, PDSS = Parkinson's Disease Sleep Scale, MMSE = Mini Mental State Examination, Levodopa = レボドパ投与

者 100 例 (平均年齢: 66.1 歳, 範囲: 42 ~ 85 歳) の平均 PFS スコアは 1.84 (SD: 0.74) で, PFS スコア 3.3 以上を示した被験者は 5 例 (5%) のみであった。対照群の平均スコア + 2 標準偏差 (SD) は 3.32 であったため, Brown ら¹³ が決定したカットオフスコア 3.3 は妥当と考えられた。

疲労のある患者群と疲労のない患者群の全変数の差

疲労のある患者群と疲労のない患者群の全変数の差を Table 1 に要約する。平均罹病期間, HY 分類, ならびに UPDRS Part III (運動能力), SDS, PDQ-39 の各スコアは, 疲労のある患者群のほうが疲労のない患者群よりも高かった。PDSS スコアは, 疲労のある患者群が有意に低かった (不良であった)。L-ドパの投与回数および L-ドパの平均用量は疲労のある患者群のほうが多かった。Table 2 に示すように, PFS スコアと臨床的特徴 [すなわち, 評価時年齢, 罹病期間, HY 分類, UPDRS Part III (運動能力) スコア, SDS スコア, PDQ-39 スコア, PDSS スコア, MMSE スコア] との間には有意な相関が認められた。

PD における疲労と関連する独立変数

疲労との関連性に関する多重ロジスティック回帰分析の結果から, PD 患者の疲労と関連する有意な独立変数は, PDSS 評価による睡眠障害 [オッズ比 = 0.979 (95% CI: 0.967 ~ 0.991), $p = 0.001$] と, QOL 低下 (PDQ-39) [オッズ比 = 1.037 (95% CI: 1.024 ~ 1.051), $p < 0.001$] であることが示された (Table 3)。罹病期間, 抑うつ (SDS), UPDRS Part III (運動能力) で評価した運動機能, L-ドパ

Table 2 患者の PFS スコアと臨床的特徴との相関

	Spearman's rank-order correlation coefficient	P value
Age, yr	0.124	0.014
Duration, yr	0.305	<0.001
H&Y, on	0.409	<0.001
H&Y, off	0.422	<0.001
UPDRS, motor	0.339	<0.001
SDS	0.450	<0.001
PDQ-39	0.667	<0.001
PDSS	-0.489	<0.001
MMSE	-0.118	0.021

相関は Spearman の順位相関係数で評価した。

PFS = Parkinson Fatigue Scale, H&Y = Hoehn and Yahr 分類, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, SDS = Self-Rating Depression Scale, PDQ-39 = Parkinson's Disease Questionnaire-39, PDSS = Parkinson's Disease Sleep Scale, MMSE = Mini Mental State Examination

Table 3 疲労との関連性に関する多重ロジスティック回帰分析結果

	Odds ratio	95% CI	P value
Age	1.016	0.985-1.495	0.295
Duration	0.991	0.934-1.051	0.757
UPDRS motor	1.010	0.977-1.044	0.550
SDS	1.029	0.992-1.067	0.121
PDSS	0.979	0.967-0.991	0.001
PDQ-39	1.037	1.024-1.051	<0.001
Levodopa	1.895	0.892-4.022	0.096

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, SDS = Self-Rating Depression Scale, PDQ-39 = Parkinson's Disease Questionnaire-39, PDSS = Parkinson's Disease Sleep Scale, Levodopa = レボドパ投与

投与などの他の因子には有意な関連は認められなかった。UPDRS Part III (運動能力) スコアの代わりに HY 分類をこのモデルに組み入れて多重ロジスティック回帰分析で検討したが、HY 分類もまた疲労に有意に関連する独立変数ではなかった。

上記の7つの変数とともに PDSS の各項目を多重ロジスティック回帰分析で評価した場合、有意な寄与因子は、睡眠による元気回復 (項目 14) [オッズ比 = 0.859 (95% CI : 0.778 ~ 0.950), $p = 0.003$] と、夜間「off」症状による尿失禁 (項目 9) [オッズ比 = 1.194 (95% CI : 1.033 ~ 1.381), $p = 0.017$] であった。PDQ-39 の 8 つの分野をそれぞれ独立変数として評価した多重ロジスティック回帰分析では、可動性に関するスコア [オッズ比 = 1.074 (95% CI : 1.035 ~ 1.114), $p < 0.001$] と、認知に関するスコア [オッズ比 = 1.134 (95% CI : 1.009 ~ 1.275), $p = 0.034$] で PFS スコアを予測できることが示された。

考 察

本試験では、PD に特異的な尺度である PFS-16 で評価すると、日本人 PD 患者の 41% が過度の疲労を感じていることが示された。これに対し、年齢を一致させた対照被験者では、このスケールで検討しても問題となるような疲労の有症率はきわめて低かった。

1993 年には PD の疲労に関する 2 つの試験結果が発表されている。Friedman らは、質問票を用いて PD クリニックを受診した PD 患者 51 例の疲労を検討した¹。これらの患者では多発性硬化症に匹敵する高い平均 FSS スコアが認められた。Van Hilten らは、抑うつのない PD 患者 90 例で疲労の有症率を調べ、患者の 43% が過度の日中の疲労を訴えたと報告している²。Karlsen らは地域在住のノルウェー人 PD 患者 233 例のうち 44% が疲労を訴え³、

Shulman らは認知症のない PD 患者 99 例のうち 40% が疲労を訴えたと報告している⁸。最近では、Earlier vs. Later Levodopa (ELLDOPA) 臨床試験²⁹ に登録された治療歴のない早期 PD 患者コホートで疲労が検討されている。この試験では、患者 349 例中 128 例 (37%) がベースライン時に「疲労あり」と分類され、42 週間後には有症率が 50% にまで上昇した²⁹。今回の我々の成績は、欧米諸国で実施された試験で報告されている PD 患者での疲労の高い有症率を裏付けるものである。

既に実施された試験の 1 つでは、罹病期間、疾患重症度 [UPDRS Part III (運動能力) スコアおよび HY 分類]、抑うつ、L-ドパ用量が疲労と関連することが 2 変量解析で示された³。この結果は我々の試験結果と矛盾しない。さらに、我々は関連因子が睡眠障害の程度と QOL 低下であることを見出した。しかし、PD の進行は緩徐なため、実際にどの変数が疲労に寄与しているのかを解釈するのは難しい。例えば、罹病期間の長い患者ほど身体能力障害が重度で、抑うつ症状が強く、使用している抗パーキンソン病薬の用量も高いと考えられる。我々はこれを踏まえ、上記の因子を独立変数とした多重ロジスティック回帰分析で疲労の相関因子を評価した。その結果、睡眠障害と QOL 低下のみが有意な独立変数であり、PD の罹病期間、重症度、抑うつ症状は有意な独立変数ではないことが明らかになった。

睡眠障害と日中過眠 (excessive daytime sleepiness; EDS) は、PD 関連の問題としてよく認められる。PDSS を用いて我々が実施した日本人患者を対象とした試験では、PD 患者は対照被験者よりも重度の睡眠障害を有し、EDS と疾患重症度との間に有意な相関が認められた^{14,15}。先の試験で我々は疲労を検討しなかった。疲労と睡眠障害との関連性は示唆されてきたが、交絡因子の補正後、睡眠障害が PD の疲労の統計学的に有意な決定因子であることを示した報告はなかった。Alves らだけが³、多重ロジスティック回帰モデルを用いた検討で (夜間の睡眠障害ではなく) EDS が疲労と関連することを示した。したがって、本試験が³、PD 特異的睡眠スケールで評価した睡眠障害と疲労との有意な相関を多重ロジスティック回帰分析で示す最初の試験である。

PDSS の全項目を個別に組み入れて多重ロジスティック回帰分析を行った結果、疲労は、睡眠による元気回復 (項目 14) ならびに「off」症状による夜間失禁 (項目 9) と有意に関連していた。EDS (項目 15) との関連は有意ではなかった。症状の重複を考慮すると、睡眠による元気

回復の障害（起床後に疲れていて眠いと感じる）が疲労と有意に相関するのは合理的であると考えられる。今回のデータから、疲労のある患者は午前中も疲労を感じている可能性が示唆される。この知見は、過度の疲労を訴える患者の大部分は疲労が特に強い時間帯（午前、午後または夜）を報告しなかったものの、EDS には午後の早い時間帯をピークとする明らかな日内パターンがあるという、van Hilten らの試験結果²とも矛盾しない。

本試験では、多重ロジスティック回帰分析で抑うつと疲労との間に有意な相関は認められなかった。いくつかの試験では、PD 患者で抑うつと疲労との関連性が示されているが^{1,3,8}、抑うつはないが疲労はある患者も多数存在する^{3,7}。実際、Karlsen らは、PD 患者 233 例のうち 44.2%が疲労を訴えたが、抑うつおよび認知症がない患者も同程度の割合（43.5%）で疲労を訴えたと報告している³。したがって、現時点においては、疲労はどちらかといえば独立した症状と考えられるが、抑うつ症状と重複している可能性もある⁷。

本試験で、我々は疲労が QOL 不良に有意に寄与していることも証明した。この結果は、Herlofson と Larsen⁹ による先のノルウェーの試験とも矛盾しない。Herlofson と Larsen は、認知症も抑うつもない PD 患者 66 例を対象として、疲労は FSS で、QOL は PDQ-39 と Short Form-36 で評価した。疲労のある患者は、情緒的健康、可動性、PDQ summary index の各分野でより強い障害を示した。今回の結果でも、PDQ 総合スコアと可動性スコアが疲労と有意に関連していることが示された。自己採点による主観的な可動性制限は疲労と有意に相関したが、UPDRS Part III（運動能力）または HY 分類で客観的に評価した運動障害は多重ロジスティック回帰分析では疲労と有意に相関しなかったことは興味深い。この所見は、疲労の存在が PD 患者の QOL に著しい影響を与えることを示唆している。したがって、疲労のある PD 患者に最適な治療とケアを提供することはとりわけ重要である。最近、ある無作為・二重盲検・プラセボ対照試験において、PD 患者の疲労に対するメチルフェニデートの有効性が示された³⁰。さらに ELLDOPA 試験では、未治療・早期 PD 患者において L-ドパが疲労の進行を 42 週間の経過観察期間にわたり阻止する可能性が示された²⁹。PD 患者の疲労により効果的な治療法を開発するには、さらに良好にデザインされた試験が必要である。

謝 辞

資金に関する開示：開示すべき情報なし。

PFS 日本語版と PDSS 日本語版の使用を快諾してくださった甲南女子大学の阿部和夫教授に感謝する。

著者の役割

大熊泰之：研究計画の構想，組織化，実行，初稿の執筆，査読および批評。亀井聡：研究計画の実行，統計解析のデザインと実行，査読および批評。森田昭彦：研究計画の実行，統計解析の実行。吉井文均：研究計画の実行。山元敏正：研究計画の実行。橋本しをり：研究計画の実行。内海裕也：研究計画の実行。波多野琢：研究計画の実行。服部信孝：研究計画の実行。松村美由起：研究計画の実行。高橋一司：研究計画の実行。野川茂：研究計画の実行。渡邊由佳：研究計画の実行。宮本智之：研究計画の実行。宮本雅之：研究計画の実行。平田幸一：研究計画の構想，組織化，実行，原稿の査読および批評。

補 遺

Parkinson Fatigue Scale (Brown らによる)

1. 日中、休息を要する。
2. 疲労により生活が制限されている。
3. 他人よりも早く疲れてしまう。
4. 私にとって疲労は三大症状の 1 つである。
5. 疲労困憊と感じる。
6. 疲労のため社交に消極的になっている。
7. 疲労のため物事を成し遂げるのに時間がかかる。
8. 体が重く感じる。
9. こんなに疲れていなければ、もっと多くのことができるのにと思う。
10. 何をすることも骨が折れる。
11. ほとんどいつも元気が出ない。
12. 完全に疲れ果てたと感じる。
13. 疲労のため日常活動に対処するのが困難である。
14. 何もしていないときも疲れを感じる。
15. 疲労のためにしたいことが十分にできない。
16. どこにいても横になりたいほど疲れる。

Parkinson's Disease Sleep Scale (Chaudhuri らによる)

1. 夜間の睡眠の質は総合的にみてどうですか。
2. 毎晩、寝つきが悪いですか。

3. 睡眠途中で目が覚めてしまいますか。
4. 夜間に手足がじっとしていられなくて困ることがありますか。
5. 寝床の中で落ち着かなくなることがありますか。
6. 夜間睡眠中に怖い夢に悩まされますか。
7. 夜間に怖い幻覚に悩まされること（他人からは「ない」と言われるものを見たり聞いたりすること）がありますか。
8. 夜間、トイレに起きますか。
9. 「off」症状のために動くことができず、失禁してしまうことがありますか。
10. 夜間睡眠中に手足のしびれ感やうずくような痛みのために目が覚めることがありますか。
11. 夜間睡眠中に手足に痛みを伴う筋痙攣がありますか。
12. 痛みのある手または足の異常姿勢で、早朝に目が覚めることがありますか。
13. 目が覚めたときに震えがありますか。
14. 朝起床後も疲れや眠気を感じるがありますか。
15. 日中、知らないうちに眠ってしまうことがありますか。

回答

質問 1：非常に悪い = 0, 非常に良い = 10

質問 2～14：常にそうである = 0, まったくない = 10

質問 15：頻繁にある = 0, まったくない = 10

REFERENCES

1. Friedman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:2016–2018.
2. van Hilten JJ, Weggeman M, van der Velde EA, Kerkhof GA, Dijk JG, Roos RAC. Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993;5:235–244.
3. Karlsen K, Larsen JP, Tandberg E, Jorgensen K. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:237–241.
4. Abe K, Takanashi M, Yanagihara T. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2000;12:103–106.
5. Friedman JH, Friedman MA. Fatigue in Parkinson's disease: a nine-year follow-up. *Mov Disord* 2001;16:1120–1122.
6. Lou J-S, Kearns G, Oken B, Sexton G, Nutt J. Exacerbated physical fatigue and mental fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:190–196.
7. Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 2004;63:1908–1911.
8. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8:193–197.
9. Herlofson K, Larsen JP. The influence of fatigue on health-related quality of life in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2003;107:1–6.
10. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:507–510.
11. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121–1123.
12. Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB. The measurement of fatigue: a new instrument. *J Psychosom Res* 1993;37:753–762.
13. Brown RG, Dittner A, Findley L, Wessely SC. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:49–55.
14. Suzuki K, Okuma Y, Hattori N, et al. Characteristics of sleep disturbances in Japanese patients with Parkinson's disease. A study using Parkinson's disease sleep scale. *Mov Disord* 2007;22:1245–1251.
15. Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, et al. Excessive daytime sleepiness and sleep episodes in Japanese patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2008;271:47–52.
16. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, et al. Correlation between depressive symptoms and nocturnal disturbances in Japanese patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:15–19.
17. Folstein M, Folstein S, McHugh PJ. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for clinicians. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
18. Bleecker ML, Bolla-Wilson K, Kawas C, Agnew J. Age-specific norms for the mini-mental state exam. *Neurology* 1988;38:1565–1568.
19. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–184.
20. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427–442.
21. Fahn S, Elton R, members of the UPDRS Developed Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent development in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: MacMillan Healthcare Information; 1987. p 153–164.
22. Zung WWK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:63–70.
23. Kanda F, Oishi K, Sekiguchi K, et al. Characteristics of depression in Parkinson's disease: evaluating with Zung's self-rating depression scale. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:19–23.
24. Chaudhuri KR, Pal S, Di Marco A, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:629–635.
25. Abe K, Hikita T, Sakoda S. Sleep disturbances in Japanese patients with Parkinson's disease—comparing with patients in the UK. *J Neurol Sci* 2005;234:73–78.
26. Kohmoto J, Ohbu S, Nagaoka M, et al. Validation of the Japanese version of the Parkinson's Disease Questionnaire. *Clin Neurol* 2003;43:71–76.
27. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V. The Parkinson's disease questionnaire. User manual for the PDQ-39, PDQ-8 and PDQ summary index. Oxford: Health Services Research Unit, University of Oxford; 1998. p 18–63.
28. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, et al. PDQ-39: a review of the development, validation, and application of a Parkinson's disease questionnaire and its associated measures. *J Neurol* 1998;245 (Suppl 1):S10–S14.
29. Schifitto G, Friedman JH, Oakes D, et al. Fatigue in levodopa-naïve subjects with Parkinson's disease. *Neurology* 2008;71: 481–485.
30. Mondonca DA, Menezes K, Jog MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord* 2007;22:2070–2076.

