



Movement Disorders

日本語版 Vol.5 No.4 April 2012

INCLUDED IN THIS ISSUE

Full Articles

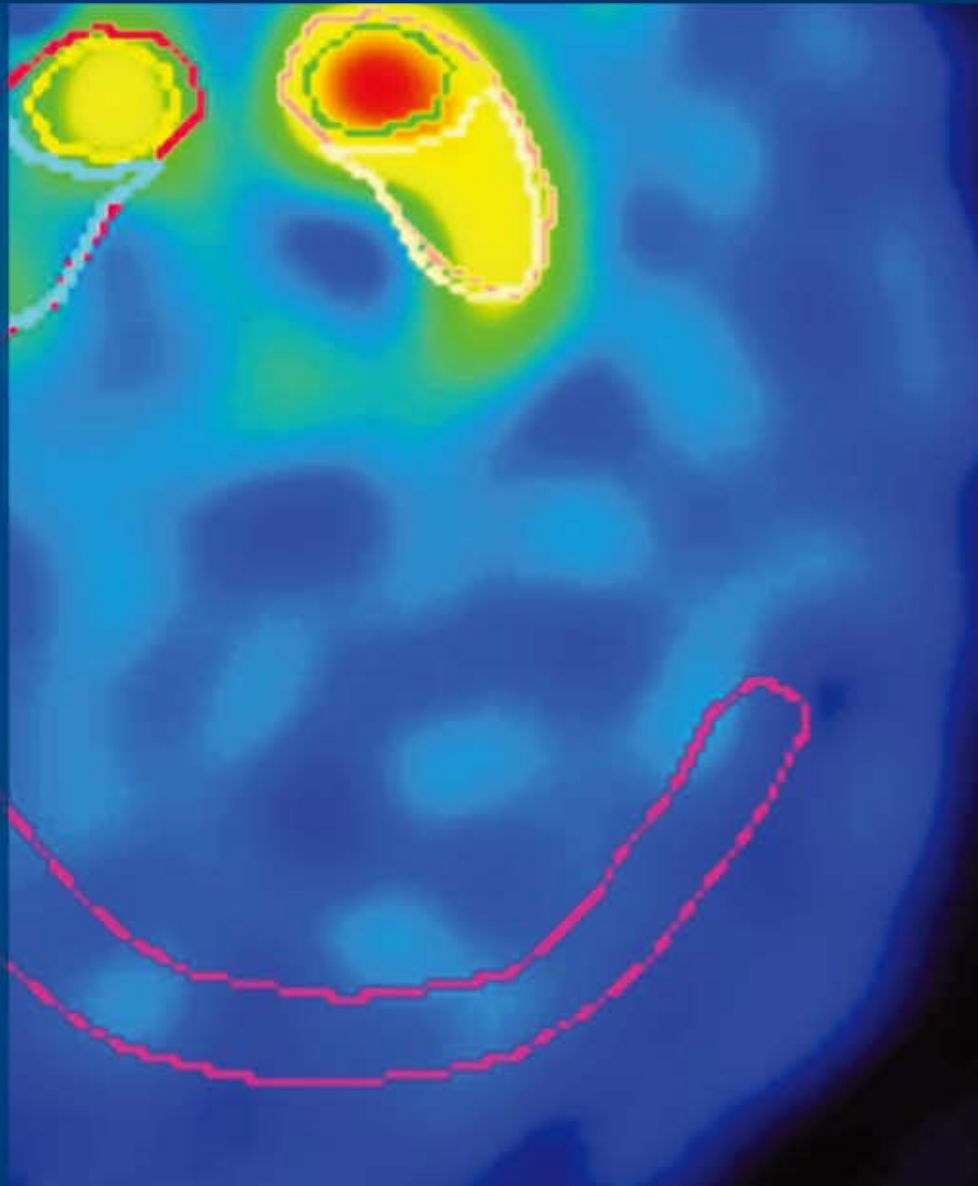
パーキンソン病における幻視および
非視覚性幻覚の併発：
10年間にわたる発現と進行

認知症を伴わないパーキンソン病に
おける認知障害

Abstracts

心因性振戦の「臨床検査に基づく」
診断基準の確立に向けて

他 11 本収載



Movement Disorders

Editors-in-Chief

Jose A. Obeso, MD, PhD

Department of Neurology
University of Navarra
Pamplona, Spain
E-mail: movementdisorders.east@gmail.com

C. Warren Olanow, MD, FRCPC

Departments of Neurology and Neuroscience
Mount Sinai School of Medicine
New York, New York, USA
E-mail: movementdisorders.west@gmail.com

Associate Editors

Erwan Bézard

Bordeaux, France

Kailash P. Bhatia

London, United Kingdom

David J. Burn

Newcastle, United Kingdom

Steven Frucht

New York, New York, USA

Serge Przedborski

New York, New York, USA

Andrew D. Siderowf

Philadelphia, Pennsylvania, USA

Antonio Strafella

Toronto, Ontario, Canada

Assistant Editors

Manuel Alegre

Pamplona, Spain

Alberto Espay

Cincinnati, Ohio, USA

CME Editor

Kelly Lyons

Kansas City, Kansas, USA

Editorial Office

Julie Nash

Managing Editor, *Movement Disorders*

Phone: 919-267-6831; E-mail: julie@jweditorial.com

International Editorial Board

Maren E. Bodden

Marburg, Germany

Paolo Calabresi

Perugia, Italy

Richard Camicioli

Edmonton, Alberta, Canada

Christopher S. Coffey

Iowa City, Iowa, USA

Ted Dawson

Baltimore, Maryland, USA

Mark Edwards

London, United Kingdom

Alfonso Fasano

Rome, Italy

Susan Fox

Toronto, Ontario, Canada

Marwan Hariz

London, United Kingdom

Nobutaka Hattori

Tokyo, Japan

Robert Hauser

Tampa, Florida, USA

Christine Klein

Luebeck, Germany

Paul Krack

Grenoble, France

Stephane Lehericy

Paris, France

Andres Lozano

Toronto, Ontario, Canada

Colum MacKinnon

Chicago, Illinois, USA

Pablo Martinez-Martin

Madrid, Spain

Mike McDermott

Rochester, New York, USA

Giuseppe Meco

Rome, Italy

Tetsutaro Ozawa

Niigata, Japan

Walter Paulus

Göttingen, Germany

Ron Postuma

Montreal, Quebec, Canada

Ralf Reilmann

Muenster, Germany

Maria Rodriguez-Oroz

San Sebastian, Spain

Webster Ross

Honolulu, Hawaii, USA

Susanne A. Schneider

Luebeck, Germany

W.M. Michael Schüpbach

Paris, France

Andrew Singleton

Bethesda, Maryland, USA

David G. Standaert

Birmingham, Alabama, USA

Fabrizio Stocchi

Chieti, Italy

Josep Valls-Solé

Barcelona, Spain

Bob van Hilten

Leiden, The Netherlands

Jens Volkmann

Kiel, Germany

Daniel Weintraub

Philadelphia, Pennsylvania, USA

 **WILEY-BLACKWELL**

Published by Wiley Publishing Japan K.K.

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 ©2011 by the Movement Disorder Society. This material is published by Wiley Publishing Japan 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.

Japanese edition 2012

ISSN 1881-901X

© 2012 Wiley Publishing Japan K.K.