早期パーキンソン病のレボドパ反応性

Levodopa Response in Early Parkinson's Disease

*Robert A. Hauser, MD, Peggy Auinger, MS, and David Oakes, PhD, Parkinson Study Group を代表して

*Departments of Neurology, Molecular Pharmacology and Physiology, University of South Florida, Tampa, Florida, USA

早期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) におけるレボドパ (L-ドパ) の短期反応性を詳細に検討するため、早期 PD 被験者 361 例を、プラセボ群と L-ドパの 150 mg/日群、300 mg/日群、600 mg/日群に無作為に割り付けた ELLDOPA 試験の結果をレトロスペクティブに解析した。ベースライン時から 9 週時および 24 週時までの Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動能力) スコア (UPDRSm) の変化を評価し、L-ドパ投与とプラセボ投与とを最も良好に識別できる UPDRSm の変化量を特定した。ベースライン特性と UPDRSm の変化との関連性は線形回帰分析を用いて検討した。L-ドパ投与被験者の UPDRSm の平均改善率 (%) はプラセボ投与被験者よりも高かった (9 週時:27.4%対 5.8%, $p < 0.001$, 24 週時: 26.2%対 4.0%, $p < 0.001$)。UPDRSm の変化の範囲は、9 週時が L-ドパ群 92.9%の改善～

85.7%の悪化, プラセボ群 86.7%の改善～160%の悪化, 24 週時が L-ドパ群 100.0%の改善～242.9%の悪化, プラセボ群 87.5%の改善～112.5%の悪化であった。UPDRSm の改善が、9 週時は 22.0%, 24 週時は 23.8%のときに L-ドパ 300 mg/日投与 (実地臨床で一般的な初回維持用量) とプラセボ投与とを最も良好に識別できた。被験者のベースライン特性とベースライン時から 24 週時までの反応の程度との間には、有意な関連は認められなかった。結論として、PD の徴候は L-ドパ投与によってプラセボよりも有意に改善したものの、L-ドパならびにプラセボに対する臨床反応には広範囲かつ有意なオーバーラップが認められた。早期 PD 被験者の多くは L-ドパに対する確実な (robust) 反応は示さなかった。UPDRSm が 22%まで改善したときに、L-ドパ投与とプラセボ投与とを最も良好に識別できる。

Movement Disorders, Vol. 24, No. 16, 2009, pp. 2328–2336

Key Word レボドパ, プラセボ, 投与, パーキンソン病, 臨床反応

レボドパ (L-ドパ) はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の治療で最もよく処方される薬剤である。本剤は高い有効性をもつと考えられ、L-ドパに対する「確実な (robust)」反応はしばしば PD の診断基準の 1 つとなっている¹。しかし、剖検で PD が証明された症例の一部では、L-ドパの効果はないか、あってもわずかなことが報告されており²⁻⁴、早期 PD の L-ドパに対する臨床反応の特徴を最新の方法で検討した研究も限られている。

Earlier versus Later L-dopa Therapy in Parkinson's disease (ELLDOPA) 試験は、Parkinson Study Group が実施した多施設・プラセボ対照・無作為・用量範囲探索・二重盲

検臨床試験である⁵。ELLDOPA 試験において、ベースライン時から 42 週時まで (2 週間のウォッシュアウト期間後) の Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) 総合スコアの変化を評価したところ、L-ドパは用量依存的かつ有意に症状の悪化を抑制した。

本試験では、我々は ELLDOPA 試験データベースをレトロスペクティブに解析し、早期 PD の L-ドパへの短期臨床反応性をより詳細に検討した。具体的な目標は、L-ドパとプラセボに対する臨床反応の範囲ならびに反応の頻度分布を示すこと、L-ドパ投与に対する反応とプラセボ投与に対する反応とを最も良好に識別できる臨床反応

性的カットオフ値を決定すること、各被験者のベースライン特性とL-ドパに対する反応の程度との関連性を評価することである。実地臨床医がL-ドパ投与患者の経過観察時に認める所見を反映させるため、L-ドパに対する反応の解析にはベースライン時から9週時および24週時までのUPDRS Part III (運動能力) スコアの変化を用いた。

方法

ELLDOPA 試験データベース⁵をレトロスペクティブに解析した。すべての被験者はELLDOPA 試験に参加する際に文書によるインフォームド・コンセントを提出し、1998年9月～2001年8月の間に米国の33施設ならびにカナダの5施設で登録された。

ELLDOPA 試験では、被験者361例はカルビドパ/L-ドパ12.5 mg/50 mg, 25 mg/100 mg, 50 mg/200 mgの1日3回投与、もしくはこれに対応するプラセボの1日3回投与に無作為に割り付けられた。試験薬の用量は9週間かけて増量し、40週時まで維持された。主な適格基準は、年齢 \geq 30歳、PDの初期診断後2年以内、Hoehn-Yahr (HY) 病期 $<$ 3、登録後9ヵ月以内の対症療法の必要性は低いと考えられること、などであった。PD治療薬を投与中の患者や、四肢のいずれかにUPDRSスコア \geq 3の振戦がある患者は除外された。ベースライン時および3週、9週、24週、40週時の週末の中間受診時に、割り付けを知らされていない複数の試験担当医師がUPDRSを評価した。中間受診時には、各被験者のその日最初の試験薬投与前および投与約1時間後にUPDRS Part III (運動能力) を評価した。一部の被験者(142例)では、¹²³I 標識 2- β -carboxymethoxy-3- β -(4-iodophenyl)tropane (¹²³I- β -CIT) SPECT 撮像も行った。

今回の解析では次の各群を検討した。プラセボ群(90例)、L-ドパ150 mg/日群(92例)、L-ドパ300 mg/日群(88例)、L-ドパ600 mg/日群(91例)、L-ドパ任意用量群(271例)、L-ドパ任意用量+ β -CIT SPECTでドパミン欠乏(年齢相応の取り込みの75%未満)陽性群(93例)、L-ドパ任意用量+ β -CIT SPECTでドパミン欠乏陽性+割り付けを知らされていない試験担当医師による試験終了時の評価でPDを有する確率が90～100%の被験者群(75例)。各群において、ベースライン時から9週時および24週時のUPDRS Part III (運動能力) スコアの変化の割合と絶対値について、平均値〔標準偏差 (SD)〕、中央値、範囲を

計算した。各L-ドパ投与群とプラセボ群の平均変化は対応のない t 検定で比較し、9週時と24週時の平均変化は対応のある t 検定で比較した。これらはいくまでも予備解析であり、多重比較の正式な補正は行わなかった。次に、ベースライン時から9週時および24週時までのUPDRS Part III (運動能力) スコアの変化の割合と絶対値について、各群で累積頻度反応曲線 (cumulative frequency response curve) を作成した。

L-ドパに対する反応とプラセボに対する反応を最も良好に識別できる臨床反応の程度を決定するために、受信者動作特性 (ROC) 曲線を用いて、L-ドパ(150 mg/日、300 mg/日、600 mg/日、任意用量、および300または600 mg/日) 投与とプラセボ投与で、予測しうる感度と特異度がともに最大となるUPDRS Part III (運動能力) スコアの変化量ならびに変化率 (%) を特定した。ROC曲線による最適カットオフ値は、 $[(1 - \text{感度})^2 + (1 - \text{特異度})^2]$ の平方根の最小値として算出された(0,1)に最も近いROC曲線上の点と定義した。様々な治療群とプラセボ群の分布の差を図示するために、投与群ごとに運動スコアの変化に関する頻度分布と正規曲線を作成した。

最後に、様々なL-ドパ群に関する単変量・多変量線形回帰モデルを用いて、ベースライン特性と、ベースライン時から9週時および24週時までのUPDRS Part III (運動能力) スコアの変化との関連性を評価した。検討したベースライン特性は、年齢、性別、体重、診断後年数、HY分類、UPDRSスコア〔Part III (運動能力) の総合スコア、安静時振戦の総合スコア(項目20)、姿勢振戦/動作時振戦の総合スコア(項目21)、筋強剛の総合スコア(項目22)、寡動の総合スコア(項目23～26+31)、運動非対称性スコア(項目20～26の右側スコアから左側スコアを引いた絶対値)、姿勢不安定性スコア(項目30)、歩行障害スコア(項目29)、姿勢不安定性/歩行障害スコア(項目29+30)〕である。単純線形回帰分析において $p < 0.10$ で統計学的に有意であった特性を、転帰との独立した相関性を検討するための多変量解析に組み入れた。すべての解析にSAS 9.1 統計ソフトウェアを用いた。

結果

ELLDOPA 試験に登録された被験者361例のベースライン時の平均 (SD) 年齢は64.6 (10.9) 歳、PD罹病期間は6.1 (6.4) ヲ月、UPDRS Part III (運動能力) スコアは

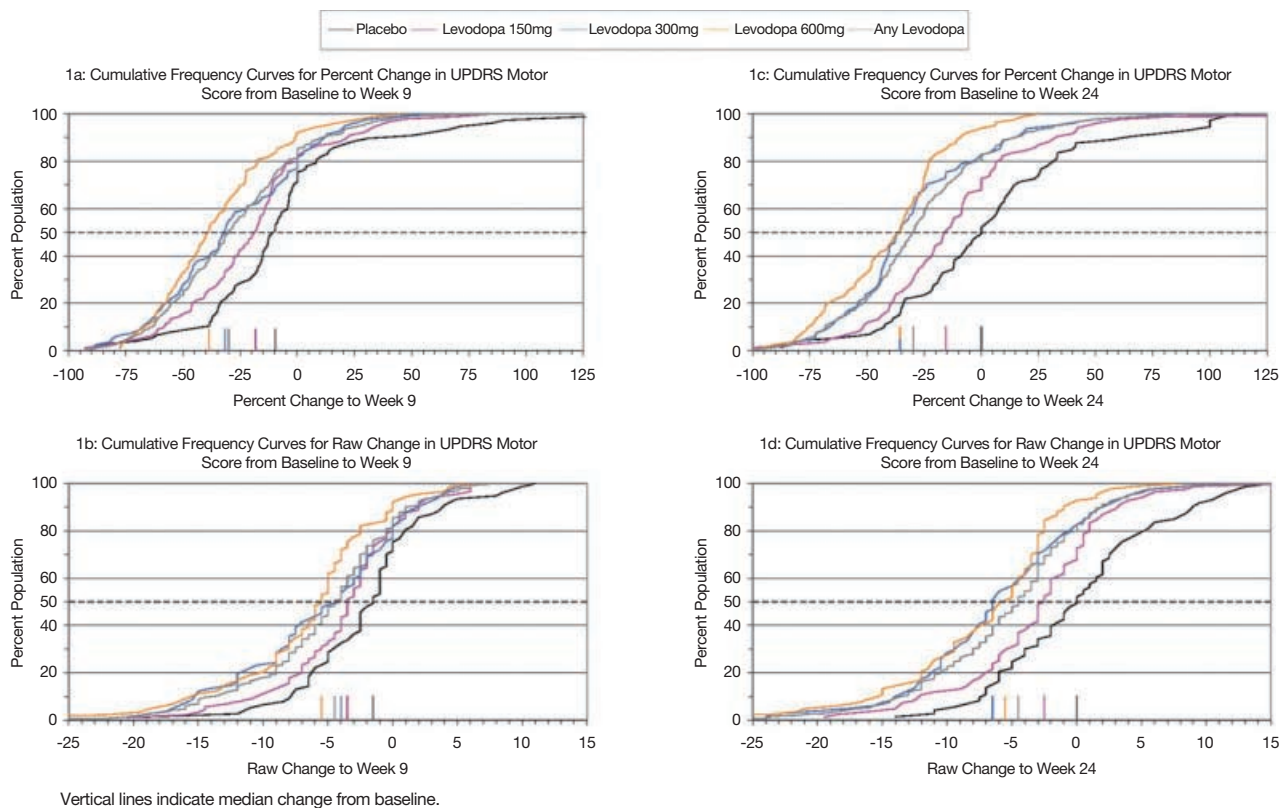


Figure 1 ベースライン時から 9 週時および 24 週時までの UPDRS Part III (運動能力) スコアの変化率 (%) および素スコア変化量の累積頻度曲線

17.8 (8.6) であった。UPDRS Part III (運動能力) スコアのベースライン時から 9 週時および 24 週時までの変化率 (%) と素スコア変化量の平均値, 中央値, 範囲を Table 1 に示す。プラセボに比べ, L-ドパ投与では UPDRS Part III (運動能力) 平均スコアは用量依存的に有意に改善した。全 L-ドパ投与群の UPDRS Part III (運動能力) スコアは, 9 週時ではプラセボ群の 5.8 (40.7) % の改善に対して 27.4 (30.6) % の改善であり ($p < 0.001$), 24 週時ではプラセボ群の 4.0 (43.4) % の悪化に対して 26.2 (36.4) % の改善であった ($p < 0.001$)。9 週時と 24 週時の平均反応率 (%) を比較すると, プラセボ群では有意な悪化が観察されたが ($p = 0.001$), L-ドパ群では有意な変化は認められなかった ($p = 0.15$)。全 L-ドパ投与被験者のベースライン時から 9 週時の UPDRS Part III (運動能力) スコアの変化の範囲は 92.9% の改善 ~ 85.7% の悪化, ベースライン時から 24 週時では 100.0% の改善 ~ 242.9% の悪化であった。一方, プラセボ投与被験者のベースライン時から 9 週時の UPDRS Part III (運動能力) スコアの変化の範囲は 86.7% の改善 ~ 160.0% の悪化, ベースライン時から 24 週時では 87.5% の改善 ~ 112.5% の悪化であった。

UPDRS Part III (運動能力) スコアのベースライン時から 9 週時および 24 週時までの変化率 (%) と変化の絶対値 (素スコア) の累積頻度反応曲線を Figure 1 に示す。これらの曲線は, その集団ではどれくらいの頻度でどの程度の反応が観察されたかを示している。全体として用量依存的なパターンが認められ, 高用量 L-ドパでは曲線は左方 (反応が大きい) に偏移し, 低用量 L-ドパおよびプラセボでは曲線は右方 (反応が小さい) に偏移した。L-ドパ任意用量 + β -CIT SPECT でドパミン欠乏陽性の被験者群, ならびに L-ドパ任意用量 + β -CIT SPECT でドパミン欠乏陽性 + 割り付けを知らされていない試験担当医師による試験終了時の評価で PD を有する確率が 90 ~ 100% の被験者群の頻度反応曲線は, 全 L-ドパ投与被験者の頻度反応曲線と基本的にオーバーラップしていた (データ未提示)。その他の累積頻度反応データは Supporting Information Table 1A-D に示す (オンライン版参照)。

L-ドパに対する臨床反応とプラセボに対する臨床反応とを識別するための, ROC 曲線に基づく UPDRS Part III (運動能力) スコア変化の最適カットオフ値を Table 2

Table 2 L-ドパ群のベースライン時から9週時および24週時までのUPDRS Part III (運動能力) スコア変化 [変化率 (%) および素スコア変化量] のROC曲線に基づく最適カットオフ値の感度, 特異度, 陽性適中率, 陰性適中率 (プラセボ群との比較)

	ROC curve cutoff*	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
Any levodopa					
Percent change to week 9	-17.7	0.65	0.68	0.87	0.36
Percent change to week 24	-12.9	0.72	0.67	0.88	0.41
Raw change to week 9	-3.0	0.64	0.64	0.86	0.35
Raw change to week 24	-2.5	0.69	0.66	0.87	0.39
Levodopa 150 mg					
Percent change to week 9	-16.1	0.57	0.64	0.65	0.56
Percent change to week 24	-7.3	0.64	0.59	0.64	0.59
Raw change to week 9	-2.0	0.69	0.52	0.63	0.59
Raw change to week 24	-2.0	0.60	0.60	0.63	0.56
Levodopa 300 mg					
Percent change to week 9	-22.0	0.61	0.71	0.69	0.63
Percent change to week 24	-23.8	0.70	0.77	0.77	0.70
Raw change to week 9	-3.0	0.60	0.64	0.64	0.60
Raw change to week 24	-2.5	0.72	0.66	0.70	0.68
Levodopa 600 mg					
Percent change to week 9	-22.2	0.76	0.71	0.75	0.72
Percent change to week 24	-22.7	0.80	0.77	0.80	0.78
Raw change to week 9	-3.5	0.75	0.66	0.72	0.70
Raw change to week 24	-2.5	0.84	0.66	0.74	0.79
Levodopa 300 and 600 mg					
Percent change to week 9	-22.0	0.69	0.71	0.84	0.51
Percent change to week 24	-22.7	0.75	0.77	0.88	0.58
Raw change to week 9	-3.0	0.69	0.64	0.81	0.48
Raw change to week 24	-2.5	0.78	0.66	0.84	0.57

ROC曲線のカットオフ値は, $[(1 - \text{感度})^2 + (1 - \text{特異度})^2]$ の平方根の最小値として算出された (0,1) に最も近いROC曲線上の点と定義した。

* 負の数値は改善を示す。感度は, 改善 \geq ROC カットオフ値となったL-ドパ投与被験者の割合である。特異度は, 改善 $<$ ROC カットオフ値となったプラセボ投与被験者の割合である。改善 \geq ROC カットオフ値となったプラセボ投与被験者の割合は $1 -$ 特異度に等しい。陽性適中率は, 改善 \geq ROC カットオフ値を示すL-ドパ群被験者の尤度である。陰性適中率は, 改善 $<$ ROC カットオフ値を示すプラセボ群被験者の尤度である。

に示し, 反応頻度分布および正規曲線との関連を Figure 2 に示した。L-ドパ任意用量投与では, 9週時の最適カットオフ値はUPDRS Part III (運動能力) スコアの17.7%の改善で, それによる陽性適中率は87%であった。24週時の最適カットオフ値は12.9%の改善で, それによる陽性適中率は88%であった。L-ドパ300 mg/日 (通常の初期維持用量) 投与では, 9週時の最適カットオフ値はUPDRS Part III (運動能力) スコアの22.0%の改善で, それによる陽性適中率は69%であり, 24週時では23.8%の改善で, 陽性適中率は77%であった。

さらなる解析で, L-ドパ600 mg/日群で最終的にジスキネジアを発現した被験者 (15例) と発現しなかった被験者 (74例) とを比較すると, 9週時のUPDRS Part III (運動能力) スコアの平均変化率 (%) は42.8 (23.7) % の改善対33.6 (26.8) % の改善であった ($p = 0.22$)。UPDRS Part III (運動能力) スコアの変化の絶対値を用い

た同様の比較では, 9.5 (7.0) の改善対5.9 (6.0) の改善であった ($p = 0.04$)。これは, 最終的にジスキネジアを発現した被験者では, 発現しなかった被験者よりも初期の改善が大きい傾向にあることを示唆している。

β -CIT SPECTを施行した被験者142例のうち, 21例ではベースライン時のスキャンでドパミン欠乏の確認が得られなかった (年齢から予測される被殻取り込みの $> 75\%$)。ベースライン時のスキャンでドパミン欠乏の確認が得られなかったL-ドパ投与被験者 (18例) のベースライン時のUPDRS Part III (運動能力) 平均スコアは10.7 (5.4) であった。これは, ドパミン欠乏のL-ドパ投与被験者 [18.9 (8.4), $p < 0.001$, 93例] およびドパミン欠乏のプラセボ投与被験者 [18.1 (8.4), $p = 0.002$, 26例] のベースライン時のUPDRS Part III (運動能力) スコアよりも有意に低かった。ベースライン時のスキャンでドパミン欠乏の確認が得られなかったL-ドパ投与被験者の9