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 Associate Director: Kimiyoshi Ishibashi

Assistant Production Manager: Shintaro Ashika

Production Editor: Yukiko Takahashi

監修:	水野 美邦	北里大学東病院 神経再生医療学講座客員教授		
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	高橋 良輔	京都大学医学研究科臨床神経学教授
	(五十音順)		野元 正弘	愛媛大学医学部附属病院 薬物療法・神経内科教授
	梶 龍兒	徳島大学医学部神経内科教授	服部 信孝	順天堂大学医学部脳神経内科教授
	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	山本 光利	香川県立中央病院神経内科主任部長

Full Articles

パーキンソン病における幻視および非視覚性幻覚の併発:10年間における発現と進行	2
認知症を伴わないパーキンソン病における認知障害	7

Abstracts

心因性振戦の「臨床検査に基づく」診断基準の確立に向けて	20	パーキンソン病動物モデルのジスキネジアに対するトピラマートとアママンタジンの相乗効果	32
薬剤未投与の新規パーキンソン病患者における認知障害と運動障害との関連性	21	運動症状を伴う転換性障害における運動準備時の補足運動野複合領域および辺縁系活動の異常	34
パーキンソン病と α シヌクレイン発現	22	パーキンソン関連疾患における脳血流量の違い	36
パーキンソン病における痛覚感受性と臨床的進行	24	日本人パーキンソン病患者における前屈症:多施設共同試験	38
薬剤誘発性パーキンソニズム:フランス地域医薬品安全性監視センターの17年間の経験に関するレビュー	26	パーキンソン病の死亡率:地域住民に基づく前向き研究 (NEDICES)	40
進行期パーキンソン病におけるIPX066と標準レボドパ製剤のクロスオーバー比較試験	28		
パーキンソン病における9年以上の持続的な視床下核深部脳刺激	30		

パーキンソン病における幻視および非視覚性幻覚の併発：10年間にわたる発現と進行

Visual Plus Nonvisual Hallucinations in Parkinson's Disease: Development and Evolution over 10 Years

Christopher G. Goetz, MD, Glenn T. Stebbins, PhD, and Bichun Ouyang, PhD

Department of Neurological Sciences, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, USA

本研究の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) 患者における幻視および非視覚性幻覚の発現と進行を10年間にわたり評価することである。PDの経過に伴って幻覚の発現は増加するが、これまでのところ、視覚以外の領域における幻覚はほとんど注目されてこなかった。本研究では、試験開始時に幻覚の経験が全くないPD患者60例を10年間追跡調査した。試験開始時と0.5, 1.5, 4, 6および10年後、Rush Hallucination Inventoryを用い、幻覚の頻度とタイプ(視覚, 聴覚, 触覚, 嗅覚)をモニタリングした。解析では記述統計量を求め、一般化推定方程式によるモデリングで長期的なリスクを評価した。10年間に患者が認めた幻覚の種類としては、他の感覚領域と比較して幻視の発現頻度が最も高かった。幻覚発現後早期の患者では、幻視のみを認める場合がほとんどであったが、10年間のうちに幻視と非視覚性幻覚の併発例が次第に多くなっていった。すなわち、幻視と非視覚性幻覚の併発率は、試験開始の0.5年後では0%であったのに対し、4

年後では26%、6年後では47%、10年後では60%であった〔オッズ比(odds ratio ; OR) : 1.17, 信頼区間(confidence interval; CI) : 1.01 ~ 1.37, $p = 0.04$ 〕。幻視および非視覚性幻覚の併発後、複数の感覚領域にわたる幻覚が持続するリスクは高かった (OR : 3.67, CI : 1.13 ~ 11.93, $p = 0.03$)。幻覚の重症度と、その時点における幻視および非視覚性幻覚の併発 (OR : 4.06, CI : 2.93 ~ 5.61, $p < 0.0001$) ならびに複数の感覚領域にわたる幻覚の持続 (OR : 1.58, CI : 1.12 ~ 2.24, $p = 0.01$) との間には高い関連性が認められた。PDにおいて、幻視単独の発現は古典的な所見である一方、非視覚性幻覚は時間をかけて現れ、晩期PDでは幻視と非視覚性幻覚の併発例が多くなる。慢性的な幻覚を伴うPD患者において幻覚の範囲と重症度を把握するためには、スクリーニング用評価尺度および臨床面接において、視覚と他の感覚領域の両者について質問する必要がある。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 12, 2011, pp. 2196–2200

Key Word パーキンソン病, 幻覚, ドパミン補充療法, 縦断的データ

幻覚は、パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) の経過において、ドパミン作動性薬剤の長期投与を受ける患者の約30~60%に発現する^{1,2}。我々は、10年間にわたり幻覚の進行と特徴を検討するため、様々な行動機能障害レベルに基づいて事前に選択・層別化したPD患者を対象に縦断試験を実施しており、本試験は現在も進行中である²。10年経過後の結果から、幻覚の有症率が時間の経過とともに上昇すること、およびいったん患者に

幻覚が発現すると、その後も持続して悪化することが明らかになった²。今回の報告では、幻覚症候群に関係する様々な感覚領域を経時的に評価するため、試験開始時に幻覚の経験が全くない被験者60例のコホートに注目した。単独または複数の感覚領域における幻覚の発現について、経時的特徴を検討した。特に、幻視のみの発現から非視覚性幻覚の併発に至るまでの幻覚の進行や、幻覚(視覚および他の感覚領域)のリスク因子および予後上の

重要性について検討した。

患者および方法

被験者および評価

本研究の被験者および登録方法については既報の通りである³。PD患者は、各自の介護者とともに、行動に関する詳細な面接調査を受けた。幻覚の経験が全くない場合は、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)の思考障害に関する項目(改訂版)⁴に基づき、被験者を3層に分類した。その結果、患者20例は睡眠正常例であり、20例には睡眠の断片化がみられ、さらに20例は夢の変化、鮮明な夢または悪夢を経験していた。Rush Hallucination Inventory³を用い、幻覚の有無、頻度(幻覚重症度の尺度)、特徴〔幻視または他の感覚領域の幻覚(聴覚、触覚、嗅覚を含む)]を評価した。面接調査は、試験開始時および0.5、1.5、4、6および10年後に実施した。各時点において、トレーニングを受けた面接担当者1名が評価を行った。試験開始時とその後の各時点において、面接を受けた被験者と介護者の両者からデータを収集し、介護者が良好な状態で生存している場合には介護者から得たデータも常に採用した。患者と介護者の回答が一致しなかった場合は、最善の臨床的判断に基づき、面接担当者が単一の回答を記録した。試験開始時と4、6および10年後の時点では、UPDRSによる運動機能の評価(UPDRS motor, UPDRSm)とMini-Mental State Examination (MMSE)も実施した。投薬については試験開始時から6ヵ月後まで変更はなかったが、その後は最善の医学的管理に基づいて治療を行い、患者ごとに個別に投薬を調整した。面接調査は、各患者の治療を担当する神経内科医とは別の面接担当者が独立に実施したが、データ収集後は、面接担当者と主治医との間で結果を共有した。

データ解析

要約統計量は割合(%)または平均値±標準偏差(standard deviation)で示す。データ解析には、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)検定または一般化推定方程式(generalized estimating equation; GEE)を用い⁵、統計学的有意性は0.05に設定した(両側)。GEEによる解析では、同一被験者から得た反復測定値間の個体内相関を明らかにできるため、幻覚と時間との縦断的な関連性について

正確に評価できたと考えられる。

結果

試験開始時の臨床的特徴

被験者の平均年齢は66.4 ± 10.6歳、PDの平均罹病期間は9.0 ± 6.2年であった。被験者の52%は男性であった。本患者群における「on」時の平均UPDRS運動スコアは26.3 ± 10.1、平均MMSEスコアは27.7 ± 3.0であった。このことから、本患者群の運動機能障害(disability)は中等度であり、認知機能状態はほぼ正常かやや低下していると考えられた。全患者がレボドパ(L-ドパ)の投与を受けており(平均:480 ± 303 mg/日)、患者の33%はドパミンアゴニスト、13%はアマンタジン、15%は抗コリン薬を併用していた。患者の35%は睡眠薬を定期的に使用していたが、抗精神病薬の投与を受けている患者はいなかった。

10年間における幻覚の発現

10年間に発現した幻覚についてFigure 1Aに示す。試験開始前および試験開始時に幻覚は全く認められなかったにもかかわらず、幻覚の点有症率は経時的に上昇した。すなわち、試験開始時は0%であったのに対し、6ヵ月後は13%、18ヵ月後は31%、4年後は52%、6年後は44%、10年後は63%であった〔オッズ比(odds ratio; OR):1.22, 信頼区間(confidence interval; CI):1.13 ~ 1.32, $p < 0.0001$, GEEモデル]。新たな幻覚の発現率は、試験開始の0.5年後では60例中8例(13%)、1.5年後では49例中12例(24%)、4年後では44例中14例(32%)、6年後では34例中3例(9%)、10年後では24例中3例(13%)であった。いったん幻覚が発現すると、以後の面接調査でも引き続き幻覚が認められる可能性が高かった(OR:3.63, CI:1.59 ~ 8.26, $p = 0.002$, CMH検定)。