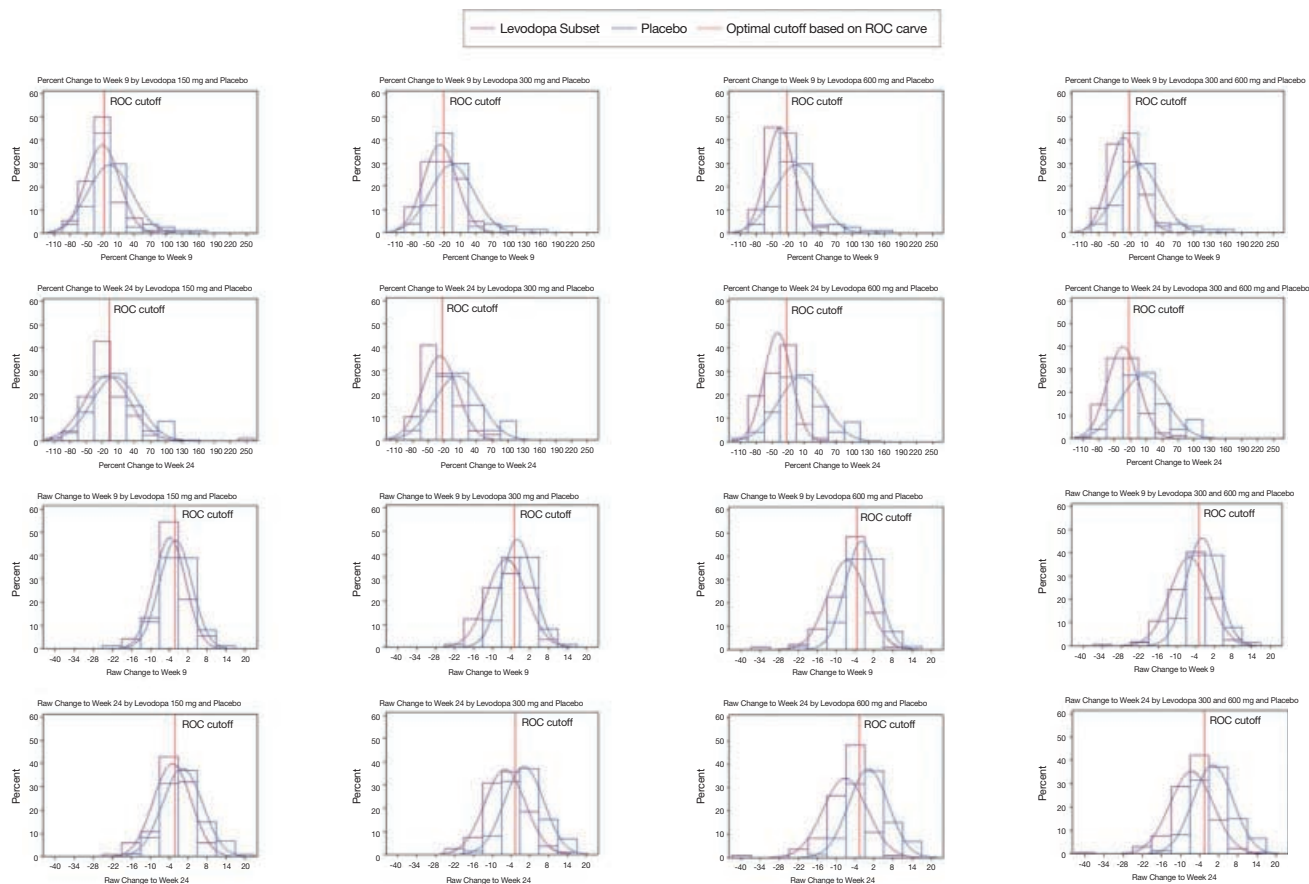


Figure 2 L-ドパ投与群とプラセボ群におけるベースライン時から9週時および24週時までのUPDRS Part III (運動能力) スコアの変化率 (%) と素スコア変化量の頻度分布および正規曲線

週時のUPDRS Part III (運動能力) 平均スコアの改善度は3.0 (2.6) で、ドパミン欠乏のL-ドパ投与被験者が示した反応 [4.5 (6.4), $p = 0.10$] よりも低く、ドパミン欠乏のプラセボ投与被験者との間に有意差は認められなかった [2.3 (4.2), $p = 0.51$]。同様に、ベースライン時のスキャンでドパミン欠乏の確証が得られなかったL-ドパ投与被験者の24週時のUPDRS Part III (運動能力) 平均スコアの改善度は2.0 (2.8) で、ドパミン欠乏のL-ドパ投与被験者が示した反応よりも有意に低く [4.6 (6.7), $p = 0.01$]、ドパミン欠乏のプラセボ投与被験者との間に有意差は認められなかった [0.8 (6.0), $p = 0.43$]。

臨床特性とL-ドパに対する運動反応の程度との関連性を、単変量・多変量解析で検討した結果をTable 3とSupporting Information Table 2に示す(オンライン版参照)。単変量解析でベースライン時から9週時までの反応の程度 (%) と最も強く関連していたのは ($p \leq 0.005$)、性別 (男性)、ベースライン時のUPDRS Part III (運動能力) 姿勢不安定性スコア、ベースライン時のUPDRS Part III (運

動能力) 歩行障害/姿勢不安定性スコアであり、ベースライン時から24週時までの反応の程度 (%) では、ベースライン時のUPDRS Part III (運動能力) スコア、ベースライン時のUPDRS Part III (運動能力) 算動スコア、ベースライン時から9週時までのUPDRS Part III (運動能力) 総合スコアの変化であった。多変量解析でベースライン時から9週時までの反応の程度 (%) と名目上有意な関連を示したのは ($p < 0.05$)、性別 (男性)、ベースライン時のUPDRS Part III (運動能力) 姿勢不安定性スコアであった。一方、ベースライン時から24週時までの反応の程度 (%) と有意に関連する臨床特性は観察されなかった。

考 察

L-ドパ投与被験者とプラセボ投与被験者の臨床反応には広範囲にわたる有意なオーバーラップが認められた。大部分の臨床試験では平均スコアと平均変化にのみ着目しているため、このような知見は一般には知られていな

Table 3 全L-ドパ投与被験者のベースライン時から9週時および24週時までのUPDRS Part III (運動能力) スコアの変化率 (%) と素スコア変化量との独立した相関性

	Percent change to week 9 (n = 260)	Percent change to week 24 (n = 246)	Raw change to week 9 (n = 258)	Raw change to week 24 (n = 246)
	Beta (SE)	Beta (SE)	Beta (SE)	Beta (SE)
Age	--	--	-0.002 (0.03)	-0.01 (0.04)
Male gender	14.3 (4.5)**	5.9 (5.1)	1.8 (0.8)*	1.4 (0.9)
Baseline weight (kg)	-0.1 (0.1)	0.01 (0.1)	-0.004 (0.02)	-0.0004 (0.02)
Baseline motor UPDRS	0.2 (0.5)	-0.01 (0.6)	0.1 (0.2)	-0.1 (0.2)
Baseline Hoehn-Yahr stage	--	--	0.3 (0.6)	0.8 (0.7)
Baseline UPDRS rest tremor score (item 20)	--	-2.7 (1.7)	-0.6 (0.3)	-0.4 (0.4)
Baseline UPDRS rigidity score (item 22)	--	--	-0.3 (0.3)	-0.2 (0.3)
Baseline UPDRS bradykinesia score (items 23-26 + 31)	-0.8 (0.9)	-0.8 (1.1)	-0.5 (0.2)*	-0.4 (0.3)
Baseline UPDRS postural instability score (item 30)	-8.1 (4.1)*	-5.6 (4.5)	--	--
Baseline UPDRS gait disorder/postural instability score (items 29 + 30)	--	--	-2.0 (0.5)***	-1.2 (0.6)

変数を複数のモデルに同時に含め、線形回帰で求めた補正後の相関。

割り付けを知らされていない試験担当医師が朝の試験薬投与後に評価したUPDRS Part III (運動能力) スコア。

UPDRS Part III (運動能力) スコアが低いほど運動能力が良好であることを示す [UPDRS Part III (運動能力) サブスコアの統計学的に有意な負のパラメータは、ベースライン時の運動能力が不良であった被験者で大きな改善が認められたことを示す]。

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

-- その特定モデルに含められなかった変数を示す。

い。

L-ドパに対する確実な (robust) 反応はしばしばPDの診断的特徴と考えられているが³, 今回の試験の結果, 早期PD患者の大部分で確実な反応は認められないことが明らかになった。24週時にはL-ドパ投与被験者の17.0%がベースライン時よりも悪化しており, これにはL-ドパ600 mg/日投与被験者の6.1%とL-ドパ300 mg/日投与被験者の17.3%が含まれる。さらに, 24週時にはL-ドパ投与被験者の26.3%はベースライン時に比べ改善が10%以下であり, これにはL-ドパ600 mg/日投与被験者の11.0%とL-ドパ300 mg/日投与被験者の23.5%が含まれる。仮説としては, これらの被験者の一部はPDに罹患していなかった可能性も考えられるが³, 実際にSPECTスキャンでドパミン欠乏が認められ試験終了時にPDと臨床診断された被験者群を検討しても, 24週時にはL-ドパ投与被験者の15.7%がベースライン時よりも悪化し, 27.1%は10%以下の改善であった。

これらの結果は他の多くの研究結果とも矛盾しない。初期の試験で, Yahrら⁶は1日用量で約2,000 mg相当のL-ドパをデカルボキシラーゼ阻害薬とともに投与したPD患者において, 患者の18.3%は4~8週時の改善が20%未満であり, 7.4%は4~12ヵ月時の改善が20%未満であったと報告している。Leesら⁷は, PDと臨床診断された未治療患者44例にL-ドパを (カルビドパとともに)

最大で500 mg/日で投与したところ, 患者の18.2%は3ヵ月時の改善が25%未満であったと報告している。Hughesら²は剖検で証明されたPD症例100例を対象とした臨床・病理学的試験で, 症例の6.3%は初期L-ドパ反応の評価が「無効~不良」であったと報告している。これらの症例の大部分は数ヵ月の臨床試験の間, 少なくとも1,000 mg/日の用量のL-ドパがデカルボキシラーゼ阻害薬とともに投与されていた。Markら⁴は, カルビドパ/L-ドパ (75/750 mg/日, 100/1,000 mg/日) に反応を示さなかった剖検確認PD症例2例について報告し, L-ドパへの無反応性を根拠にLewy小体型PDを除外することはできないと強調している。

また本試験では, 相当数のプラセボ投与被験者でかなりの臨床効果が認められた。24週時にはプラセボ投与被験者の21.9%で30%以上の改善が認められた。この知見も他の研究結果とは矛盾しない。例えば, カルビドパ/L-ドパの補助薬剤としてのペルゴリドを検討した6ヵ月間の二重盲検試験では, プラセボ群で平均23%の改善が観察された ($p < 0.05$, ベースライン時との比較)⁸。最近では, Goetzら⁹が11件のPD臨床試験を評価した結果, 全体的なプラセボ反応率は16% (範囲:0~55%)であったと報告している。ベースライン時のUPDRS Part III (運動能力) スコアの高い患者や, 進行期PD被験者を対象とした試験, 外科的介入を行った試験, プラセボ割り付

け確率が高い試験では、陽性プラセボ反応のオッズが高かった。ELLDOPA 試験で観察されたプラセボ反応率は9%であった。

今回の試験では、治療の割り付け（L-ドパ対プラセボ）を予測するための臨床反応の最適カットオフ値を、ROC 曲線を用いて計算した。これらの解析において、感度は「改善 \geq ROC カットオフ値を示したL-ドパ投与被験者の割合」と定義し、特異度は「改善 $<$ ROC カットオフ値を示したプラセボ投与被験者の割合」と定義した。陽性適中率は「改善 \geq ROC カットオフ値を示すL-ドパ群被験者の尤度」で、陰性適中率は「改善 $<$ ROC カットオフ値を示すプラセボ群被験者の尤度」である。L-ドパ300 mg/日群と600 mg/日群の2つを1群として検討すると、9週時のUPDRS Part III（運動能力）スコアの改善が22.0%以上であれば、感度は69%、特異度は71%で、L-ドパ投与に関する陽性適中率は84%であった。したがって、9週時に22.0%以上の改善を示した被験者がL-ドパ群に属する尤度は84%となる。24週時でもL-ドパ300 mg/日群および600 mg/日群の2つを1群として検討すると、UPDRS Part III（運動能力）スコアの改善が22.7%以上であれば、感度は75%、特異度は77%で、L-ドパ投与の陽性適中率は88%であった。したがって、24週時の時点で22.7%以上の改善を示した被験者がL-ドパ群に属する尤度は88%となる。このようなカットオフ算出値は、臨床医がそれ以上の値ならば「プラセボ反応」ではなく「L-ドパ反応」である可能性が高いと判断できる反応の程度の指標となるであろう。我々の知る限り、この種の解析はこれまでに報告されていない。実地臨床で反応がカットオフ値を下回った場合、誤診、コンプライアンス不良、あるいはその患者にとって不適切な用量であった可能性が考えられる。ただし、反応がカットオフ値を下回ってもPDの診断は除外されず、より高用量のL-ドパを投与すれば必ず反応するわけでもない。

ベースライン特性とL-ドパに対する臨床反応との関連性についても評価した。多変量解析において、ベースライン時から9週時までの反応の程度（%）と有意に関連していたのは、性別（男性）、ベースライン時のUPDRS Part III（運動能力）姿勢不安定性スコアであった。これらの観察結果を説明するのは容易ではなく、本試験では非常に多くの潜在的関連性を検討したために誤った解析結果が生じた可能性もある。男性という性別と良好な初期臨床反応との関連性は、男女間の体重差では説明できず、

また単純に姿勢不安定性スコア不良をUPDRS Part III（運動能力）総合スコア不良のマーカーとみなすこともできない。姿勢不安定性スコアが、UPDRS Part III（運動能力）総合スコアもしくは解析したUPDRS Part III（運動能力）サブスケールの他のコンポーネントでは捉えられない機序でL-ドパ反応性PD徴候の総合的重症度を反映している可能性もあるが、この仮説はほとんど想像の域を出ない。

L-ドパに対する反応の性差について、他の研究で得られる情報はほとんどない。ある試験¹⁰はPDの男性患者と閉経後女性患者を対象とし、カルビドパ/L-ドパ25/100 mgの単一用量についてL-ドパの薬物動態を評価している。体重補正後の血漿濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve; AUC）で評価したL-ドパの生体利用率は女性のほうが高かった。しかし、UPDRS スコアや計時運動課題（timed motor task）成績の変化を比較しても臨床反応に性差は認められなかった。これに対して、視床下部深部脳刺激（deep brain stimulation; DBS）を受けた進行期PD患者の試験では、寡動でみられるL-ドパまたはDBSへの反応性は男性に比べて女性の方が弱かった¹¹。PDの治療的介入に対する反応の性差を確認・理解するためにはさらなる試験が必要である。本試験では、ベースライン特性とベースライン時から24週時までの反応の程度（%）との間に有意な関連は認められなかった。今回の解析結果を総合的にみると、早期PD患者において投与開始後6ヵ月以内のL-ドパへの反応の程度を予測する上で、ベースライン時の臨床的特徴はあまり参考にはならないことが示唆される。

ELLDOPA 試験では、被験者361例中142例で β -CIT SPECTが施行され、このうち21例（14.8%）はスキャンでドパミン欠乏の確証が得られなかった。予想されたとおり、 β -CIT SPECTでドパミン欠乏の確証が得られなかった被験者は、 β -CIT SPECTでドパミン欠乏の確証が得られたL-ドパ投与被験者よりもベースライン時のUPDRS Part III（運動能力）スコアが有意に低く、L-ドパ投与への反応による改善度も小さかった。ELLDOPA 試験の対象被験者全員が β -CIT SPECTを受けたわけではないため、今回の解析には他にもドパミン欠乏のない患者が含まれていた可能性がある。しかし、スキャンでドパミン欠乏の確証が得られなかった被験者を解析から除外しても、結果が目に見えて変化することはなかった。実地臨床では治療開始前にSPECTでドパミンを測定す

るのは稀であることから、今回の解析は、この点に関しては現在の実地臨床における観察所見を反映していると考えられる。

今回の試験には重要ないくつかの限界がある。限界の1つは、今回の試験集団が「登録後9ヵ月以内でのPD症状の治療の必要性が低いこと」という適格基準を満たす早期PD患者であったことである。この点から、これらの患者集団は実地診療でL-ドパ療法を開始される患者集団と同等なのか、という問題が提起される。Parkinson Study Groupの「ドパミン補充療法が必要であるが、まだ他のドパミン補充薬を投与されていない早期PD」患者を対象とした最近のrotigotine試験では、ベースライン時のUPDRS Part III(運動能力)スコアは19以下であったのに対して¹²、今回の試験ではベースライン時のUPDRS Part III(運動能力)スコアは18以下で、被験者をベースライン時とエンドポイント時とにのみ評価した「主採点者(primary rater)」による評価のスコアは19であった⁵。ベースライン時のUPDRSスコアは、記述上の適格基準(narrative eligibility criteria)よりも正確に試験集団を反映すると考えられ、これらの観察結果から、ELLDOPA試験集団は、同じ試験グループがドパミン補充療法の開始が必要と判断した試験集団と大差のないことが示唆される。また、PDでは早期治療開始を推奨する見解があり¹³、L-ドパは依然として治療開始時の重要な選択肢の1つである¹⁴。しかしながら、さらに病期が進行した患者を対象に同様の解析を行えば、異なる結果となる可能性は除外できない。本試験のもう1つの限界として、今回観察された反応の程度や分布が、L-ドパが非盲検状態で投与される実地臨床でも同じように認められるという確証はない。

本試験の結果、早期PD患者のL-ドパおよびプラセボに対する臨床反応には、広範囲かつ有意なオーバーラップが存在することが示された。本結果から、疾患経過の早期においてL-ドパへの反応が弱かったり認められなかったとしても、PDの診断は除外できないことが示唆される。今回の二重盲検試験において、L-ドパ300 mg/日投与とプラセボ投与とを識別するための9週時の最適カットオフ値はUPDRS Part III(運動能力)スコアの

22.0%の改善であった。

資金に関する開示

Dr. Hauserは、2008年8月から2009年8月の期間に、顧問の職務、助言または講演に対して以下の製薬会社から謝礼金を受領した。Allergan Neuroscience, Boehringer Ingelheim, Embryon, Genzyme, GlaxoSmithKline, Impax, Ipsen Pharmaceuticals (旧 Vernalis), Kyowa Pharmaceutical, Merck, Novartis, Quintiles, Santhera, Schering Plough, Solvay, Teva Neuroscience。

著者の役割

Robert A. Hauser: 構想とデザイン, データの解釈, 共著者からのデータに基づく初稿および改訂稿の執筆。Peggy Auinger: デザイン, 統計解析, データの解釈, 原稿の批判的改訂。David Oakes: デザイン, データの解釈, 原稿の批判的改訂。

REFERENCES

- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
- Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:140-148.
- Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Hughes A, et al. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:434-440.
- Mark MH, Sage JI, Dickson DW, et al. Levodopa-nonresponsive Lewy body parkinsonism: clinicopathologic study of two cases. *Neurology* 1992;42:1323-1327.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-2508.
- Yahr MD, Duvoisin RC, Scheer MJ, et al. Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol* 1969;21:343-354.
- Lees AJ, Stern GM. Sustained low-dose levodopa therapy in Parkinson's disease: a 3-year follow-up. *Adv Neurol* 1983;37:9-15.
- Diamond SG, Markham CH, Treciokas LJ. Double-blind trial of pergolide for Parkinson's disease. *Neurology* 1985;35:291-295.
- Goetz CG, Wu J, McDermott MP, et al. Placebo response in Parkinson's disease: comparisons among 11 trials covering medical and surgical interventions. *Mov Disord* 2008;23:690-699.
- Kompoliti K, Adler CH, Raman R, et al. Gender and pramipexole effects on levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Neurology* 2002;58:1418-1422.
- Accolla E, Caputo E, Cogliamian F, et al. Gender differences in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Mov Disord* 2007;22:1150-1156.
- Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003;60:1721-1728.
- Schapira AH, Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol* 2006;59:559-562.
- Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2002;58:11-17.

Abstract

パーキンソン病におけるレストレスレッグス（むずむず脚）症候群

Restless Legs Syndrome in Parkinson's Disease

* **Cecilia M. Peralta, MD, Birgit Frauscher, MD, Klaus Seppi, MD, Elisabeth Wolf, MD, Gregor K. Wenning, PhD, Birgit Högl, MD, and Werner Poewe, MD

*Department of Neurology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

**Department of Neurology, Parkinson's Disease and Movement Disorders Clinic, University Hospital Cemic, Buenos Aires, Argentina

本試験の目的は、孤発性パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者 113 例のコホートを対象として、基本的な診断基準に従ってレストレスレッグス（むずむず脚）症候群 (restless legs syndrome; RLS) の有病率を調査すること、ならびに RLS が PD の臨床像（特に motor fluctuation）と関連する可能性を検討することである。RLS の基本的な診断基準を満たしたのは 28 例 (24%) であった。これらの患者は、RLS に関して陰性スコアを示した PD 患者よりも年齢が低く (63.1 ± 8.6 対 68.8 ± 9.0 歳, $p = 0.004$), PD の発症が早く (54.1

± 9.5 対 59.2 ± 10.3 歳, $p = 0.018$), 投与されたレボドパ換算用量が低かった (578.4 ± 382.2 対 779.1 ± 459.6 mg/日, $p = 0.04$)。患者 23 例 (82%) は PD 発症後に RLS 症状を発現していた (平均期間 4.5 ± 3.7 年)。RLS に関して陽性スコアを示した患者の多く (17 例, 61%) は、脚を動かしたいという衝動と不快な感覚は wearing off 現象と関連していると報告しており、motor fluctuation を有する PD 患者では、RLS と類似するが発生機序の異なる症状を呈する可能性がある。

Movement Disorders, Vol. 24, No. 14, 2009, pp. 2076–2080

Key Word レストレスレッグス（むずむず脚）症候群，パーキンソン病，類似，motor fluctuation，有病率

Table 1 RLS に関して陽性スコアを示した PD 患者群と RLS に関して陰性スコアを示した PD 患者群の人口統計学的・臨床的特徴と薬物療法の比較

Variables	RLS positive (n = 28, 24%)	RLS negative (n = 85, 76%)	P
Demographics			
Age (yr)	63.1 ± 8.6	68.8 ± 9.0	0.004
Gender (m/f), n	22/6	60/25	0.41
Clinical characteristics			
Age at onset of PD	54.1 ± 9.5	59.2 ± 10.3	0.018
Age at onset of RLS	58.2 ± 10.4	n.a	n.a
PD duration (yr)	9.0 ± 5.8	9.5 ± 5.6	0.64
H&Y stage	2.3 ± 0.8	2.8 ± 0.9	0.052
UPDRS III	25.3 ± 11.9	30.2 ± 12.1	0.07
Motor fluctuations, n (%)	20 (71.4%)	55 (64.7%)	0.51
Wearing-off, n (%)	18 (65%)	48 (57%)	0.47
On dyskinesia, n (%)	13 (47%)	35 (42%)	0.63
Off dystonia, n (%)	7 (25%)	39 (45.9%)	0.051
Depression, n (%)	15 (54%)	47 (55%)	0.87
Pain, n (%)	15 (54%)	34 (40%)	0.21
Dopaminergic treatment			
LD treatment, n (%)	22 (78%)	76 (89%)	0.14
DA treatment, n (%)	17 (60%)	56 (65%)	0.62
LD equivalent dose (mg)	578.4 ± 382.2	779.1 ± 459.6	0.04

Abstract

無感情 (apathy) はパーキンソン病患者の認知機能低下と認知症発症の前兆であるかもしれない

Apathy May Herald Cognitive Decline and Dementia in Parkinson's Disease

*. **Kathy Dujardin, PhD, Pascal Sockeel, PhD, Marie Deltiaux, MPsych, Alain Destée, MD, PhD, and Luc Defebvre, MD, PhD

*Université Lille Nord de France, France

**Neurology and Movement Disorders Unit, Faculty of Medicine and University Medical Center, Lille, France

無感情 (apathy) は、通常、意欲の低下と定義されている。これは別の疾患（特に抑うつと認知症）の一症状として、あるいは独立した症候群として出現しうる。パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) において apathy は一般的な所見であり、いくつかの試験では apathy と遂行機能障害のようなより重度の認知症状との関連性が報告されている。ただし、この関連性は十分に検討されていない。本試験（抑うつおよび認知症を伴わない PD 患者を対象とした試験）の目的は、認知機能低下および / または認知症の発症頻度が apathy のない患者群（非 apathy 群）よりも apathy のある患者群（apathy 群）で高いかどうかを検査することである。本試験には連続 40 例の PD 患者が参加した（apathy 群 20 例、非 apathy 群 20 例）。試験参加時点で認知症ま

たは抑うつのある者はいなかった。患者の認知機能は試験参加時と 18 カ月の追跡調査期間後の 2 回にわたり詳細に評価した。試験参加時に apathy のあった PD 患者は apathy のない PD 患者よりも全般的認知機能ならびに遂行機能のスコアが有意に低かった。中央値である 18 カ月後の時点での認知症への移行率は、apathy 群のほうが非 apathy 群よりも有意に高かった（それぞれ 8/20 例および 1/20 例）。認知症のない患者でも、認知能力の経時的低下（主に遂行機能障害、ただし記憶障害も含む）は apathy 群のほうが非 apathy 群よりも有意に大きかった。これらの成績から、認知症も抑うつもない PD 患者では、apathy がその後の認知症ならびに認知機能低下発現の予測因子である可能性が示唆される。

Movement Disorders, Vol. 24, No. 16, 2009, pp. 2391–2397

Key Word 認知症, 認知, 無感情 (apathy), 大脳基底核

Table 3 apathy のある PD 患者と apathy のない PD 患者の試験参加時と 18 ヶ月後の認知機能検査の平均 (SD) 成績

	Entry			Follow-up			G x T
	Apathetic PD patients	Nonapathetic PD patients		Apathetic PD patients	Nonapathetic PD patients		
Global efficiency							
Mattis dementia rating scale (out of 144)	134.2 (4.2)	137.5 (4.81)	130.85 (6.24)	138.15 (4.81)	$P < 0.03$ $\eta^2 = 0.12$	$P < 0.01$ $\eta^2 = 0.31$	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.26$
Memory							
Forward digit span	4.9 (0.79)	5.15 (1.35)	5 (1.12)	5.15 (1.38)	NS	NS	NS
Backward digit span	3.15 (0.87)	3.6 (1.27)	3.45 (0.89)	4.05 (1.43)	NS	NS	NS
Gröber & Buschke 16-item recall test							
Immediate recall (out of 16)	14.3 (1.62)	15.46 (0.88)	14.85 (1.04)	15.1 (1.41)	$P < 0.03$ $\eta^2 = 0.11$	NS	NS
Total free recall (out of 48)	25 (5.74)	29.55 (5.62)	21.0 (6.24)	29.3 (5.42)	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.14$	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.35$	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.27$
Total free + cued recall (out of 48)	45.65 (2.28)	46.13 (2.11)	43.6 (3.96)	46.39 (1.99)	NS	NS	NS
Attention and executive function							
Symbol Digit Modalities test (number of correct responses)	28.65 (10.23)	41.55 (9.59)	24.35 (11.13)	40.60 (10.29)	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.31$	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.38$	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.36$
Stroop word/color test							
Time to complete Phase 1 (s)	46 (9.31)	37.85 (10.71)	52.8 (13.26)	38.7 (10.04)	$P < 0.01$ $\eta^2 = 0.15$	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.27$	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.25$
Time to complete Phase 2 (sec)	85.86 (17.55)	67.65 (17.28)	106.85 (32.74)	64.95 (14.89)	NS	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.24$	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.16$
Errors in Phase 2	3.8 (3.05)	2.35 (2.41)	6.4 (5.93)	2.4 (1.82)	NS	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.18$	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.11$
Letter/number sequencing							
Time to complete phase A (s)	9.72 (3.51)	8.37 (2.24)	11.97 (5.1)	8.52 (2.14)	NS	$P < 0.008$ $\eta^2 = 0.17$	$P < 0.005$ $\eta^2 = 0.10$
Time to complete phase B (s)	39.05 (17.33)	33.5 (13.99)	59 (37.58)	34.65 (13.88)	NS	$P < 0.01$ $\eta^2 = 0.16$	$P < 0.007$ $\eta^2 = 0.18$
Errors	0.4 (0.59)	0.4 (0.75)	1.05 (1.05)	0.2 (0.52)	NS	$P < 0.002$ $\eta^2 = 0.22$	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.11$
Word generation task (60 sec)							
Letter "P"	10.65 (4.6)	13.2 (4.25)	8.35 (3.91)	13.65 (3.1)	NS	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.37$	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.24$
Animals category	15.3 (3.73)	18.9 (5.27)	11.55 (4.38)	18.2 (4.69)	$P < 0.02$ $\eta^2 = 0.14$	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.36$	$P < 0.003$ $\eta^2 = 0.21$
Alternating "T"/"V"	6.85 (2.89)	10.6 (3.17)	5.4 (3.87)	9.7 (3.6)	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.29$	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.26$	$P < 0.001$ $\eta^2 = 0.33$

「群間 (between groups)」の列は、試験参加時および追跡調査時における apathy 群と非 apathy 群の差の統計学的有意性を示す。右端の 3 つの列は、「群 (group)」および「時間 (time)」の各因子の主効果ならびに「群 (group)」×「時間 (time)」相互作用 (G × T) の統計学的有意性を示す。差が統計学的に有意な場合には、 η^2 統計量を用いてサイズ効果 (size effect) を推定した。

Abstract

遺伝性パーキンソニズム：パーキンソン病の類似疾患 —「PARK」遺伝子やその他のパーキンソニズム原因遺伝子に関する臨床医向けアルゴリズム

Hereditary Parkinsonism: Parkinson Disease Look-Alikes—An Algorithm for Clinicians to “PARK” Genes and Beyond

*,**Christine Klein, MD, Susanne A. Schneider, MD, PhD, and Anthony E. Lang, MD, FRCPC

*Department of Neurology, University of Lübeck, Lübeck, Germany

**Department of Neurology, Morton and Gloria Shulman Movement Disorders Center, Toronto Western Hospital, Toronto, Canada

この10年間、パーキンソニズムの原因遺伝子は数多く同定されてきた。その結果、パーキンソニズムの家族歴のある患者に直面したとき、臨床医が考慮しなければならない鑑別診断の範囲は増大している。PARKの頭字語で呼ばれる既知の単一遺伝子による病型は詳しく検討されてきているが、同様にパーキンソニズム徴候を示すか、孤発性パーキンソン病と臨床的に酷似する場合さえある他の遺伝性の病態はあまり注目されてこなかった。本総説では、概して若年発症のパーキンソニズム患者にみられる次の3つの異なるシナリオに焦点を当てた。Group I:「PARK」遺伝子の1つに変異がある患者で非定型的な所見がみられる場合、Group II:「PARK以外の」遺伝子(DYTまたはSCA遺伝子)あるいはさらに別の遺伝子の変異により生じる古典的パーキンソニズムで、

パーキンソニズムが既知の所見、随伴する所見、あるいは唯一の所見である場合、Group III:通常はパーキンソニズム以外の所見で特徴付けられる他の遺伝性疾患において非定型的パーキンソニズムがみられる場合。Group Iの患者にみられる非定型的所見の例として、より緩徐な臨床経過(PARK2, PARK6, PARK7)や認知症(PARK1/4, PARK14)がある。Group IIはDYTまたはSCAという頭字語で呼ばれる病態(例えばDYT5やSCA3)で、ヘテロ接合のGBA変異やミトコンドリア遺伝子変異の患者も含まれる。Group IIIには、FMR1, MAPT, GRN, ATP7B, PANK2, FBXO7, CHAC, FTL1, Huntingtin, JPH3の各遺伝子の変異と、さらに稀な多種多様の病態が含まれる。

Movement Disorders, Vol. 24, No. 14, 2009, pp. 2042–2058

Key Word パーキンソン, PARK, 遺伝学, ジストニア, 分類

Table 1 本稿で検討したパーキンソン病症状を呈する患者の遺伝学的確定診断の例(既発表事例の暫定リスト)

Condition	Gene involved	Clinical presentation	Reference
PARK1	SNCA	Parkinsonism associated with the G209A mutation	(21), MDJ
PARK9 / Kufor Rakeb disease	ATP13A2	Kufor Rakeb disease—levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy and dementia	(10), MDJ
PARK14	PLA2G6	Adult-onset dystonia-parkinsonism	(22), Annals of Neurology
DYT3	TAF1	X-linked dystonia-parkinsonism / Lubag disease; response to deep brain stimulation surgery	(23), MDJ
DYT5/DRD	Tyrosine hydroxylase	Tyrosine hydroxylase deficiency in infancy	(24), MDJ
DYT12	ATP1A3	Rapid-onset dystonia-parkinsonism in an Irish kindred	(25), MDJ
DYT12	ATP1A3	The first Asian case of rapid-onset dystonia parkinsonism	(25), MDJ
SCA2	Ataxin 2	“Apparently sporadic Parkinson’s disease”	(27), MDJ
SCA2	Ataxin 2	Dopa-responsive parkinsonism	(28), MDJ
SCA3	Ataxin 3	Parkinsonism in Machado-Joseph disease	(29), MDJ
SCA6	CACNA1A	Parkinsonism and reduced nigrostriatal function	(30), MDJ
NBIA 1 / PKAN	PANK2	Akinesia in two siblings compound, heterozygote with two missense mutations in the PANK2 gene	(31), MDJ
FXTAS / Fragile X HDL-2	FMR1	Fragile X Tremor Ataxia Syndrome	(32), MDJ
Aceruloplasminemia	JPH3	Clinical heterogeneity in a South African family	(33), MDJ
GM1 type 3 gangliosidosis	CP	Parkinsonism	(34), MDJ
PKU	GLB1	Dystonia-parkinsonism	(35), MDJ
		Phenylketonuria presenting as L-Dopa responsive parkinson syndrome	(36), MDJ

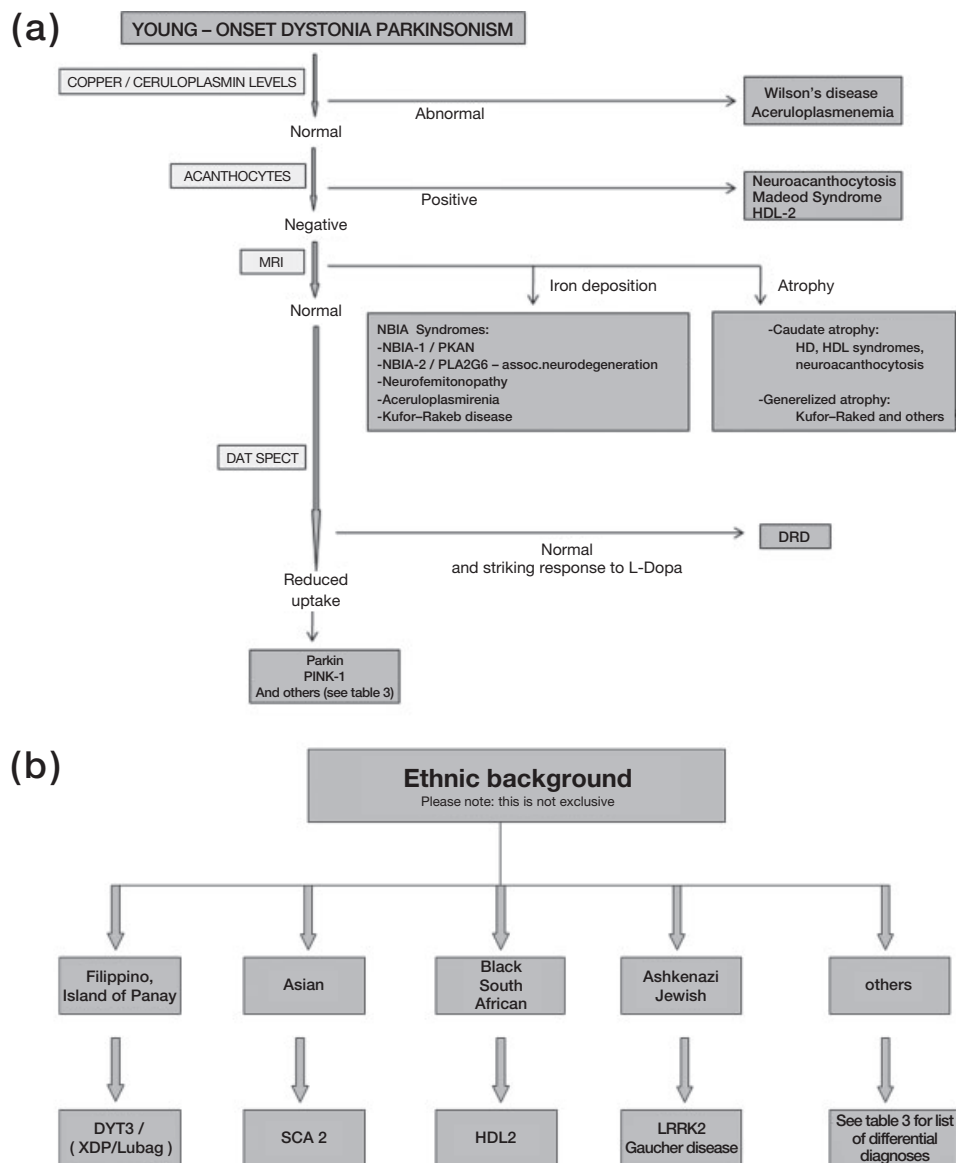


Figure 1 アルゴリズム：若年発症のジストニア・パーキンソニズム患者に直面したときの段階的診断手順案 (a) と民族的背景に基づく鑑別上の留意点 (b)

Abstract

パーキンソン病患者の脳脊髄液中タウ、リン酸化タウ、 β アミロイドと神経心理学的機能

Cerebrospinal Tau, Phospho-Tau, and Beta-Amyloid and Neuropsychological Functions in Parkinson's Disease

*Yaroslau Compta, MD, María J. Martí, MD, PhD, Naroa Ibarretxe-Bilbao, PhD, Carme Junqué, PhD, Francesc Valldeoriola, MD, PhD, Esteban Muñoz, MD, PhD, Mario Ezquerro, PhD, Jose Ríos, BSc, and Eduardo Tolosa, MD, FRCP