幻覚がみられる感覚領域の経時的变化

早期の幻覚の大部分では、他の種類の幻覚を伴わずに幻視のみが発現していた。試験開始0.5年後の時点では、幻覚を認めた患者の88%がこのタイプであったが、その後次第に幻視のみの患者は少なくなった(Figure 1B)。10年後には、この古典的な純粋型幻視症候群の割合は、幻視を認めた患者の33%にすぎなかった。

これに対し、複数の感覚領域(視覚性および非視覚性)

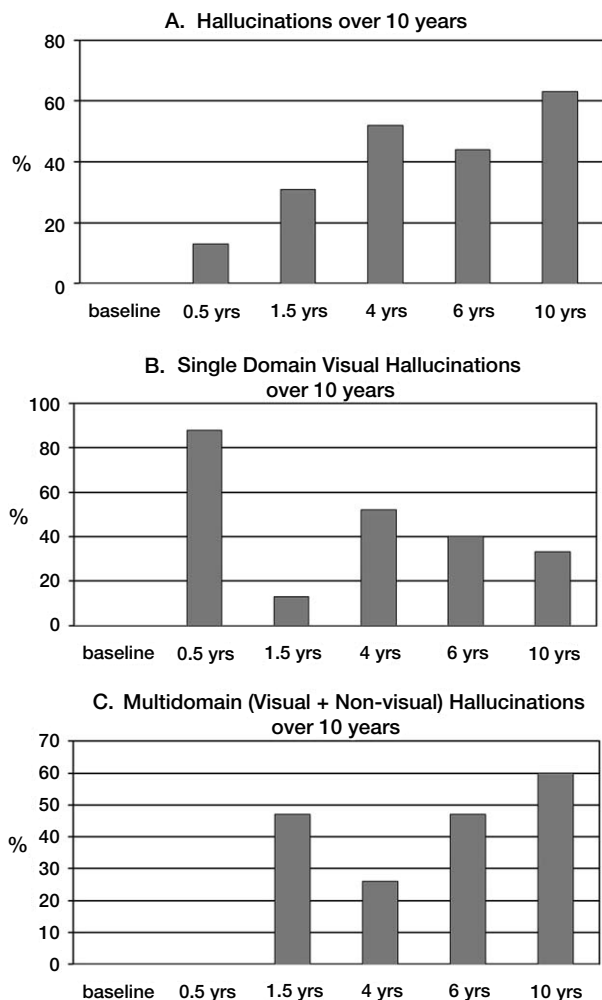


Figure 1 幻覚全体の有症率 (A), 単一感覚領域の幻覚 (幻視のみ) が認められる割合 (B), 幻視と非視覚性幻覚の併発が認められる割合 (C)。A: 試験開始前および試験開始時に幻覚が全くなかったにもかかわらず、幻覚の有症率は経時的に上昇した。B: 早期の幻覚の大部分では、他の種類の幻覚を伴わずに幻視のみが発現していた。しかし、このタイプの幻覚の点有症率は、その後次第に低下した。C: 幻視と非視覚性幻覚の併発が認められる患者の割合は、10年間に於いて次第に上昇した。

に幻覚を併発するタイプの患者は、経時的に増加していった。このタイプの幻覚は、試験開始の1.5年後に初めて出現し、10年後には、大部分を占めるまでに増加した。すなわち、幻覚を認めた患者における割合は、0.5年後は0%、1.5年後は47%、4年後は26%、6年後は47%、10年後は60%であった (OR:1.17, CI:1.01 ~ 1.37, $p = 0.04$, GEE モデル, Figure 1C)。幻視と非視覚性幻覚の併発に関するオッズは、試験期間中に有意に上昇した (OR:1.22, CI: 1.14 ~ 1.31, $p < 0.0001$, GEE モデル)。また、いったん幻視と非視覚性幻覚を併発すると、複数の感覚領域にわたる幻覚が持続するオッズも高かった (OR: 3.67,

CI: 1.13 ~ 11.93, $p = 0.03$, GEE モデル)。幻視に併発する非視覚性幻覚の感覚領域には聴覚、触覚、嗅覚が含まれ、このうち複数が関与する場合もあった。すべての面接調査を総合すると、幻視に非視覚性幻覚を伴う場合、面接の72%で聴覚性、48%で触覚性、21%で嗅覚性の幻覚が認められ、10年間では様々な組み合わせが認められた (Table 1)。

幻覚の重症度と、その時点における幻視および非視覚性幻覚の併発 (OR: 4.06, CI: 2.95 ~ 5.58, $p < 0.0001$, GEE モデル) ならびに幻視および非視覚性幻覚の併発の持続 (OR:1.58, CI:1.12 ~ 2.24, $p = 0.01$, GEE モデル) との間には高い関連性が認められた。ある時点では幻覚が複数の感覚領域に及んでいない患者であっても、重症度スコアが高いほど、以後の来院時において幻視と非視覚性幻覚を伴う症候群に移行するオッズは高かった (OR: 1.53, CI: 1.01 ~ 2.34, $p = 0.047$, GEE モデル)。このように複数の感覚領域にわたる幻覚と幻覚重症度との間には関連性が認められたにもかかわらず、幻視および非視覚性幻覚の併発と死亡リスクの間には関連性が認められなかった (OR: 1.43, CI: 0.51 ~ 4.05, $p = 0.48$, CMH 検定)。

同時期の投薬に関して言えば、抗精神病薬、睡眠薬、L-ドパ、ドパミンアゴニスト、抗コリン薬、アマンタジンの使用は、幻視と非視覚性幻覚の併発に関するリスクに影響を与えなかった。試験開始10年後の時点において、L-ドパの平均用量は 583 ± 375 mg/日であり、抗精神病薬を使用中の患者はわずか4%であった。0.5年後および1.5年後の時点ではUPDRS運動スコアおよびMMSEのスコアを評価しておらず、同時期の運動障害またはMMSEスコアが、幻視および非視覚性幻覚の併発リスクに及ぼす影響は評価できなかった。

幻視と非視覚性幻覚の併発リスクに対する、試験開始時の背景因子 (PD 罹病期間、年齢、性別、UPDRS 運動スコア、MMSEスコア) の影響も検討した。試験開始時のPD 罹病期間のみについて、複数領域の幻覚のリスクに対する、小さいながらも有意な効果が認められた (OR: 1.08, CI: 1.02 ~ 1.15, $p = 0.01$, GEE モデル)。

今回得たデータセットには、面接の結果、非視覚性幻覚のみがみられた例も少数含まれていた。6ヵ月後の時点で幻聴と幻触が記録された面接1回を除き、他のすべての例において、非視覚性幻覚は単一感覚領域のみで認められた。こうした単一感覚領域の非視覚性幻覚は、

Table 1 10年間に於ける幻視+非視覚性幻覚併発例の漸進的増加

	0.5 Years	1.5 Years	4 Years	6 Years	10 Years
Total sample interviewed	60	49	44	34	24
Percentage of hallucinators with visual plus nonvisual hallucinations	NA	47%	26%	47%	60%
Visual + auditory	0%	20%	8.7%	20%	20%
Visual + tactile	0%	6.75%	13%	0%	6.65%
Visual + olfactory	0%	0%	0%	0%	6.65%
Visual + auditory + tactile	0%	6.75%	4.3%	6.8%	26.7%
Visual + auditory + olfactory	0%	6.75%	0%	13.4%	0%
Visual + tactile + olfactory	0%	6.75%	0%	6.8%	0%

10年間に於いて、幻視を認めた患者は次第に別の幻覚（聴覚、嗅覚、触覚）も併発していった。

57%が聴覚性、36%が嗅覚性、7%が触覚性であった。特定タイプの非視覚性幻覚については、各面接時の発現頻度が低く、不安定であったため、これらの単一感覚領域の非視覚性幻覚を特異的に解析することはできなかった。

考 察

PDに伴う幻覚としては幻視が古典的であるが³、他の感覚領域が関与する例も多くみられる。こうした観察結果については、我々および他の研究者が既に報告している⁶⁻⁸。今回の研究では前向き縦断的評価を行い、幻視および非視覚性幻覚の両者において、各感覚領域の関与を検討している。予測された通り、いずれの時点においても幻視が主要な位置を占めていたが、非視覚性幻覚の有症率は経時的に上昇した。10年後の時点で生存被験者を検討すると、幻視と非視覚性幻覚の併発例は、幻視単独発現例よりも多かった。我々は以前に、高齢患者では、幻覚初発時、非視覚性幻覚が最も多く認められたことを報告している⁹。今回の研究で得た新たなデータから、幻覚のタイプにかかわらず、重症度が高ければ、その後に幻視と非視覚性幻覚を併発するオッズが高いことが示された。このような幻視と非視覚性幻覚を伴う症候群が発現すると、複数の感覚領域にわたる幻覚が持続するオッズは非常に高い。