*Movement Disorders Unit, Neurology Service, Institut Clínic de Neurociències (ICN), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Hospital Clínic, Barcelona, Catalonia, Spain

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 関連認知症 (PD-related dementia; PDD) の発症には、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) 型の病理学的変化が何らかの役割を果たしている可能性がある。本試験の目的は、AD のバイオマーカーとして提唱されているタウ、リン酸化タウ、 β アミロイドの脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中濃度を測定し、PD 患者の認知機能との関連性を評価することである。PD 患者 40 例 [認知症のない PD (Parkinson's disease with no dementia; PDND) 患者 20 例, PDD 患者 20 例] と対照被験者 30 例の CSF 中のタウ、リン酸化タウ、 β アミロイドを特異的 ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) 法で分析した。すべての PD 患者と対照被験者 15 例には、前頭葉皮質下 (注意、流暢性) と新皮質 (記憶、呼称能力、視知覚) の機能に関

する神経心理学的検査も行った。CSF 中マーカー濃度を群間で比較するとともに、PDND 患者群, PDD 患者群, 全 PD 患者群の神経心理学検査成績と比較し、関連性を検討した。CSF 中タウおよびリン酸化タウ濃度は、PDND 患者群や対照群よりも PDD 患者群で高かった ($p < 0.05$)。CSF 中 β アミロイド濃度には幅があり、対照群で高く、PDND 患者群では中程度、PDD 患者群では低かった ($p < 0.001$)。すべての PD 患者群と PDD 患者群では、CSF 中タウおよびリン酸化タウ高値が記憶・呼称能力障害と関連していた。PDND 患者群では CSF 中 β アミロイド濃度が音声流暢度と関連していた。これらの成績から、PDD の背景にある AD 型の病理学的変化が皮質の認知機能障害と関連すること、また、音声流暢度が低い PDND 患者では CSF 中 β アミロイド低値が認知機能障害の早期マーカーとなることが示唆される。

Movement Disorders, Vol. 24, No. 15, 2009, pp. 2203–2210

Key Word パーキンソン病, 認知症, 脳脊髄液, タウ, β アミロイド, 神経心理学的機能

Table 2 各群の神経心理学的検査成績

		Controls (n = 15)	PDND (n = 20)	PDD (n = 20)	P-value
RAVLT	Learning	35.42 (9.95) [1]	28.55 (8.87) [9]	11.75 (6.99) ^{a,b} [20]	<0.001
	Evocation	6.92 (3.20) [1]	4.80 (2.65) [6]	0.30 (0.80) ^{a,b} [20]	<0.001
	Recognition	27.50 (1.57) [0]	25.47 (2.99) [3]	15.20 (9.16) ^{a,b} [13]	<0.001
BNT		13.50 (0.67) [0]	13.05 (0.95) [1]	10.26 (3.36) ^{a,b} [11]	<0.005
WMI		0.25 (0.45) [1]	0.55 (0.51) [11]	0.74 (0.45) ^a [16]	0.9
Phonetic fluency		10.67 (3.31) [1]	8.90 (4.70) [12]	3.90 (2.9) ^{a,b} [20]	<0.001
Semantic fluency		13.42 (3.26) [1]	11.25 (5.53) [10]	5.65 (3.83) ^{a,b} [18]	<0.001
VOSP object-section	1	19.25 (1.29)	19.20 (0.95)	16.74 (2.90) ^{a,b}	<0.001
	2	19.42 (1.08)	17.8 (2.18)	10.32 (5.49) ^{a,b}	<0.001
	3	19.25 (3.25)	16.65 (5.47)	9.79 (6.17) ^{a,b}	<0.001
	4	16.36 (2.87)	13.80 (4.24)	7.63 (5.07) ^{a,b}	<0.001
	5	11.18 (1.54) [1]	11.08 (3.78) [2]	11.04 (6.14) [19]	0.15
VOSP space-section	1	9.73 (0.91)	9.80 (0.62)	6.58 (3.32) ^{a,b}	<0.001
	2	20.00 (0.00)	19.6 (0.82)	10.95 (7.85) ^{a,b}	<0.001
	3	9.00 (1.41)	9.42 (4.13)	2.79 (3.22) ^{a,b}	<0.001
	4	9.18 (1.33) [0]	9.30 (2.34) [1]	3.95 (2.55) ^{a,b} [20]	<0.001

データは平均値 (SD) で表示。検査で異常が認められた被験者数は [] 内に示す (VOSP については各 VOSP セクションのサブスコアの最終行に示した)。p 値は Kruskal-Wallis 検定による。

^a $p < 0.05$, PDD 患者群 対 対照群 (Mann-Whitney 検定)

^b $p < 0.05$, PDD 患者群 対 PDND 患者群

RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test, BNT = Boston Naming Test, WMI = Working Memory Index, VOSP = Visual Object and Space Perception

Table 4 全 PD 患者群における CSF マーカーと神経心理学的検査成績 (Z スコア) の有意な相関

	Tau		Phospho-tau		Beta-amyloid	
	r	P	r	P	r	P
RAVLT	-0.61	0.0003 ^a	-0.57	0.001 ^a	0.23	0.15
Semantic fluency	-0.14	0.96	-0.19	0.80	0.61	0.002 ^a
VOSP-object	-0.43	0.04 ^a	-0.34	0.2	0.35	0.18
VOSP-space	-0.47	0.02 ^a	-0.43	0.04 ^a	0.39	0.10

r 値および p 値は Spearman 相関分析による。各神経心理学的検査スコアの Z スコアを用いた [RAVLT および VOSP サブスコア (視対象知覚セクションおよび空間知覚セクション) の各変数による複合 Z スコアを含む]。

^a 有意な相関。

RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test, VOSP = Visual Object and Space Perception

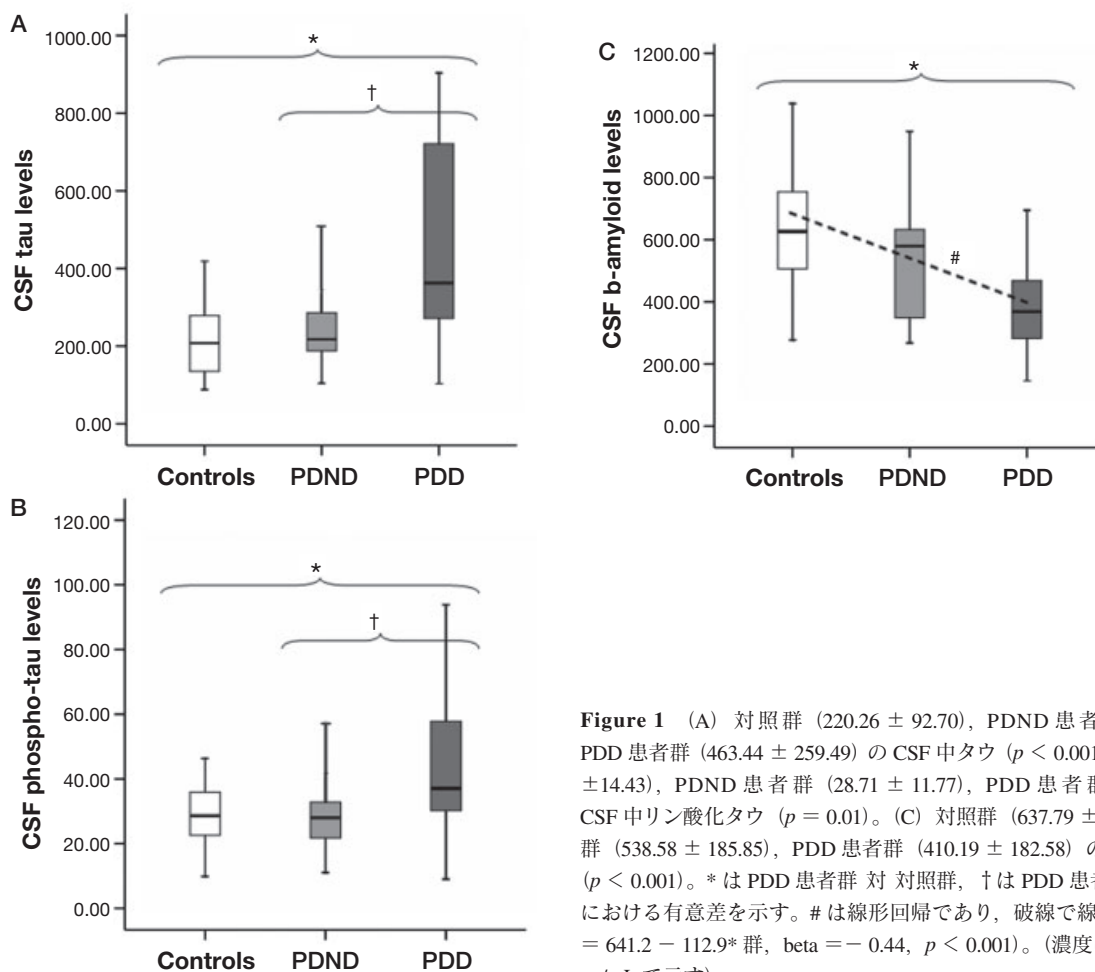


Figure 1 (A) 対照群 (220.26 ± 92.70), PDND 患者群 (246.82 ± 94.23), PDD 患者群 (463.44 ± 259.49) の CSF 中タウ ($p < 0.001$)。 (B) 対照群 (30.87 ± 14.43), PDND 患者群 (28.71 ± 11.77), PDD 患者群 (45.58 ± 24.70) の CSF 中リン酸化タウ ($p = 0.01$)。 (C) 対照群 (637.79 ± 205.68), PDND 患者群 (538.58 ± 185.85), PDD 患者群 (410.19 ± 182.58) の CSF 中βアミロイド ($p < 0.001$)。 * は PDD 患者群 対 対照群, † は PDD 患者群 対 PDND 患者群 における有意差を示す。 # は線形回帰であり, 破線で線形トレンドを示す ($y = 641.2 - 112.9 \times \text{群}$, $\text{beta} = -0.44$, $p < 0.001$)。 (濃度は平均値 ± SD および pg/mL で示す)

Abstract

特発性 REM 睡眠行動障害における中脳のエコー輝度上昇

Midbrain Hyperechogenicity in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder

*Heike Stockner, MD, Alex Iranzo, MD, Klaus Seppi, MD, Mónica Serradell, BSc, Viola Gschliesser, MD, Martin Sojer, MD, Francesc Valdeoriola, MD, José L. Molinuevo, MD, Birgit Frauscher, MD, Christof Schmidauer, MD, Joan Santamaria, MD, Birgit Högl, MD, Eduardo Tolosa, MD, and Werner Poewe, MD; for the SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) Group

*Department of Neurology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

最近の研究では、特発性 REM 睡眠行動障害 (idiopathic REM sleep behavior disorder; iRBD) 患者はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の発症リスクの高いことが報告されている。中脳のエコー輝度上昇は PD 患者によくみられる経頭蓋超音波検査 (transcranial sonography; TCS) 所見で、非パーキンソン病者の PD リスクマーカーとされている。本研究の目的は、TCS により iRBD 患者の中脳のエコー輝度を評価し、健常対照の所見と比較することである。iRBD 患者 55 例と年齢・性別を一致させた対照 165 例で TCS を実施した。iRBD 群では、中脳黒質 (substantia nigra; SN) 領域のエコー発生部位面積が対照群と比べて有意に増大し

ていた ($p < 0.001$)。SN にエコー輝度上昇が認められたのは、iRBD 患者では約 19 例 (37.3%) であったのに対し、対照では 16 例 (10.7%) であった ($p < 0.001$)。本研究は、大規模な iRBD コホートの中脳エコー輝度を、年齢と性別を一致させた健常者と比較した初めての症例対照研究である。PD のリスク増加が予測されるサブグループではエコー輝度上昇の頻度が高いという今回の成績は、PD のリスクマーカーとしてのエコー輝度上昇の潜在的役割を裏付けるものである。中脳のエコー輝度上昇を示した人が臨床的に定義された PD を発症するかどうかを立証するには、今回の iRBD コホートでのプロスペクティブな経過観察が必要である。

Movement Disorders, Vol. 24, No. 13, 2009, pp. 1906–1909

Key Word

特発性 RBD, 経頭蓋超音波検査, 黒質, エコー輝度上昇, パーキンソン病

Table 1 iRBD 患者と対照被験者の人口統計学的データ

	iRBD Patients	Controls
Patients (n)	55	165
Sufficient bone window (%)	92.7	90.3
Female (%)	14.5	14.5
Male (%)	85.5	85.5
Age (yr)		
Mean \pm SD	68.9 \pm 7.8	69 \pm 7.7
Age at onset (yr)		
Mean \pm SD	59.9 \pm 8.1	NA
Age at RBD diagnosis (yr)		
Mean \pm SD	65.6 \pm 7.7	NA
Disease duration (yr)		
Mean \pm SD	8.9 \pm 5.3	NA

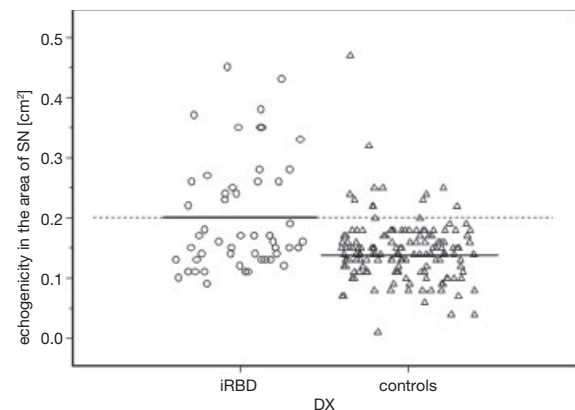


Figure 1 iRBD 群では対照群に比べ中脳エコー発生部位面積が有意に増大していた ($p < 0.001$) (実線: iRBD 患者と対照のエコー発生領域の平均サイズ, 破線: エコー輝度正常とエコー輝度上昇を区別するためにカットオフ値を $\geq 0.20 \text{ cm}^2$ に設定)。

Abstract

パーキンソン病におけるジスキネジアおよび運動症状の発現と伸展

Onset and Spread of Dyskinesias and Motor Symptoms in Parkinson's Disease

*Giovanni Fabbrini, MD, Giovanni Defazio, MD, Carlo Colosimo, MD, Antonio Suppa, MD, Maria Bloise, MD, and Alfredo Berardelli, MD

*Department of Neurological Sciences and Neuromed Institute, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

連続するパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 外来患者を対象に、レボドパ (L-ドパ) 誘発性ジスキネジア (levodopa induced dyskinesias; LID) の初発部位と、パーキンソン病運動症状の初発部位との関連性についてレトロスペクティブに検討した。PD の進行に伴う LID および運動症状の他の身体部位への伸展についても検討した。検討した PD 患者 307 例のうち、LID のある 99 例を本試験に登録した。これらの 99 例のうち、LID は 44 例では四肢から一側性に、26 例では四肢から両側性に、29 例では頭頸部領域から始まってい

たのに対し、運動症状は例外なく四肢から始まっていた。LID と運動症状が同じ身体領域で始まっていた患者は、対象患者の半数にも満たなかった。検討した患者 99 例のうち 69 例では、疾患経過中、LID が他の 1 カ所以上の身体領域に伸展していた。この LID の伸展がみられた患者群では、診察の結果、LID と運動症状の分布には有意な違いが認められた。これらの成績から、LID と運動症状の解剖学的な発現・伸展パターンはそれぞれ異なることが示唆される。

Movement Disorders, Vol. 24, No. 14, 2009, pp. 2091–2096

Key Word パーキンソン病, ジスキネジア, L-ドパ, 大脳基底核

Table 1 患者 99 例におけるパーキンソン病運動症状と L-ドパ誘発性ジスキネジア (LID) の初発部位の分布

Body region	Parkinsonian symptoms (No. of patients)	LID (No. of patients)
Right limb unilateral		
Upper limb	41	11
Lower limb	7	8
Both upper and lower limb	4	4
Left limb unilateral		
Upper limb	23	4
Lower limb	9	15
Both upper and lower limb	4	8
Limbs bilateral		
Both upper limbs	3	11
Both lower limbs	3	5
Both upper and lower limbs	5	4
Cranial only	0	29

運動症状および LID 初発部位の頻度分布に関して $p < 0.0001$ [Pearson の χ^2 検定 (2×10)].