今回の評価ツールでは、経時的な幻覚範囲拡大の機序に関するデータは収集できなかった。すなわち、当初の幻視が聴覚（話す）、嗅覚（体臭や香水の香り）、触覚（被験者に触れる）の要素を巻き込んで複雑化していった結果として幻覚の範囲が拡大したのか、もしくは、当初の幻視とは別に、時間の経過とともに視覚以外の感覚領域にも幻覚が生じたのかは、不明である。著者の一人である神経内科医（C.G.G.）によると、臨床現場では単一の

感覚領域における幻覚を訴える患者が多く（関与する感覚領域は様々である）、すなわち、幻覚を長期間伴う典型的な患者は、部屋に入ってきて黙っている人物を見たり、これと同様に、姿は見えないものの室外に聞き慣れた声を聞いたりするものと考えられる。発現頻度は低いものの、なお幻覚の範囲に含まれる例として、当初は黙ったままの訪問者を見るだけであったのが³、その後、この人物が話しかけてきたり、触ってきたり、さらにはよい匂いのする食べ物を手渡してきたりする場合がある。

過去のいくつかの研究では、幻覚リスクと認知障害との間の関連性が指摘されている^{7,10}。今回のコホートは、試験開始時のPD罹病期間が比較的長かったが³、試験開始時に幻覚は認められておらず、MMSEでスクリーニングしたところ、試験開始時の認知機能状態は比較的良好であった。今回、試験開始時のMMSEと、その後の複数の感覚領域にわたる幻覚発現との間に関連性は確立されておらず、この点を考慮すると、本被験者群の認知機能は試験登録時において「平均以上（supernormal）」であった可能性がある。このような試験開始時に比較的高い認知機能を持っていた患者でさえ、こうした幻覚の発現に関する強い傾向が認められた。ただし、別の可能性として、MMSEは軽度認知障害の検出感度が低いことが最近確認されており¹¹、MMSEでは認知リスクが同定できなかったことも考えられる。今回の試験を通じ、本コホートにおける抗精神病薬の投与率は低かった（4年後：7%、6年後：9%、10年後：4%）。我々が以前に行ったクリニックの幻覚患者を対象とした試験では、判断力（insight）が維持された幻覚患者は、抗精神病薬の投与を受けている場合、判断力を失った幻覚へと進行せず同程度の幻覚レベルに留まる可能性が高いことが明らかになった¹²。今回の試験では抗精神病薬の投与率が低かったため、単一感覚領域の幻覚から複数感覚領域の幻覚への進行の防

止という観点からこの知見を検証することはできなかった。

慢性 PD 患者の転帰として幻覚は高頻度にみられるが、本試験では 10 年間という追跡調査期間ならびに PD の罹病期間および治療期間が長かったにもかかわらず、当初の患者 60 例のうち 4 例は幻覚を全く経験しなかった。我々の見解では、こうした患者は決して多くはないが、ほぼ避けられない転帰である幻覚に対する保護因子を理解する上では、遺伝、環境、代謝の面で手がかりとなると考えられる。PD 患者の幻覚を積極的に研究する複数の施設が協力することで、十分に頑健なサンプルサイズが得られ、長期的に幻覚がみられない抵抗性患者の遺伝的、神経画像的、環境的特性を詳細に検討できる可能性がある。

今回の結果から、PD における幻覚症候群は、当初、幻視症候群が一般的であるが、時間の経過に伴い、他の感覚領域も包含して拡大していくことが明らかになった。すなわち、幻覚を伴う患者の中でも、晩期 PD の場合、純粋型幻視症候群という古典的パターンは少なく、むしろ複数の感覚領域にわたる幻覚症候群が主要な位置を占めている。機能的 MRI のデータでは、PD における幻視が皮質の脱抑制に関連することが示唆されており、この脳領域では視覚プロセシングが中枢性に誤処理され、後頭葉を越えた広い範囲で皮質活性化が生じていると考えられる¹³。PD では、皮質脱抑制が広範囲の皮質活性化を促進し、異常なシグナル伝達を増強することで、別のタイプの幻覚が経時的に引き起こされている可能性がある。こうした結果、慢性的に幻覚を伴う患者では、複数の感覚領域にわたる幻覚症候群が大部分を占めているものと考えられる。

本研究には多くの問題点がある。1つ目の問題点として、今回のサンプルは地域社会ベースの一般集団ではなく、大学の三次医療機関の患者であったため、選択バイアスが存在した可能性がある。2つ目の問題点として、多くの患者が追跡調査期間中に死亡している。ただし、これは、PD といった慢性疾患の縦断試験に共通する大きな問題点である。一方で、縦断試験の検出力は高く評価されており、特に今回のように、全被験者に対するアカウンタビリティが完全に近い場合は、検出力に優れると考えられる¹⁴。

今回のデータから実地臨床レベルで臨床医に強調される点として、幻覚の評価では、視覚および他の感覚領域に焦点を合わせた評価尺度や質問を用いる必要がある。これまで研究者らは、妄想的思考に近い「存在感覚 (sense of presence)」の幻覚など、本研究の評価ツールで把握されたものよりも多くの形式の幻覚を同定してきた。Movement Disorder Society による UPDRS 改訂版 (MDS-UPDRS) は、各感覚領域を区別せずに、「存在感覚 (sense of presence)」の現象のほか、視覚、聴覚、触覚、嗅覚および味覚に言及しており、PD 患者の幻覚スクリーニングツールとして使用可能である¹⁵。

REFERENCES

1. Celesia GG, Barr AN. Psychosis and other psychiatric manifestations of levodopa therapy. *Arch Neurol.* 1970;23:193-200.
2. Goetz CG, Ouyang B, Negron A, Stebbins GT. Hallucinations and sleep disorders in Parkinson's disease: ten-year prospective longitudinal study. *Neurology.* 2010;75:1773-1779.
3. Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, Raman R, Stemer AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology.* 2001;57:2078-2082.
4. Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease.* Vol. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987:153-163.
5. Diggle PJ, Liang K-Y, Zeger SL. *Analysis of Longitudinal Data.* Oxford, UK: Oxford University Press; 1994.
6. Goetz CG. Hallucinations in Parkinson's disease: the clinical syndrome. In: Stern GM, ed. *Advances in Neurology: Parkinson's Disease.* Vol. 80. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 419-423.
7. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1996;53:1265-1268.
8. Fenelon G, Thobois S, Bonnet AM, Broussolle E, Tison F. Tactile hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2002;249:1699-1703.
9. Goetz CG, Wu J, Curgian L, Leurgans S. Age-related influences on the clinical characteristics of new-onset hallucinations in Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2006;21:267-270.
10. Llebaria G, Pagonabarraga J, Martínez-Corral M, et al. Neuropsychological correlates of mild to severe hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:2785-2791.
11. Mamikonyan E, Moberg PJ, Siderowf A, et al. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15:226-231.
12. Goetz CG, Fan W, Leurgans S. Antipsychotic medication treatment for mild hallucinations in Parkinson's disease: Positive impact on long-term worsening. *Mov Disord.* 2008;23:1541-1545.
13. Stebbins GT, Goetz CG, Carrillo MC, et al. Altered cortical visual processing in Parkinson's disease with hallucinations: an fMRI study. *Neurology.* 2004;63:1409-1416.
14. Mahowald MW, Schenck CH. The importance of longitudinal data on Parkinson's disease, hallucinations, and dream-enacting behaviors. *Neurology.* 2010;75:1762-1763.
15. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23:2129-2170.

認知症を伴わないパーキンソン病における 認知障害

Cognitive Impairment in Nondemented Parkinson's Disease

*Paolo Barone, MD, PhD, Dag Aarsland, MD, PhD, David Burn, MD, Murat Emre, MD, PhD, Jaime Kulisevsky, MD, PhD, and Daniel Weintraub, MD

*Department of Neurological Sciences, University Federico II-ICD Hermitage, Capodimonte, Naples, Italy, and Schola Medica Salernitana, University of Salerno, Italy

認知症を伴わないパーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) と新たに診断された患者において、高い割合で認知障害が認められることが報告されている。しかし実際には、認知障害は、早期には徴候が明らかでない場合があり、また、通常使用される多くの評価手段は軽微な認知機能障害の検出感度が低いため、十分に認識されていない。軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI) を伴う PD 患者は、認知機能が正常な PD 患者よりも、認知症発現リスクが高い可能性がある。しかし、認知障害を伴う患者の中でも、どのような

患者で認知症発現リスクが上昇しているのかについては、現在のところ不明である。本レビューでは、認知症を伴わない PD における認知障害について現在の知識を要約するとともに、認知障害に関連した器質的および機能的な変化を考察し、今後の研究が必要とされる領域を検討する。認知症を伴わない PD における認知障害の特徴・定義、病態生理、疫学、診断・評価、治療・管理に関するコンセンサスを得るために今後取り組むべき研究課題に注目する。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 14, 2011, pp. 2483–2495

Key Word パーキンソン病, CIND-PD, 軽度認知障害, 症状, 評価

認知症を伴わないパーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) 患者では、早期に認知障害が発現する場合があります^{1,2}、報告では、新規診断 PD 患者の約 25% に認められることが示唆されている^{2,3}。こうした認知障害は、認知機能の変化が軽微であるため、患者、家族、臨床医には把握できない可能性がある。したがって、実地臨床において、認知症を伴わない PD 患者の認知障害は十分に認識されていない⁴。

認知機能は時間の経過とともに低下すると考えられ、最終的には多くの患者が認知症を発症する^{5,6}。しかし、早期の認知機能低下がみられる PD 患者であっても、PD における認知症 (Parkinson's disease dementia ; PDD) へと進行しないか、あるいは、緩徐な経過をたどる場合がある^{5,6}。一般的に認知障害は患者および介護者の日常生活に大きな影響を及ぼし^{7,8}、軽度の認知機能低下であっても、軽微な機能的障害が生じる可能性がある⁹。買い物

や自動車運転といった日常的作業が、患者にとっては困難でストレスのたまるものになり、様々な精神神経症状を発現する場合もある¹⁰。PD における認知障害の病態生理は複雑であり、複数の神経伝達物質系やびまん性神経変性のほか、おそらく PD およびアルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) の両者の神経病理学的変化も関与していると考えられる¹¹⁻¹³。

PDD が広く研究されてきたのとは対照的に¹⁴、認知機能低下がみられる非認知症の PD 患者については、解明されていない点が多い。具体的には、認知障害の発現頻度およびプロフィール、神経基質、評価方法、適切な管理方針に関する知見は不足しており、PD における認知障害の中でも、どのタイプが (安定状態ではなく) 認知症のごく初期段階であるのかについては不明である。

今回のレビューは、「PD 患者の認知機能に関する国際作業グループ (International Working Group on Cognition

in PD)」の会議で行われた議論に基づいている。本稿では、認知症を伴わないPDにおける認知障害に関し、今後の研究で取り組むべき課題に注目し、現在までの知識を要約するとともに、なお知識が不足している領域を特定する。

PDにおける認知機能障害：定義と特徴

認知症を伴わないPDにおける認知障害の定義

認知症を伴わないPDにおける認知障害をいかに定義すべきかについて、現在のところ、コンセンサスが得られている基準はない。したがって、研究で使用されている用語には一貫性がない。

多くの研究は、PDにおける「軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI)」を、MCI-PD (またはPD-MCI)と呼んでいる。本来、MCIの概念は早期AD患者に着目して形成されており^{15,16}、認知症の分類基準を満たさない軽度の認知障害のある状態の定義として使用されている¹⁶⁻¹⁸。認知症を伴わないPD患者に関する一部の研究では、PetersenのMCI基準によりMCIが定義されている¹⁶⁻¹⁸。一方、他のPD研究では、標準神経心理学的検査を用い、少なくとも1つの認知機能領域のスコアが年齢補正後基準値から1.5標準偏差以上下回った場合、その患者をMCIに分類している^{19,20}。これらの定義を用いて、様々なサブタイプのMCIが認知症を伴わないPDとして描写されており、サブタイプとしては、複数領域・健忘型 (multiple-domain amnestic)、複数領域・非健忘型 (multiple-domain nonamnestic)、単一領域・健忘型 (single-domain amnestic)、単一領域・非健忘型 (single-domain nonamnestic) が挙げられる。最も多く報告されているサブタイプは非健忘型MCIである。PDにおいてMCIという用語は、「認知症発症前 (predementia)」状態の定義に使用されてきた^{20,21}。

「PDにおける認知症と診断されない認知障害 (cognitively impaired not demented PD; CIND-PD)」という用語も使用されてきたが、その定義は様々である。一般的に、1種類または複数の認知機能検査における、あらかじめ定めた基準スコアとの対比において、CIND-PDの患者が判定されている¹²。

PDの経過における認知機能障害のパターンとは？

認知症を伴わない進行期PD患者の研究では、罹病期

間と神経心理学的検査の成績不良との間に関連性が認められている²²。

新たに診断されたPD患者では、遂行能力 (例、計画立案、意思決定、概念形成)、記憶 [以前の研究では、情報の符号化 (encoding) の過程よりも情報の取り出し (retrieval) の過程に障害が多いことが示唆されている]、視空間処理、精神運動速度、注意といった認知機能が障害されている可能性がある²³⁻²⁸。一方、通常、言語能力はあまり障害されていない²。軽症ないし中等症のPDでは、手続き学習 [特定の結果 (outcome) の達成に、逐次決定を要する課題] への影響はないようであるが²⁹、一方で、潜在的な (無意識の) 逐次学習と顕在的な (意識的な) 逐次学習の両者に有意な障害がみられる^{30,31}。記憶障害は、注意力低下と遂行機能障害による二次的なものであると考えられるが³²、PDにおける記憶障害の機序をこれらで完全に説明することはできない^{23,28,33,34}。

認知障害の臨床像として、障害領域は不均一であり、複数の領域に障害がみられる症例が多い²。障害領域および障害パターンの差は、基礎にある病態生理の差を反映している可能性がある¹⁶。

今後前向き研究により、PDの経過を通じた認知障害の特徴を明らかにすることが有益であろう。こうした研究では、新たに診断された未治療のPD患者に焦点を当てる必要がある。それにより、認知機能低下のパターンをごく初期段階から理解することができるであろう。前向き研究により、認知機能低下のパターンによる進行の違いを明らかにでき、認知症発現リスクが高い患者の同定が可能になると考えられる。

認知障害の病態生理

認知障害の原因は？

PDを特徴づける運動症状は、黒質ドパミン作動性ニューロンの脱落と関連付けられている。しかし、PDにおける認知機能障害の根本的な原因はあまり理解されていない。

基底核と皮質 (前頭前皮質を含む) を結ぶ神経回路の障害が、PDにおける認知障害に関与している可能性がある³⁵。特に、尾状核と前頭前皮質を含む神経回路の途絶 (黒質線条体ドパミン作動性投射の喪失に続発する) が、皮質野に対する腹側被蓋野脳幹ドパミン作動性投射の直接的喪失とともに、遂行障害および注意障害と関連するこ

とが報告されている¹¹。ドパミン作動性神経の関与を示すさらなるエビデンスが、比較的「純粋な」ドパミン作動性神経病変を引き起こす 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) への曝露後にパーキンソニズムが発現した被験者の評価から得られている^{36,37}。これらの被験者には、遂行機能、視空間能力および言語流暢性の障害が認められた^{36,37}。しかし、非ドパミン作動性の神経伝達物質系も認知障害に関与している可能性が高い。新たに診断された未治療 PD 患者の研究では、運動機能障害と認知障害との相関は弱く、認知機能障害が、運動機能障害の基礎にある前頭葉 - 線条体 (frontostriatal) ドパミン欠乏とは概ね無関係であることが示唆されている³⁸。新規発症 (incident) PD 患者に関するさらに別の研究では、非ドパミン作動性の機序が介在すると考えられる運動症状の重症度と、より急速な認知機能低下との間に関連性が認められた²。実際のところ、PD における認知障害に関し、複数の非ドパミン作動性 (例、コリン作動性、ノルアドレナリン作動性) 神経伝達物質系の障害が報告されている^{12,13}。