Abstract

ドパミン受容体 D3 (DRD3) の遺伝子型およびアリル多型と本態性振戦のリスク

Dopamine Receptor D3 (DRD3) Genotype and Allelic Variants and Risk for Essential Tremor

*Elena García-Martín, MD, PhD, Carmen Martínez, MD, PhD, Hortensia Alonso-Navarro, MD, PhD, Julián Benito-León, MD, PhD, Inmaculada Puertas, MD, Lluisa Rubio, MD, Tomás López-Alburquerque, MD, PhD, José A. G. Agúndez, MD, PhD, and Félix Javier Jiménez-Jiménez, MD, PhD

*Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Biological Sciences, University of Extremadura, Badajoz, Spain

ドパミン受容体 D3 (DRD3) の遺伝子型およびアリル多型と、本態性振戦 (essential tremor; ET) 発症リスクとが関連する可能性を検討した。ET 患者 201 例と健常対照被験者 282 例の白血球 DNA で、アリル特異的ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 増幅および *MspI*-RFLP 解析を用いて DRD3 遺伝子型と DRD3 アリル多型の発生頻度を検討した。過去の研究のメタアナリシスも行った。DRD3Ser/Gly 遺伝子型とアリル多型 DRDGly の頻度は、ET 患者群のほうが対照群よりも有意に高かった (それぞれ $p < 0.017$ および < 0.005)。この結果は女性 [オッズ比 (odds ratio; OR) = 1.73, 95% CI: 1.15

~ 2.59, $p = 0.008$]、および本症を早期に発症した患者で特に顕著であった ($p = 0.014$)。DRD3Ser/Gly および DRD3Gly/Gly 遺伝子型、ならびにアリル多型 DRD3Gly の頻度は、音声振戦のある患者群では対照群よりも有意に高かったが、頭部・舌・下顎振戦の患者群では有意差はなかった。メタアナリシスによって異なる遺伝子型と ET リスクとの関連性が明らかになった (OR = 1.18, 95% CI: 1.01 ~ 1.38)。以上の結果から、白人のスペイン人では DRD3 遺伝子型と DRD3Gly アリル多型が ET のリスク、ET 発症時の年齢および音声振戦のリスクと関連することが示唆された。

Movement Disorders, Vol. 24, No. 13, 2009, pp. 1910–1915

Key Word

本態性振戦, ドパミン受容体 3 遺伝子, 遺伝学, リスク因子

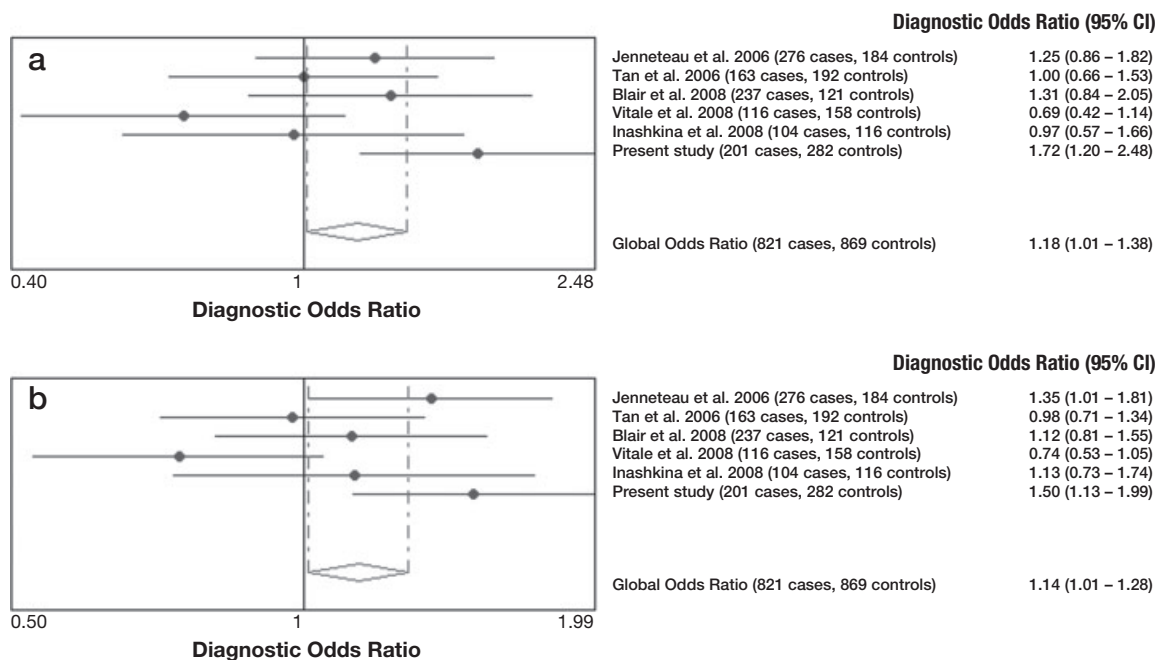


Figure 1 *DRD3* 遺伝子と本態性振戦との関連性に関する研究のメタアナリシスの結果（本研究も含む）。(a)：変異遺伝子型 *DRD3Ser/Gly* と *DRD3Gly/Gly* の OR，(b)：変異アレル多型 *DRD3Gly* の OR。いずれの研究も孤発性 ET 患者と振戦の家族歴のある被験者を含む。振戦の家族歴のある患者の割合は 2 つの研究では報告されなかったが³，Inashkina ら，Blair ら，Vitale らの研究，および本研究ではそれぞれ 50%，66%，100%，100%であった。Blair らの研究データには，ET 患者の無症状の近親者で構成されたサブグループ「家族対照群」は含まれていない。

Abstract

パーキンソン病患者の遂行機能に関連する脳ドパミン作動性調節

Brain Dopaminergic Modulation Associated with Executive Function in Parkinson's Disease

*, **, ***Karim Farid, MD, Igor Sibon, MD, PhD, Dominique Guehl, MD, PhD, Emmanuel Cuny, MD, PhD, Pierre Burbaud, MD, PhD, and Michèle Allard, MD, PhD

*CNRS-UMR 5231, Bordeaux, France

**CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

***Université Bordeaux 2, Bordeaux, France

徐々に進行する遂行機能（行動の計画を含む）障害はパーキンソン病（Parkinson's disease; PD）の合併症としてよく知られている。PD患者では動作の開始または行っている動作の中止が難しいが、これらの所見は、抑制過程の調節に関与することが知られている前頭葉前部の機能障害で説明できる。前頭前皮質は強力なドパミン作動性神経支配を受けることから、この認知障害に対するドパ療法の推定的効果に関心がもたれている。今回の試験は、レボドパ（L-ドパ）投与/非投与患者9例と背景を一致させた対照被験者を対象に、go/no-go課題中の神経活動に対するドパ療法の機能的影響を機

能的磁気共鳴画像（fMRI）で検討した。患者群と対照群のgo/no-go課題の成績は同じであったが、観察された脳活動パターンはドパミン状態によって異なった。「薬剤off」状態では、より広範な脳活動の分布（主に両側尾状核）が特徴的であった。L-ドパを投与しても脳活動は完全には正常化せず、帯状回皮質の活動パターンに変化がみられ、「薬剤off」状態では吻側部の、L-ドパ服用後では尾側部の活動がより顕著であった。以上の結果から、PD患者ではドパミンが遂行機能の調節にきわめて重要な役割を果たすとの見解が支持される。

Movement Disorders, Vol. 24, No. 13, 2009, pp. 1962–1969

Key Word

パーキンソン病, 遂行機能, fMRI, ドパミン作動性皮質調節

Table 1 PD患者群および対照群の人口統計学的・臨床的特徴と神経心理学的スコア

	Patients with PD	Controls	<i>P</i> < 0.05
Age (yr; Mean ± SD)	61 ± 8.6	59 ± 7.8	NS
Sex	7 m, 2 f	8 m, 1 f	NS
Duration of disease (yr)	10 ± 3	NA	NA
UPDRS III			
“Drug-off”	37 ± 5	NA	NA
“Drug-on”	11 ± 4		
Mattis			
Global score (/144)	138 ± 4.4	139 ± 3.7	NS
Attention (/37)	36 ± 1	36 ± 1	NS
Verbal and motor initiation (/37)	34 ± 3	35 ± 2	NS
Stroop: interference score	5.75 ± 5.4	6.1 ± 4.4	NS
Beck depression inventory	8 ± 7	4 ± 2	NS
LEDD	1,060 ± 222.5	NA	NA
Hoehn and Yahr score (“Off” drug) ³⁰	3 ± 1	NA	NA

結果は平均値±標準偏差（SD）で示す。

神経心理学的検査はL-ドパ投与中に実施。

m = 男性, f = 女性, NA = 該当せず, LEDD = レボドパ換算1日用量 (mg/日), NS = 非有意

Table 3 go/no-go 課題中に活性化された脳領域を示す
単一標本 t 検定解析

	BA	Talairach coordinates			K	T
		x	y	z		
Controls						
R-DLPFC	9/46	18	51	31	96	4.27
ACC	24	0	16	26	30	4.03
SMA	6	12	14	56	136	4.12
L-precentral C	4	-40	10	-10	40,245	18.24
L and R SPC	7					
R-putamen						
R-thalamus						
L and R cerebellum						
“Drug-off”						
R-precentral C	4					
R-DLPFC	9/46	45	6	16	7,284	12.69
R-SPC	7					
R-caudate						
L-precentral C	4	-54	12	-14	2,745	11.9
ACC	24	3	-19	36	2,099	8.07
L-SPC	7	-36	-77	-24	3,966	5.95
R-STC	22	68	-36	2	4,700	8.8
R-MTC	21					
L-STC	22	-47	8	-12	2,745	11.98
L-MTC	21					
L-caudate		-8	-5	5	346	5.53
R-cerebellum		61	-38	0	4,700	8.89
L-cerebellum		-36	-77	-24	3,966	5.95
“Drug-on”						
R-precentral C	4	45	1	46	2,971	10.16
L-precentral C	4	-45	-30	39	5,338	6.84
L- SPC	7					
R-SPC	7	41	-50	46	794	7.73
ACC	24					
R-cerebellum		34	-74	-30	1,181	10.65
L-cerebellum		-17	-89	-19	898	5.95

距離 (mm で表示) は水平 (x), 前後 (y), 垂直 (z) 方向の交連間 [前交連 (anterior commissure; AC) - 後交連 (posterior commissure; PC)] 直線に対する値。

(x-y-z) は Talairach 座標。

BA = Brodmann 野, K = ボクセル, T = 閾値, R = 右, L = 左, DLPFC = 背外側前頭前皮質, ACC = 前帯状回皮質, SMA = 補足運動野, SPC = 上頭頂皮質, STC = 上側頭皮質, MTC = 中側頭皮質

Table 4 go/no-go 課題中に活性化された特定脳領域を示す除外マスク解析 (exclusive mask analysis)

	BA	Talairach coordinates			K	T
		x	y	z		
Drug-off > controls						
R-precentral C	4	52	-5	28	161	4.95
R-SPC	7	25	-65	42	125	4.75
L-SPC	7	-26	-70	56	136	4.8
L-STC	22	-54	-25	0	2,487	6.22
R and L caudate		11	4	11	364	4.80
Drug-on > controls						
R-precentral cortex	4	-36	-5	35	12,991	6.21
ACC	24	-20	22	20	37	3.93
Drug-off > Drug-on						
ACC	24	3	14	44	424	4.31
L-STC	22	-54	-25	0	630	6.22
R and L caudate		13	4	7	544	4.84
Drug-on > Drug-off						
L-precentral cortex	4	27	28	1	9,970	6.24
ACC	24					

距離 (mm で表示) は水平 (x), 前後 (y), 垂直 (z) 方向の交連間 (AC-PC) 直線に対する値。

(x-y-z) は Talairach 座標。

BA = Brodmann 野, K = ボクセル, T = 閾値, R = 右, L = 左, DLPFC = 背外側前頭前皮質, ACC = 前帯状回皮質, SMA = 補足運動野, SPC = 上頭頂皮質, STC = 上側頭皮質, MTC = 中側頭皮質

Abstract

変性疾患への移行中にみられる特発性 REM 睡眠行動障害

Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder in the Transition to Degenerative Disease

*, **Ronald B. Postuma, MD, MSC, Jean-Francois Gagnon, PhD, Melanie Vendette, BSC, and Jacques Y. Montplaisir, MD, PhD

*Department of Neurology, McGill University, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

**Centre d'étude du sommeil, Hopital du Sacre-Coeur, Montreal, Quebec, Canada

特発性 REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder; RBD) はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) や認知症の予兆となる。しかし、RBD から生じる疾患の本態は十分には解明されていない。我々は、2004 年から行っている特発性 RBD 患者を対象としたプロスペクティブ試験により、患者が明らかな神経変性症候群へと移行していくのを直接観察する機会を得た。特発性 RBD 患者の運動機能、嗅覚、色覚、自律神経機能、認知および精神症状を毎年詳細に評価した。神経変性疾患は標準的な基準に従って定義し、発症から 1 年以内に PD や認知症を発症した患者で上記の評価尺度を比較した。患者 67 例のうち 6 例が PD を発症し、11 例が認知症を発症した。認知機能を除いて、嗅覚、色覚、自律神経機能、抑うつ、ならびに運動速度定量値に関する検査結果はいずれも PD 患者と認知症患者で類似していた。認知症患者のうち 7 例は「Lewy 小体型認

知症 (Lewy body dementia; LBD) の可能性が高い」の基準を満たし、4 例はアルツハイマー病 (もしくは「LBD の可能性あり」) の基準を満たした。LBD の可能性が高いとされた症例は、いずれもパーキンソニズムによるものと診断され、幻覚あるいは fluctuation を示した例はなかった。「アルツハイマー病」の患者は、神経心理学的検査で典型的な LBD の認知プロファイルを示したことから LBD を有すると考えられ、補助的評価尺度では LBD 患者と区別ができなかった。このように、新規発症の LBD を有する RBD 患者では幻覚や fluctuation は認められず、RBD は LBD の信頼性の高い初期徴候であることが示唆された。いずれの補助的評価尺度でも認知症と PD とを区別できないことから、「RBD から神経変性に向かう」1 つの統合的な過程が存在し、これにより生じる臨床像は選択的神経脆弱性に基づくことが示唆される。

Movement Disorders Vol. 24, No. 15, 2009, pp. 2225–2232

Key Word REM 睡眠行動障害, パーキンソン病, Lewy 小体型認知症, アルツハイマー病

Table 2 PD 患者と認知症患者の特性

	Controls (Idiopathic RBD) (n = 17)	Total disease (n = 17)	P vs. control	Parkinson's disease (n = 6)	P vs. control	Dementia (n = 11)	P vs. control	P Dementia vs PD
UPDRS 2	0.22 ± 0.16	6.2 ± 1.3	<0.001	7.8 ± 4.8	<0.001	5.4 ± 1.7	<0.001	0.57
UPDRS 3	3.0 ± 0.68	17.9 ± 2.6	<0.001	23.0 ± 5.5	<0.001	15.1 ± 2.5	<0.001	0.15
Alternate tap test	190.7 ± 7.2	137.5 ± 7.2	<0.001	149.1 ± 15.6	0.012	131.2 ± 7.0	<0.001	0.22
Purdue pegboard	10.6 ± 0.47	7.4 ± 0.42	<0.001	7.6 ± 0.86	0.004	7.4 ± 0.46	<0.001	0.87
Timed up and go	6.3 ± 0.29	8.5 ± 0.66	0.004	8.6 ± 0.89	0.004	8.8 ± 1.1	0.014	0.90
Smell (UPSIT 12)	9.4 ± 0.48	4.5 ± 0.61	<0.001	5.7 ± 1.2	0.002	3.9 ± 0.64	<0.001	0.16
Color vision (FM100)	108.3 ± 15.2	277.2 ± 32.4	<0.001	180.1 ± 10.0	<0.001	330.2 ± 42.0	<0.001	0.021
Systolic BP drop	3.0 ± 2.4	16.8 ± 3.7	0.004	26.0 ± 8.3	0.001	11.8 ± 2.6	0.023	0.06
Orthostatic score	0.15 ± 0.14	0.29 ± 0.11	0.69	0.50 ± 0.22	0.20	0.18 ± 0.12	0.88	0.18
Erectile dysfunction	0.75 ± 0.23	2.0 ± 0.32	0.005	2.3 ± 0.61	0.008	1.9 ± 0.44	0.023	0.60
Constipation	0.18 ± 0.18	1.06 ± 0.24	0.006	1.2 ± 0.30	0.009	1.0 ± 0.33	0.026	0.74
Urinary dysfunction	0.08 ± 0.07	0.41 ± 0.17	0.07	0.33 ± 0.21	0.15	0.45 ± 0.25	0.10	0.79
Beck depression	5.8 ± 0.60	5.4 ± 0.67	0.66	5.7 ± 0.93	0.93	5.3 ± 0.95	0.64	0.31
UPDRS 1 - passivity	N/A	0.53 ± 0.24	N/A	0.20 ± 0.18	N/A	0.70 ± 0.35	N/A	0.33
Hallucinations	N/A	0.19 ± 0.13	N/A	0.33 ± 0.33	N/A	0.10 ± 0.09	N/A	0.40
MMSE	28.8 ± 0.41	24.5 ± 0.79	<0.001	28.0 ± 0.56	0.31	22.6 ± 0.65	<0.001	<0.001

結果は平均値 ± 標準誤差で示す。

PD = パーキンソン病, BP = 血圧, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MMSE = Mini Mental State Examination, UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test, FM100 = Farnsworth-Munsell-100

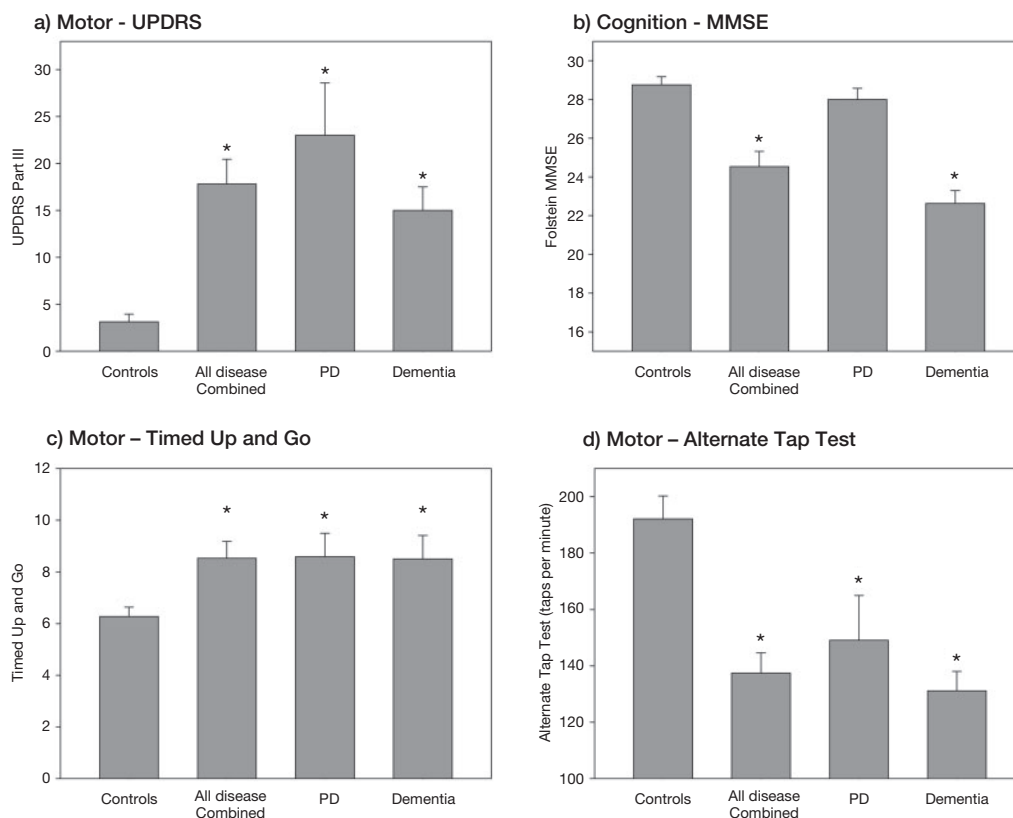


Figure 1 様々な患者群の UPDRS, MMSE, Alternate tap test, Timed Up and Go test の各値を示す。エラーバー：標準誤差 (SE)。* 対照と有意差あり ($p < 0.05$)。^ パーキンソン病群と有意差あり ($p < 0.05$) (認知症群のみで示す)。UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MMSE = Mini Mental State Examination