PD における MCI は、脳の器質的および機能的変化の両者と関連することが明らかになっている^{39,40}。MRI を用いた研究では、認知症を伴う PD 患者における海馬容積の減少が明らかにされている^{41,42}。非認知症患者では決定的な知見が得られなかったものの、その原因としては、この研究が認知機能面で不均一な患者集団を対象としたことが考えられる⁴³。認知障害を伴う PD 患者では、左前頭葉および両側側頭葉の灰白質領域の減少が認められている⁴⁴。また、幻視を伴う PD 患者は、幻視を伴わない PD 患者と比較して、脳萎縮がより顕著であり⁴⁵、認知機能の低下もより急速である^{46,47}。さらに、PD における幻覚の重症度の進行は、障害される認知機能の種類に依存するようである。最近の論文によると、判断力 (insight) が維持された状態における軽微な幻覚から重度幻視への移行には、前頭葉 - 線条体 (frontal-striatal) の高度機能障害が関連し、一方、判断力 (insight) の欠如は、後部皮質野における認知機能のさらなる障害と関連することが明らかになった⁴⁸。ロンドン塔 (Tower of London ; TOL) 課題といった前頭葉課題遂行中の PD 患者の脳血流を PET で検討した初期研究から、認知機能低下は基底核ニューロンの機能障害によって説明できることが示唆されている⁴⁹。しかし、他の研究では、薬剤「off」時の PD 患者は、対照群に比べ、TOL 計画立案課題遂行中に

様々な皮質野の活動性が亢進し、課題の成績が不良であることが実証されている^{50,51}。これらの知見から、一部の認知機能低下は、PD による皮質への直接的関与が原因であることが示唆される⁵²。これに加え、皮質および皮質下の Lewy 関連神経変性は、認知機能障害に寄与する可能性があり、障害の程度と相関する⁵³。AD 型の病変が PDD 患者においても同定されている⁵⁴。興味深いことに、最近の独立した 2 件の研究において、脳脊髄液中アミロイド β (1-42) が、認知症を伴わない PD における認知障害と関連することが明らかになった^{55,56}。これが、PD 患者の早期の認知機能低下にアミロイドのプロセッシング変化が関与することを示唆しているのか、それとも単なる非特異的な影響であるのかは不明である。カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (catechol-O-methyltransferase ; COMT) および微小管結合蛋白質タウ (microtubule-associated protein tau ; MAPT) 遺伝子型も認知機能障害の発現に関与することが報告されており、MAPT H1 遺伝子型は認知症の予測因子である⁶。

今後の研究における重要な課題は、神経伝達物質系の障害および特異的な生物学的 / 遺伝学的マーカーが、認知症を伴わない PD 患者における認知機能障害の特徴の違いに関与するのか、また、異常のパターンに基づき、より急速な認知機能低下を予測できるのか否かという点の解明である。

認知障害の疫学

PD における認知障害の発現頻度は？

認知症を伴わない PD における認知障害の発現頻度に関する研究では、様々な定義が使用されており、対象集団および方法論 (例、認知機能検査の種類と数) も異なる。したがって、報告されている発現頻度は研究グループ間で大きく異なる (Table 1)^{1,2,19,20,57,58}。

便宜的標本 (convenience sample)*の患者 1,346 例を検討した最近のメタ解析では、約 26% の患者が MCI に分類された⁵⁹。しかし、便宜的標本に基づく研究は、多くの場合、バイアスが大きく、過剰診断または過小診断の可能性がある。他の研究では、任意抽出 (unselected) された地域住民に基づく PD 患者の横断的標本が検討されている。この研究では、患者の平均罹病期間が 10 年を超

*日本語版注釈：研究の利便性を図るために無作為化を行わず、アクセス可能な対象者から構成された標本。

Table 1 認知症を伴わないPDにおける認知機能障害に関する推定値の要約

Selection	Design	Mean disease duration	Criteria used to define CI	Proportion MCI	Reference
Clinic based	Prevalent	5.4 years (normal cognition)/ 9.2 years (PD-MCI)/ 16.8 years (PDD)	Deficit in neuropsychologic tests \geq 1.5 standard deviation below normal, in at least 1 cognitive domain	21%	20
Community based	Prevalent	> 10 years	\geq 2 Standard deviations below the mean for healthy elderly control subjects in 1 or more neuropsychologic tests	55%	57
Community based	Incident	2.3 years	Age- and education-corrected z scores 1.5 standard deviations below the mean for at least 1 cognitive domain	18.9%	19
Clinic based	Incident	18.8 months	Impaired performance in at least 3 cognitive tests	24%	2
Community based	Incident	Not reported	Impairment in MMSE, pattern recognition memory, or ToL tests relative to normative data	36%	1
Clinic based	Incident	1.2 years	Scoring 2 standard deviations below age- and education-adjusted MMSE norms	5.8% at 5-year follow-up	58

CI = 認知障害, MCI = 軽度認知障害, MMSE = Mini-Mental State Examination, PDD = パーキンソン病における認知症, Tol = ロンドン塔 (Tower of London)

えており、認知症を伴わないPD患者の50%以上でMCIが認められた⁵⁷。こうした研究の対象となった患者の罹病期間は様々であり、認知障害を伴う患者の割合は、PD罹病期間とともに上昇する可能性が高いと考えられる。新規診断患者に注目した研究は少ないが、方法論の不備および対照群の欠如により、知見にはやや問題がある。例えば、ごく初期の研究では、認知症が厳密に除外されておらず、新規診断患者の16%で認知障害が報告されている⁶⁰。地域住民の新規診断患者を対象とし、認知障害を伴う患者の割合を検討した最近の2件の研究では、認知障害有病率は36% (CamPaIGN study)¹ および17.8%¹⁹であった。

早期PD患者の臨床試験であるDATATOP試験のコホートにおいて、認知障害発現率は2年後が2.4%、5年後が5.8%であった⁵⁸。しかし、この試験は、PD患者の初期認知障害の検出感度がやや低い、標準化 Mini-Mental State Examination (MMSE) のスコアを使用していた。したがって、PDにおける認知障害の発現率を明示するには、今後さらに前向き研究を行う必要があり、その際は年齢をマッチさせた対照群を設定するのが望ましい。

認知障害のリスクファクターは？

DATATOP試験では、認知障害発現の関連因子として、高齢、幻覚、男性、パーキンソニズムの顕著な対称性、言語障害・嚥下障害、胃腸/泌尿器疾患を認めている⁵⁸。いくつかの横断的研究では、PDにおける認知障害が高齢、男性、重症の運動症状、抑うつと関連することが明らか

にされている⁶¹⁻⁶³。PD患者の認知機能に対する視床下核の深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) の効果を検討したメタ解析では、DBS後、多数の認知領域で機能低下が示され、遂行機能、言語学習、記憶への有意な影響が認められた⁶⁴。地域住民コホートの縦断的研究による、認知症を伴わないPD患者における認知障害の発現リスクの関連因子の探索はほとんど行われていない⁶。

認知症リスクは認知障害サブタイプによって異なるのか？

既にPDの診断を受けた (prevalent) 患者に関するいくつかの研究では、PDと確定診断されたコホートにおける認知症の発現率が1,000人・年あたり100人であることが示唆され、これは毎年PD患者の約10%が認知症に移行することを意味している⁵。この割合は、新規発症 (incident) コホートのほうが低いとのエビデンスがある⁶。PDでは経時的に全般的認知機能は低下するが、認知機能低下速度および認知機能低下までの期間は患者によって大きく異なる。認知症を伴わないPD患者の場合、記憶力と視覚構成能力はゆっくりと低下する^{58,65}。認知障害の早期発現は、より急速な認知機能低下と関連するとのエビデンスが得られている^{21,58,66}。最近実施された5年間の縦断的研究のデータから、遺伝的因子 (タウのハプロタイプ)、非振戦性運動症状の重症度、および加齢が、より急速な認知機能低下および認知症発症リスクの上昇と関連することが実証されている⁶。幻視を伴うPD患者は、幻視を伴わないPD患者に比べ、認知機能の低下が迅速

であり、主な障害は顔の視覚的記憶および視知覚-視空間機能にみられる⁶⁷。幻覚のあるPD患者の45%は1年後に認知症を発症し、約70%には複数の認知機能領域に障害がみられた。幻覚を伴わないPD患者の場合、2つの認知機能領域に障害がみられた患者は10%にすぎなかった。別の縦断的研究でも、幻視を伴う患者は、認知症発症リスクが高いことが実証されている。すなわち、追跡調査時（平均期間：30ヵ月）、幻視を伴う患者の75%が認知症を発症していたのに対し、幻視を伴わない場合、認知症の基準を満たした患者はいなかった⁶⁸。

PDでは様々なMCIプロファイルが報告されているが、これらのプロファイルの違いが進行性の認知機能低下および認知症発症リスクの差につながるのか否かを検討した研究はまだごくわずかである。Janvinらによる1件の小規模研究において、試験開始時に単一領域・健忘型MCIがみられた患者では、その後、認知症が発現した患者は40%にすぎなかったのに対し、複数領域型MCIまたは単一領域・非健忘型MCI患者では60%を超えたことが報告されている²¹。これより大規模な最近の研究データでは、特定の認知機能検査〔意味流暢性（semantic fluency）の検査、重なり合う五角形を模写する課題（intersecting pentagon copying）〕の成績不良が認知症リスク上昇と関連したのに対し、音素流暢性（phonemic fluency）、TOL課題成績、COMT遺伝子型は関連しなかったことが実証されている⁶。この研究の著者らによると、この知見から、後部皮質野（側頭および頭頂-後頭）関連課題で認められる認知機能低下が、PDDの発現と関連することが示唆されるという。したがって、重要な問題は、認知プロファイルやサブタイプの違いが認知症発症リスクの差に関連するののか否かという点である。

認知障害「関連」症状の意義とは？

多くの非運動症状および運動症状が、認知症を伴わないPD患者の認知機能障害と関連する。

幻視、無感情（apathy）、抑うつは、認知症発症および急速な認知機能低下のリスクファクターであることが明らかになっている^{10,69,70}。認知症を伴わないPDにおける認知障害の神経精神医学的な相互関連因子についての詳細は不明である。認知症を伴わないPD患者の大規模標本において精神医学的症候のプロファイルおよび関連性を検討した横断的研究では、コホートの41%に遂行機能障害が認められた。精神神経障害（主に無感情（apathy）

と幻覚）は、遂行機能障害の強い予測因子であった⁶²。軽症ないし中等症のPD患者の非運動症状に関する最近の横断的研究では、重大な精神医学的症候と様々な領域の認知機能障害の両方がみられる患者サブグループが同定されている⁷¹。他の研究では、認知症を伴わないPDにおける遂行機能障害が、抑うつ^{72,73}、幻覚^{62,74}、病的賭博⁷⁵、REM睡眠行動障害⁷⁶と関連付けられている。最近のデータでは、早期PDにおいて、すくみ足歩行と遂行機能障害との関連性が強調されている^{77,78}。

行動および運動症状の各要素は、認知機能と同じ脳亜領域でコントロールされている可能性がある。こうした関連性を同定し、特徴を明らかにすることによって、認知機能低下に関する予後予測マーカーが明らかになり、患者管理が改善されるとともに、認知障害の病態生理に対する理解も深まる可能性があることから、「関連症状（associated symptoms）」の概念に基づいた検討が必要である。

PDにおける認知機能障害の診断・モニタリングのための診断基準・評価法

既存の評価法を最大限に活用するために必要な追加データは？

認知症を伴わないPD患者の認知機能を検討した研究の多くは、包括的な一連の検査/評価尺度よりもむしろ、選択した神経心理学的検査を使用している。PDにおける認知機能検査には、多数の神経心理学的評価尺度が利用可能である（Table 2参照）。これらの評価尺度は、評価対象となる認知機能領域および課題が異なり、検査の実施方法も様々であるため、研究間の比較は困難である。PDでの使用を目的に特別に開発された評価尺度もあるが、それ以外の尺度は、より一般的な使用を考慮して作成されている。PDに特異的な評価尺度は、関係する認知機能領域に的を絞っていると考えられ、これらの使用には明らかな利点がある。しかし、より全般的な尺度も有用であり、特にPDDと他の種類の認知症との鑑別や、異なる疾患間での直接比較が可能になるという点で、役立つと考えられる。PDにおける認知機能評価尺度の使用に関する既報の批判的評価の結果、10種類の評価尺度がPDでの使用に適している可能性があった⁷⁹。これらをTable 2に要約する⁸⁰⁻⁹⁹。

Table 2 認知機能障害の評価尺度の要約

Scale	Strengths	Limitations
<p>Scales validated in Parkinson's disease (PD) but not specific to PD</p> <p><i>Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)</i>⁸³</p> <p>Test for global cognitive function in neurodegenerative diseases</p> <p>Measures frontal subcortical deficits</p> <p>Tests: attention, initiation-perseveration, construction, conceptualization, memory</p> <p><i>Mini-Mental State Examination (MMSE)</i>⁸⁵</p> <p>General screening instrument for cognitive impairment</p> <p>Tests: orientation, registration (immediate memory), attention and calculation, short-term memory (short-term recall), and language</p> <p><i>Cambridge Cognitive Assessment (CAMCOG)</i>⁸⁸</p> <p>Assessment of cognitive function and dementia in elderly populations</p> <p>Tests: orientation, language, memory, attention and calculation, praxis, abstract thinking, and perception</p> <p><i>Frontal Assessment Battery (FAB)</i>⁸⁴</p> <p>Assesses frontal-lobe function</p> <p>Tests: verbal fluency, conceptualization, motor programming, inhibitory control, and environmental autonomy</p> <p><i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i>⁹⁴</p> <p>Screening instrument for cognitive dysfunction</p> <p>Tests: executive functions, visuospatial abilities, naming, attention, memory, abstraction, language, and orientation</p>	<p>Valid and reliable⁸²</p> <p>Sensitive tool for detecting frontal-lobe dysfunction in PD dementia⁸⁰</p> <p>Takes into account variation in cognitive function in PD⁸⁸</p> <p>Simple and easy to administer</p> <p>High sensitivity for detecting Parkinson's disease dementia (PDD)^{81,87}</p> <p>Strong validity and reliability</p> <p>Administration time, 10 minutes</p> <p>Superior to MMSE when used as a screening instrument in PD⁸⁹</p> <p>Good discriminant validity for mild cognitive impairment (MCI) and dementia in PD⁸⁹</p> <p>Suitably accurate, brief test when screening all levels of cognition in PD¹⁰⁰</p> <p>Excellent discrimination of MCI and dementia in PD; at least equivalent to SCOPA-COG¹⁰⁰</p> <p>Validity, reliability, and correlation with MMSE demonstrated in PDD⁸⁶</p> <p>Distinguishes mild and moderate dementia in PD⁸⁶</p> <p>Brief test</p> <p>Administration time, 10–15 minutes</p> <p>Good reliability and validity in tests and good discriminative properties</p> <p>Can detect early changes in cognitive function</p>	<p>Administration time, 20–45 minutes⁸⁹</p> <p>Performance influenced by age and educational level⁸⁹</p> <p>Memory subscale simple</p> <p>Dependent on age and educational level⁸³</p> <p>Does not appear valid as a screening instrument for cognitive impairment or dementia in PD⁸⁸</p> <p>Low sensitivity for diagnosis of dementia in pathologies other than Alzheimer's disease⁹⁶</p> <p>Administration time, 25–30 minutes⁸⁷</p> <p>Aging associated with poorer scores⁸⁷</p> <p>The construct of the test does not cover all patterns of cognitive impairment in PD</p> <p>No studies assessing this scale in PD</p> <p>Suboptimal specificity and positive predictive value at recommended screening cutoff point, precluding its use as a diagnostic instrument⁸⁹</p> <p>Sensitivity to measure ongoing decline in cognitive function not clear</p> <p>Cortically mediated cognitive functions not included</p> <p>Orientation item heavily represented</p> <p>Distribution of tests questionable</p> <p>Mainly assesses frontal-subcortical function and not those subtypes indicative of dementia</p>
<p><i>Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale (ADAScog)</i>⁸⁷</p> <p>Designed to assess cognitive function in Alzheimer's disease</p> <p>Tests: memory, language, orientation, praxis</p> <p>Scales validated in PD and specific to PD</p> <p><i>Mini-Mental Parkinson (MMP)</i>⁹¹</p> <p>Designed to identify PD patients requiring more comprehensive testing</p> <p>Tests: orientation, visual registration, attention, verbal fluency, visual recall, set shifting, and concept processing</p> <p><i>Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-COG)</i>⁸⁶</p> <p>Designed to assess changes in cognitive deficits in PD and as screen for PD dementia</p> <p>Tests: memory, attention, executive function, and visuospatial functioning</p>	<p>Administration time, 10 minutes</p> <p>Good reliability and validity in tests and good discriminative properties</p> <p>Can detect early changes in cognitive function</p>	<p>Sensitivity to measure ongoing decline in cognitive function not clear</p> <p>Cortically mediated cognitive functions not included</p> <p>Orientation item heavily represented</p> <p>Distribution of tests questionable</p> <p>Mainly assesses frontal-subcortical function and not those subtypes indicative of dementia</p>