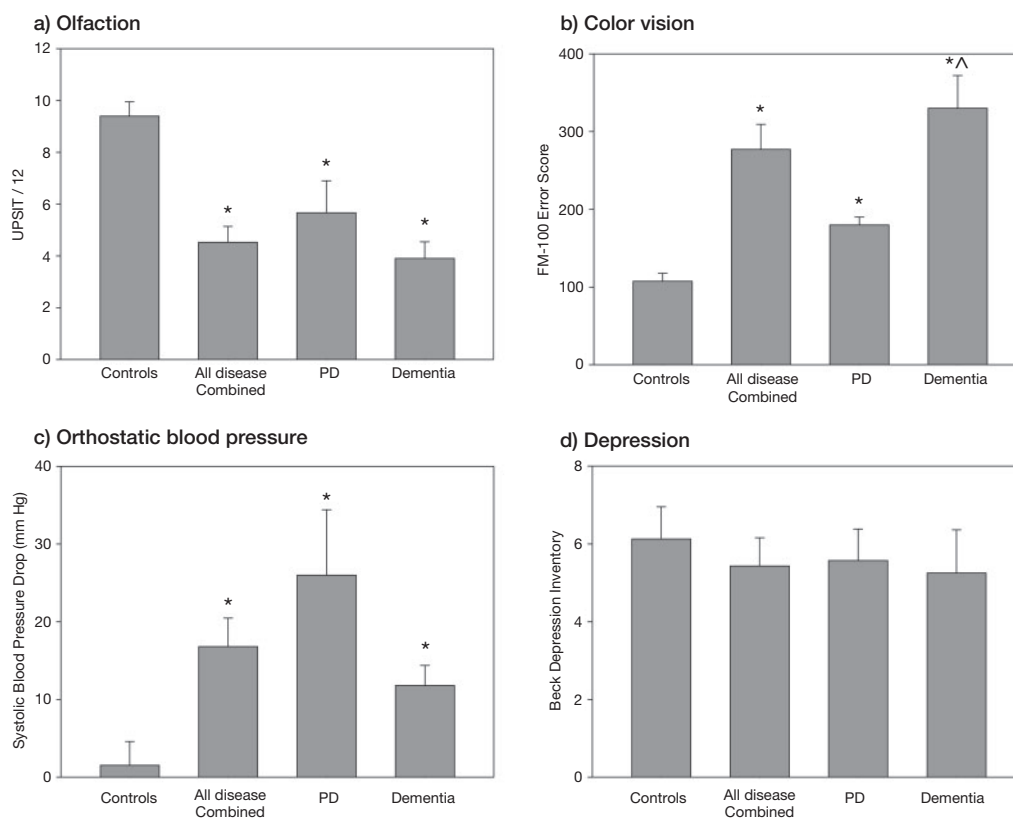


Figure 2 様々な患者群の嗅覚, 視覚, 自律神経および抑うつ の各指標を示す。エラーバー：標準誤差。* 対照と有意差あり ($p < 0.05$)。^ パーキンソン病群と有意差あり ($p < 0.05$) (認知症群のみで示す)。UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test, FM100 = Farnsworth-Munsell-100 Hue Test

Abstract

パーキンソン病の管理における重要な栄養学的問題

Major Nutritional Issues in the Management of Parkinson's Disease

*Michela Barichella, MD, Emanuele Cereda, MD, and Gianni Pezzoli, MD

*Parkinson Institute, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano, Italy

他の神経変性疾患と同様に、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) でも神経学的要素と栄養学的要素とが相互作用し、互いに影響を及ぼしあうと考えられる。しかし、このような相互作用が予後や転帰に及ぼす長期的影響はあまり注目されておらず、最近の研究で取り上げられることも少ない。PD 患者の臨床状態に対しては、PD の基本的病態、進行状況、治療方法だけでなく、食物繊維と栄養素の摂取 (エネルギー含量と蛋白質含量)、体液・微量栄養素のバランス、薬剤 - 栄養素の相互作用 [蛋白質とレボドパ (L-ドパ)] などの因子も関与する。栄養素の必要量は PD の経過に応じてしばしば変化する。そのため、PD の経過中には体重の増加・減少が生じる可能性があり、なお議論はあるものの、エネルギー消費量と摂食量の変化が体重の変化に寄与すると考えられる。栄養状態悪化および体液平衡障害において、非運動症状は重要な役割を果たし、嚥下

障害がその原因となる。便秘、胃不全麻痺、胃食道逆流は患者の生活の質を有意に低下させる。さらに微量栄養素欠乏も考慮する必要がある。患者の栄養評価は定期的に行うべきである。運動症状と非運動症状に対する薬物療法の最適化は不可欠であるが、体重の減少・増加を予防する栄養バランス、L-ドパ薬物動態の最適化と蛋白質との相互作用の回避、胃腸障害 (嚥下障害や便秘など) の改善、栄養欠乏 (微量栄養素やビタミン) の予防と治療など、栄養学的介入やカウンセリングの計画を立てる必要もある。L-ドパ療法開始前には、バランスのとれた地中海風食事療法 (Mediterranean-like dietary regimen) を推奨すべきである。L-ドパ療法開始後、進行期患者では、蛋白質再分配療法 (L-ドパの吸収を良くするために、薬を飲む朝食と昼食の蛋白質摂取を制限し、あまり薬を飲まない夕食を高蛋白質食とする) 低蛋白質療法が非常に有用であると考えられる。

Movement Disorders, Vol. 24, No. 13, 2009, pp. 1881-1892

Key Word パーキンソン病, 栄養, 胃腸障害, 体重, 食事, レボドパ

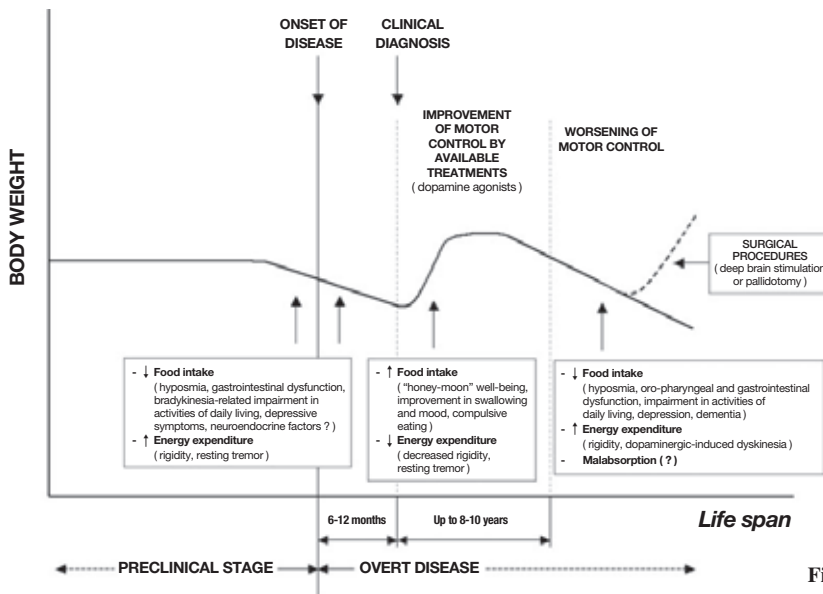


Figure 1 PD 患者の体重について考えられる自然経過

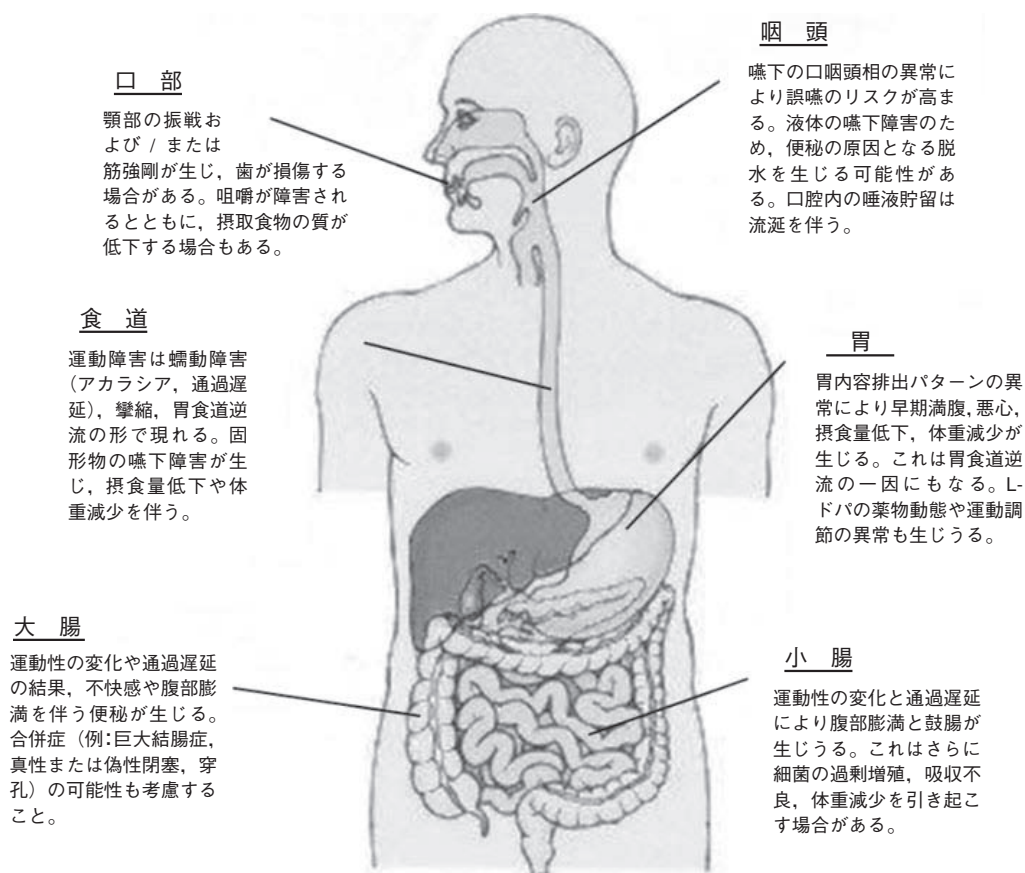


Figure 2 PD患者にみられる主な消化器系の問題点

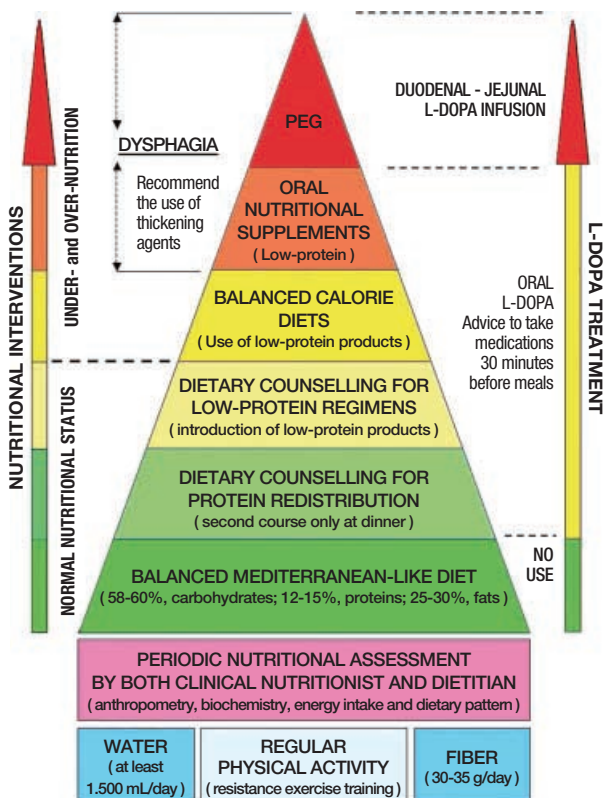


Figure 3 PD患者で考えられる病期別の栄養療法ピラミッド

Abstract

特発性脊髄性ミオクローヌス：原因不明の運動障害の臨床的・神経生理学的分析

Idiopathic Spinal Myoclonus: A Clinical and Neurophysiological Assessment of a Movement Disorder of Uncertain Origin

*Marcello Esposito, MD, Mark J. Edwards, PhD, Kailash P. Bhatia, MD, Peter Brown, MD, and Carla Cordivari, MD

*Department of Clinical Neurophysiology, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London, United Kingdom

脊髄性ミオクローヌス (spinal myoclonus; SM) は、隣接する脊髄筋分節の筋活動により生じる短期かつ突発性の運動を特徴とする。最近の報告によると、SMの「典型的な」臨床的・電気生理学的特徴は、被験者が意図的に行った動きでも再現できるとされている。器質的要因による筋収縮 (jerk) と心理的要因による筋収縮を鑑別する上で有用な方法は、運動準備電位 (Bereitschaftspotential; BP)の検出である。本研究では、特発性 SM 患者コホートにおいて BP を探索した。特発性 SM 患者 20 例を臨床的・神経生理学的に評価した。各患者でビデオ脳波 (EEG) - 筋電図 (EMG) マルチチャンネル記録を行い、BP を検出した。1 名の経験ある神経生理学者 (著者の PB) が BP 記録を検討し、患者を BP に関して「確実」「可能性あり」「なし」に分類した。ビデオに記録した運動の臨床評価は、運動障害を専門と

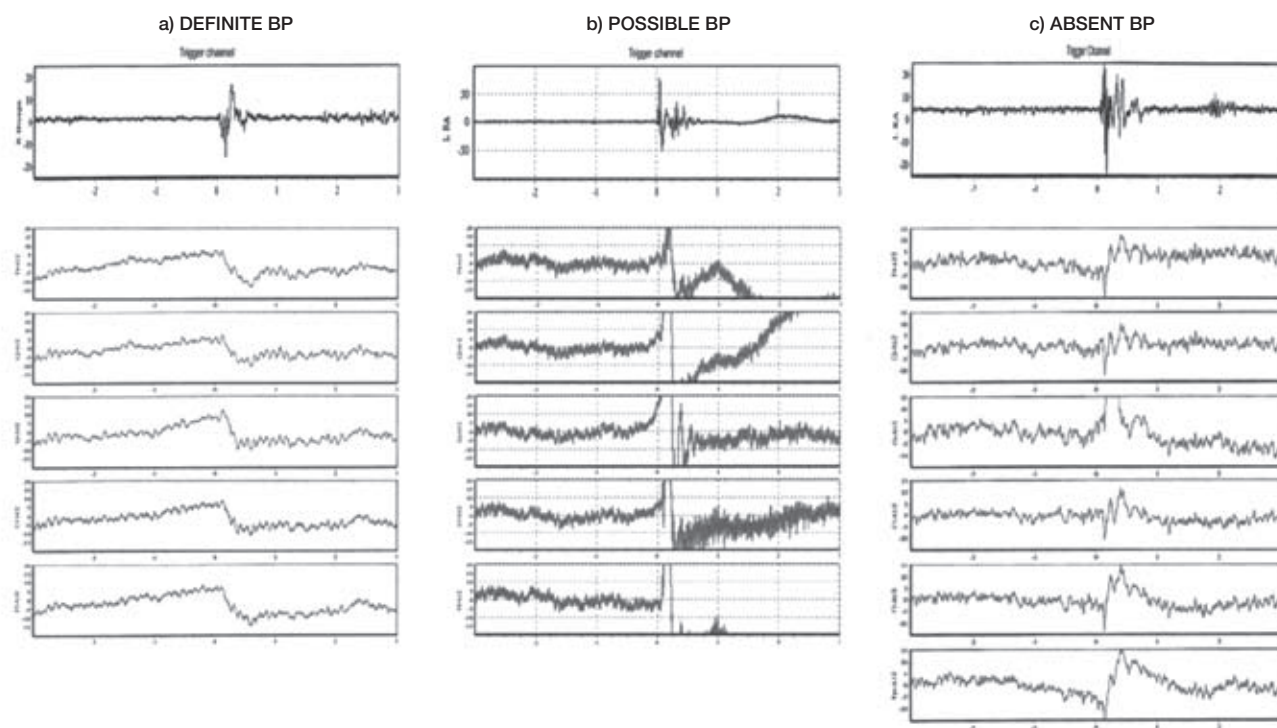
する 2 名の神経内科医 (著者の KB と MJE) が行い、運動が器質的要因によるミオクローヌスか心理的要因によるミオクローヌスかを判定した。20 例中 15 例の患者で、BP が「確実」に記録されたか、BP が記録されている「可能性あり」と判断された。臨床評価担当医 2 名の臨床見解が一致したのは 15 例 (75%) であった。両医師がともに器質的要因による運動と評価した患者全例で、BP (「確実」または「可能性あり」) が認められた。BP は特発性 SM 患者では、しばしば記録された。SM を器質性または心因性に分類する臨床判断には臨床医の間で差が認められるが、臨床的に器質性と思われる運動を呈する患者でも BP は高頻度に検出され、SM の病因が心理的要因であることが示された。この知見から、特発性 SM 患者の正確な診断には、臨床評価の補助手段として BP 記録が有用であることが示唆される。

Movement Disorders, Vol. 24, No. 16, 2009, pp. 2344–2349

Key Word 脊髄性ミオクローヌス, 心因性運動障害, 神経生理学, 運動準備電位, 固有脊髄性

Table 1 固有脊髄路性および分節性脊髄ミオクローヌスの臨床的・神経生理学的特徴

Spinal segmental myoclonus	Propriospinal myoclonus
<ul style="list-style-type: none"> ✓ muscle jerking limited to muscles innervated by one or two contiguous spinal segments ✓ Often symptomatic ✓ Often rhythmic (1–2/min to 240/min) ✓ Long lasting EMG bursts common (up to 1 s) ✓ Independence from supraspinal influences and ✓ Persistence of myoclonus in sleep common ✓ Unusually stimulus sensitive 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Muscles recruited can belong to myotomes far from the spinal generator ✓ Slow conduction velocity (1–15 m/s) in cord ✓ Long lasting EMG burst (300 ms–3 s) ✓ Not rhythmic ✓ May be stimulus sensitive

**Figure 1** 運動準備電位 (BP) 「確実」、「可能性あり」、「なし」における jerk-locked back averaging^{*}の例

^{*}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。

Abstract

ホモ接合およびヘテロ接合の *parkin* 遺伝子保有者における黒質線条体機能障害：¹⁸F-dopa PET による進行調査

Nigrostriatal Dysfunction in Homozygous and Heterozygous *Parkin* Gene Carriers: An ¹⁸F-Dopa PET Progression Study

*. **Nicola Pavese, MD, Naheed L. Khan, MD, PhD, Christoph Scherfler, MD, Lisa Cohen, MA, David J. Brooks, MD, DSc, Nicholas W. Wood, MD, Kailash P. Bhatia, MD, Niall P. Quinn, MD, Andrew J. Lees, MD, and Paola Piccini, MD, PhD, FRCP

*MRC Clinical Science Centre, Imperial College, London, United Kingdom

**Division of Neuroscience and Mental Health, Imperial College, London, United Kingdom

Parkin 関連パーキンソニズム患者における線条体機能障害の進行速度についてはほとんど明らかにされていない。ヘテロ接合 *parkin* 遺伝子保有者はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) を発症しやすいと考えられる。我々は先の ¹⁸F-dopa PET 試験において、単一 *parkin* 変異保有者の 69% で無症候性の被殻ドパミン作動性機能低下を認めたことを報告した。今回の縦断調査では ¹⁸F-dopa PET を連続的に施行し、複合ヘテロ接合 (*parkin* 関連パーキンソニズム) ならびに単一ヘテロ接合の *parkin* 遺伝子保有者における黒質線条体機能障害の進行速度を検討した。複合ヘテロ接合 *parkin* 遺伝子変異を有する症候性被験者 3 例と単一ヘテロ接合の無症候性被験者 6 例を対象に、ベースライン時とその 5 年後に臨床評価と ¹⁸F-dopa PET を行った。症候性の複合ヘテロ接合 *parkin* 遺伝子保有者では、5 年

の間に被殻の ¹⁸F-dopa 取り込みは毎年平均 0.5% 減少したが、尾状核の ¹⁸F-dopa 取り込みは毎年平均 2% 減少した。無症候性の単一ヘテロ接合 *parkin* 遺伝子保有者では、被殻の ¹⁸F-dopa 取り込みは毎年平均 0.56% 減少し、尾状核では毎年平均 0.62% 減少した。ベースライン時および追跡調査時の神経学的検査ではパーキンソニズムの確証は得られなかった。孤発性 PD では被殻 ¹⁸F-dopa 取り込みは毎年 9 ~ 12% 減少すると報告されており、これに比べると *parkin* 関連パーキンソニズムにおける黒質線条体機能不全の進行速度は非常に遅いと考えられる。単一 *parkin* 変異保有者では無症候性の線条体 ¹⁸F-dopa 取り込み低下がよくみられるが、進行速度が遅いことから、臨床症状を伴うパーキンソニズムを発症したとしても稀であると考えられる。

Movement Disorders, Vol. 24, No. 15, 2009, pp. 2260–2266

Key Word パーキンソン病, *parkin*, ¹⁸F-dopa, PET, 進行

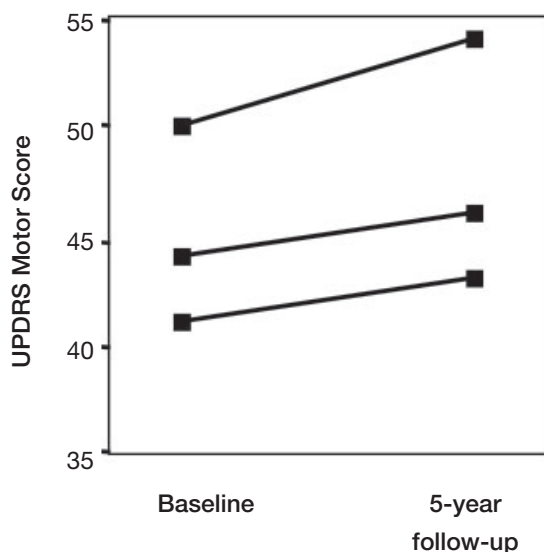


Figure 1 パーキンソニズム患者 3 例のベースライン時と追跡調査時の Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動能力) スコア

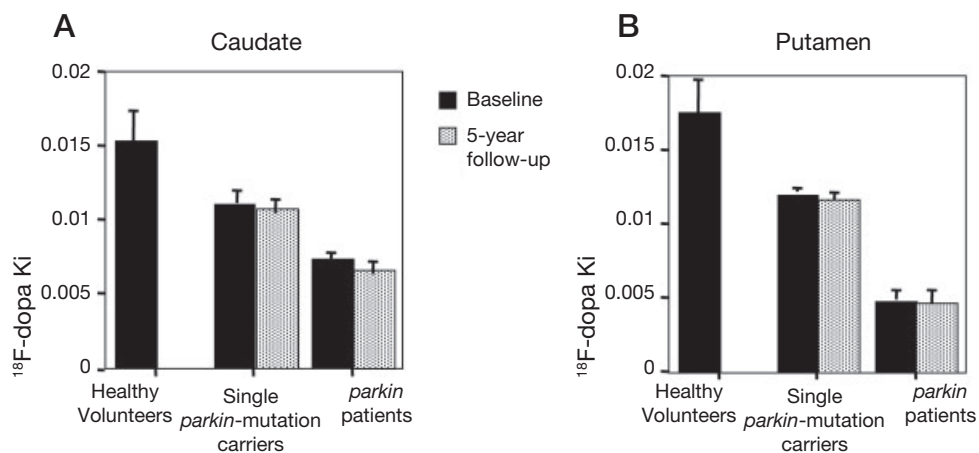


Figure 2 健康ボランティア (16 例) (Khan ら)、単一ヘテロ接合 *parkin* 変異保有者 (6 例)、複合ヘテロ接合 *parkin* 変異保有者 (3 例) の尾状核 (A) と被殻 (B) の平均 ^{18}F -dopa 流入定数 Ki 値 (平均 \pm SD)。

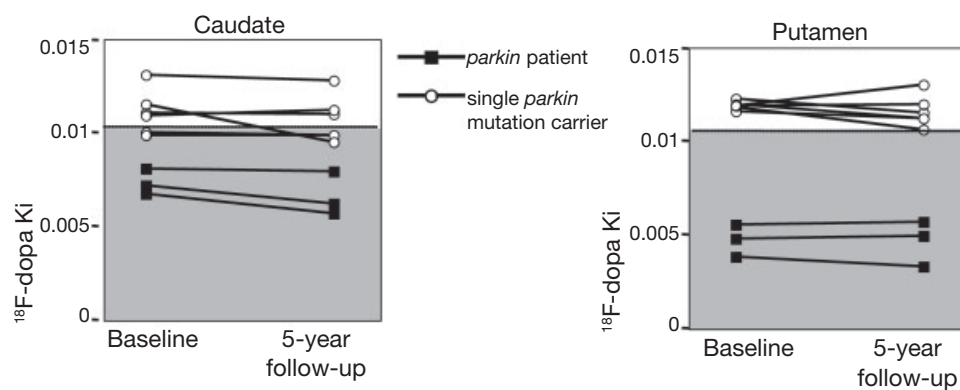


Figure 3 ベースライン時と 5 年後の追跡調査時の尾状核と被殻の ^{18}F -dopa 流入定数 Ki 値。灰色の部分 は異常値を示す [健康ボランティアの平均値 - 2 標準偏差: 尾状核 0.0153 - 0.0052, 被殻 0.0169 - 0.0062 (Khan ら)]。

Abstract

X 染色体球脊髄性筋萎縮症における姿勢時振戦

Postural Tremor in X-Linked Spinal and Bulbar Muscular Atrophy

*Ritsuko Hanajima, MD, PhD, Yasuo Terao, MD, PhD, Setsu Nakatani-Enomoto, MD, Masashi Hamada, MD, PhD, Akihiro Yugeta, MD, PhD, Hideyuki Matsumoto, MD, Tomotaka Yamamoto, MD, PhD, Shoji Tsuji, MD, PhD, and Yoshikazu Ugawa, MD, PhD

*Department of Neurology, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

姿勢時振戦は球脊髄性筋萎縮症 (spinal and bulbar muscular atrophy; SBMA) の初期症状としてよくみられるが、その病態生理学的機序は未だ検討されていない。本研究の目的は、SBMA の姿勢時振戦の基礎にある生理学的機序を検討することである。SBMA が遺伝学的に確認された患者 8 例 (36 ~ 63 歳) を対象とした。患者に対し重量負荷「あり」または「なし」の条件下で 1 つの姿勢を維持させながら、前腕筋群の表面筋電図 (electromyogram; EMG) を記録し、加速度計 (accelerometer; ACC) を用いて手の動きも記録した。その後、EMG および ACC 記録のパワースペクトルとコヒーレンスを解析した。振戦のピーク周波数は、7 例

が 6 ~ 9 Hz, 1 例が 2 ~ 3 Hz であった。振動する動き (oscillatory movement) は、5 例では EMG 活動電位と関連していたが、3 例では関連していなかった。すべての患者で、重量負荷と姿勢変化が振戦周波数に影響を及ぼした。振戦は、5 例が「反射性振戦 (reflex tremor)」, 3 例が「物理的振戦 (mechanical tremor)」に分類された。これらの結果から、SBMA に伴う振戦の臨床像は本態性振戦に似ているが、SBMA では振戦の発生に末梢因子が重要な役割を果たしていることが示唆される。SBMA での振戦の発生に寄与する末梢因子の候補として、無症候性の感覚障害や運動単位数の減少が考えられる。

Movement Disorders, Vol. 24, No. 14, 2009, pp. 2063–2069

Key Word 末梢性振戦, 物理的振戦, 反射性振戦, コヒーレンス, SBMA

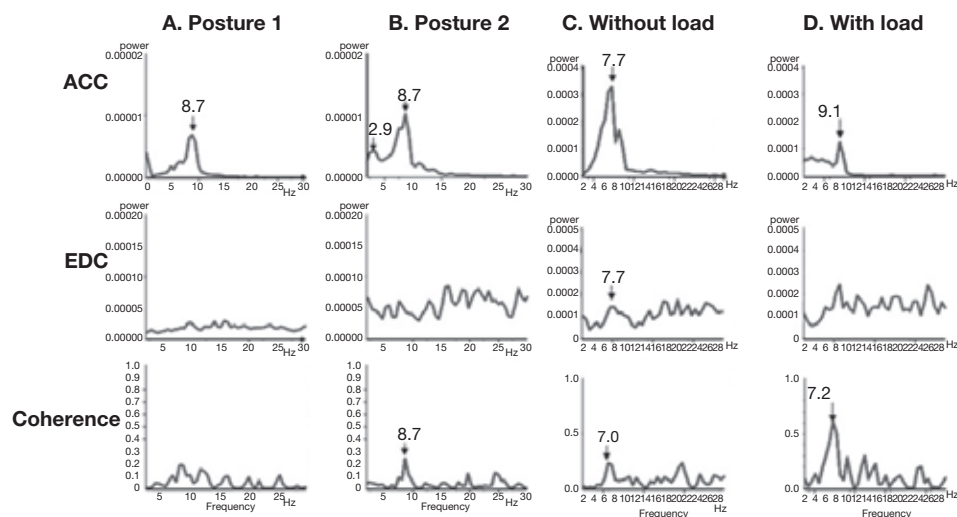


Figure 2 症例 6 (A と B) および症例 2 (C と D) における ACC と EDC EMG のパワースペクトルとコヒーレンス。(A) Posture 1 は腕を伸ばした状態、(B) Posture 2 は手首を伸ばした状態。Posture 1 では振戦のピーク周波数は 8.7 Hz であった。EMG の各活動電位およびコヒーレンスにピークは認められなかった。これらの結果から、振戦が「物理的振戦」であることが示唆される。患者が手首と手指を伸ばした場合 (Posture 2), ACC のパワースペクトルは 2 つのピーク (2.9 および 8.7 Hz) を示したが、これらのピークに関連する EDC EMG 活動電位は認められなかった。ただし、コヒーレンスでは 8.7 Hz に小さいピークが認められた。(C) 重量負荷「なし」、(D) 重量負荷「あり」の状態で手を伸ばした被験者のデータ。重量負荷がまったくない場合、ACC、EDC EMG、コヒーレンスのすべてにおいて類似の周波数 (7.0 ~ 7.7 Hz) でピークが認められた。重量を負荷した場合、振戦の周波数は 9.1 Hz に変化した。EMG スペクトルに明らかなピークはみられなかったが、コヒーレンスでは 7.2 Hz に小さいピークが認められた。

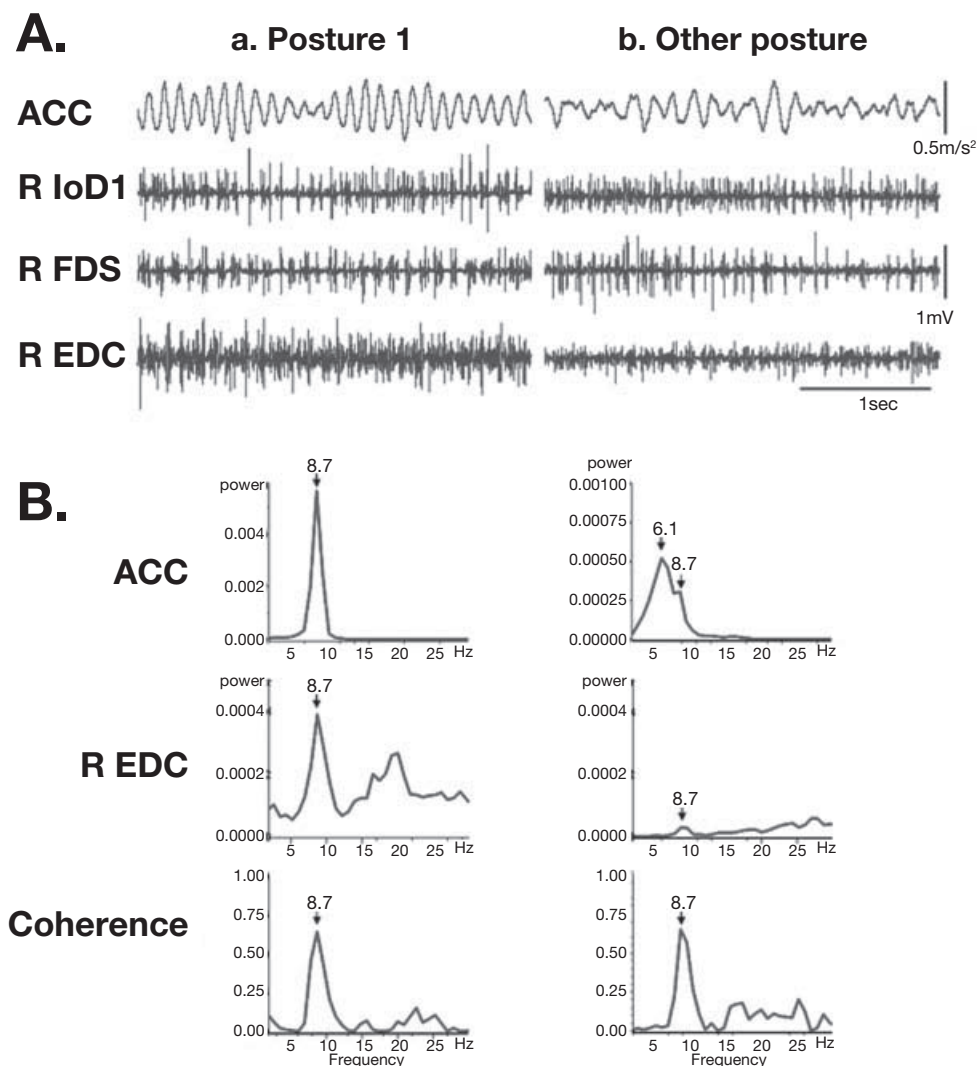


Figure 1 (A) 肘を伸展した姿勢 (Posture 1 ; a) および肘を屈曲した姿勢 (別の姿勢 ; b) で手を保持しながら記録した、症例 4 の ACC シグナルと第一背側骨間筋 (interossei dorsalis I; IOD1), 浅指屈筋 (flexor digitorum superficialis; FDS), 総指伸筋 (extensor digitorum communis; EDC) の EMG 波形。ACC シグナルは Posture 1 では約 8.7 Hz の振動を示し、周波数は別の姿勢 (肘を屈曲した姿勢) の方が低かった。EMG は群発傾向を示したが、ACC の振動とは完全には同期していなかった。EDC と FDS の筋電図では相反も同期も認められなかった。(B) 症例 4 の Posture 1 (左図) と別の姿勢 (肘を屈曲した姿勢) (右図) における ACC (上段) および EDC EMG (中段) のパワースペクトルと、ACC および EDC EMG 間のコヒーレンス (下段)。Posture 1 で腕を伸ばした場合、振戦のピーク周波数は 8.7 Hz であった。EDC EMG と ACC ではともに周波数 8.7 Hz においてピークが認められた。別の姿勢 (肘を屈曲した姿勢) の ACC スペクトルではより幅広い上昇がみられ、6.1Hz と 8.7 Hz に 2 つのピークが認められた。EDC EMG パワースペクトルでは 8.7 Hz において小さいピークが観察された。EDC EMG および ACC との間には 8.7 Hz で有意なコヒーレンスが認められた。

Table 2 様々な姿勢および重量 (1 kg) 負荷条件下での ACC, EMG, コヒーレンスの周波数変化 (Hz)

No.	Frequency (Hz)	Posture 1			Posture 2			Other Posture		
			Preload	Load		Preload	Load		Preload	Load
1	ACC	6.5–8.2	7.7	8.6	8.6	8.6	3.3, 9.4			
	EDC	8.5–9.4	8.5	9.8	8.5	8.5	N.D.			
	Coherence	6.2–9.4	7.7	N.D.	8.9	8.9	N.D.			
2	ACC	6.7–9.1	7.6	7.0	6.3–9.1	7.7	9.1			
	EDC	7.7–8.4	10.5, 8.4	9.1	7.7–9.1	7.7	N.D.			
	Coherence	7.7–8.4	7.7	7.7	8.4	7.0	7.7			
3	ACC	6.5–8.4	6.1	8.5, 4.1	9.3					
	EDC	7.7	8.5	N.D.	9.3					
	Coherence	7.0	6.1	N.D.	N.D.					
4	ACC	7.0–8.4	7.0	7.8	3.5–7.8	7.8	3.5	6.1–8.7	3.5	6.7
	EDC	7.9–8.7	7.8	7.8	N.D.	N.D.	N.D.	8.7	N.D.	7.0
	Coherence	7.8–8.7	7.8	7.8	7.8	7.8	N.D.	8.7	N.D.	3.4
5	ACC	7.4–8.3	7.8	7.9	6.5			3.5	4.1	2.9, 5.2
	EDC	7.8–8.3	7.8	7.9	8.2			N.D.	N.D.	N.D.
	Coherence	7.8–8.0	7.9	7.9	6.9–8.0			N.D.	N.D.	N.D.
6	ACC	6.4–8.7	8.2	3.5	8.7, 2.9	7.6	5.2	4.1		
	EDC	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		
	Coherence	N.D.	8.2	N.D.	8.7	N.D.	N.D.	N.D.		
7	ACC	2.9	2.9	2.9–3.5	3.5–4.6, 8.7	4.6	2.9			
	EDC	9.2	9.9	9.9	8.7	N.D.	9.9			
	Coherence	N.D.	N.D.	8.1–9.9	8.7	N.D.	N.D.			
8	ACC	7.6–8.2			7.0–7.6	7.5	3.5	7.5	7.5	7.6
	EDC	8.2–9.8			7.5	7.5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	Coherence	N.D.			7.0	7.5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

灰色のセルは「未測定」であることを示す。患者番号のセルが濃灰色の場合、患者の特徴が「物理的振戦」に一致することを示す。
ACC = 加速度計, EDC = 総指伸筋の表面筋電図, ND = 検出されず



効能効果追加

ドパミン作動性パーキンソン病治療剤
レストレスレッグス症候群治療剤

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、添付文書等をご参照ください。

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

DIセンター

☎ 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