Table 2 (Continued)

Scale	Strengths	Limitations
<p><i>Parkinson Neuropsychiatric Dementia Assessment (PANDA)</i>⁹² Designed to screen for PDD Tests: attention, working memory, verbal fluency, processing and visuospatial ability, with a brief section covering mood and drive <i>Parkinson's Disease—Cognitive Rating Scale (PD-CRS)</i>⁹⁰ Captures the whole spectrum of cognitive functions over the course of the disease Tests: attention, working memory, verbal fluencies (alternating and action), verbal memory (immediate and delayed), clock drawing, clock copying, and naming</p>	<p>Administration time, 8–10 minutes</p> <p>Administration time, 17–26 minutes</p> <p>Significantly differentiates cognitively intact PD and both PD-MCI and PDD</p> <p>Assesses frontostriatal executive defects and posterior cortical dysfunction</p> <p>Cortical items differentiate PD nondementia from PDD</p> <p>High sensitivity and selectivity for screening PDD</p>	<p>Does not include instrumental cortical functions</p> <p>Further validation required</p> <p>Normative data required</p>

モントリオール認知評価 (Montreal Cognitive Assessment) は短時間 (10 分間) の検査であり, 日常診療で容易に実施可能である⁹⁴。PD 患者を対象とした最近の 2 件の研究では, この検査法が PD における認知機能障害のスクリーニング法として適切であり, その感度は, MMSE よりも優れ, Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-COG) と少なくとも同等であることが実証されている^{89,100}。しかし, スクリーニングのカットオフ値における特異度は最適水準に達しておらず, 診断法としての活用には限界がある。このスクリーニング検査の結果が陽性的場合, さらに追加の神経心理学的評価を行うことが推奨される⁸⁹。

PD における認知障害の臨床像は不均一であることから, 複数の認知機能領域および脳領域を通じたあらゆる障害の特徴を把握できる評価法を使用すべきである。Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS) には, 皮質機能障害を評価する時計模写課題 (clock copying) および対面呼称課題 (confrontation-naming task) が含まれており, このような要件にある程度対応していると考えられる⁹⁵。最近, PD-CRS の精神測定特性が独立して評価されており, その結果, この評価尺度と MMSE および SCOPA-COG との強い相関関係, また, 十分なレベルの受容性, 内部整合性, 構成概念妥当性, 精度が認められた¹⁰¹。しかし, PD-CRS については, PD での妥当性をさらに検証する必要がある。SCOPA-COG と PD-CRS の検査所要時間は比較的長いが, PD-CRS のほうが短時間で実施できるため (17 分 対 45 分), 日常診療には PD-CRS が適していると考えられる。

神経心理学的評価には, PD 早期に既に存在しうる軽微な認知障害を検出できる高感度な尺度を選択する必要がある。SCOPA-COG と PD-CRS は両者とも早期の認知機能変化を検出可能と考えられるが^{92,95}, 現在のところ, 他の評価尺度も含め, 基準となるデータが不足している。

新たな評価法が必ずしも必要とされているわけではないが, 今後さらに研究を行い, 既存の評価尺度の妥当性を検証していく必要がある。基準となるデータがあれば, 早期認知機能障害の診断を標準化するためのカットオフ値の決定に役立つであろう。また, 認知症への移行をモニターできるよう, 認知機能の経時的変化も検出できる必要がある。こうした目的に最も適した評価法を判断するためには, 大規模患者コホートの縦断的データが必要である。必ずしも単一の評価尺度が, 認知機能の全スベ

クトラムを評価でき、要求される感度を満たすとは限らないと考えられる。したがって、使用目的や、実地臨床用途なのか研究用途なのかに応じて、複数の評価尺度を組み合わせて使用するのが最善策であると考えられる。

認知症を伴わないPD患者の認知障害に関し、特別な診断基準は必要か？

PDDについては診断基準および利用可能な診断ガイドラインが発表されているが^{102,103}、これらの妥当性はまだ広範には検証されていない。一方、認知症を伴わないPDにおける認知障害について、確立された診断基準は存在しない。こうした診断基準があれば、縦断的な追跡調査研究、臨床病理学的な相関研究、明確に定義された均一な集団を対象とした治療試験が実施可能となるであろう。

神経心理学的な所見に加え、臨床的特徴、神経生物学の特徴（適切なバイオマーカー等）、患者の機能状態を考慮に入れた診断法も、有用であろう。PDにおける認知障害の身体機能への影響を評価した研究がいくつか報告されているが^{104,105}、認知症を伴わない患者において、認知障害と日常生活動作との間には明らかな関連性が認められる¹⁰⁵。今後の研究では、手段的（instrumental）日常生活動作に関し、神経心理学的検査の成績と身体機能状態との関連性をさらに明確にしていく必要がある。これらの側面の検討では、実際の動作（performance）に基づく評価を含め、患者の日常生活機能を包括的に評価できる手法が必要である。こうした評価法は認知障害とPDDとの鑑別にも重要な役割を果たす。この課題の達成には、臨床試験を実施し、神経心理学的検査の成績と機能的または全体的転帰（outcome）との相関性を検討することが一助となるであろう。ただし、認知障害の機能的影響とPDの他の側面〔運動症状および非運動症状（例、気分および無感情（apathy））による影響との鑑別が、主な課題の1つとなると予想される。

「MCI」の概念はPDに適用できるか？

MCIの現行の概念がPD患者に適用される機会はますます増えているものの、こうした適用が適切か否かは明示されていない¹⁸⁻²⁰。

MCIを伴うPD患者を対象とした唯一の長期追跡調査研究では、4年間で約60%の患者に認知症が発現した²¹。一般集団のコホート研究における年間移行率は8～10%

であり、累積長期移行率は約31%と報告されている¹⁰⁶。しかし、一般集団におけるMCIとは異なり、PD患者には既に確立された神経変性疾患があり、これにより認知症発現リスクが上昇している。MCIの概念はPD患者に適用できる可能性があるが、病因に関連した相違点も考慮すべきである。MCIを伴うPD患者の場合、基礎的病因は主としてPDの神経病変にあると推定される。異なる神経病変を鑑別できる単一または複数のバイオマーカーが使用できれば、特異的なMCI症候群の同定に役立つと考えられるが、現在のところこのようなマーカーは認められていない。

認知症を伴わないPDにおける認知障害：治療および管理の意義

PDの認知障害に対するドパミン補充療法のエビデンスは？

新たに診断されたPDにおいてレボドパ（L-ドパ）またはドパミンアゴニスト（ペルゴリド）を検討した2年間の縦断的、並行群間比較、無作為化、非盲検試験では、その後に成績が低下はしたが、特定の認知課題において、両剤が不完全ではあるものの長期間持続する改善効果を示すことが示唆された。試験期間中、いずれの投与群でも、注意力、短期記憶、ストループ検査に有意な変化は認められなかった¹⁰⁷。さらに別の研究では、軽症PD患者の認知機能に対するドパミンアゴニストとL-ドパの影響が検討されている¹⁰⁸。この研究の結果から、ドパミン補充療法がその薬理作用に応じ、認知機能に複雑な影響を及ぼす可能性があることが実証された。D1/D2受容体のドパミンアゴニストであるペルゴリドは認知機能を低下させなかったが、D2/D3受容体アゴニストであるプラミベキソールは、L-ドパとの比較において、言語流暢性、短期言語記憶、注意-遂行機能を悪化させた¹⁰⁸。これらの研究や他の研究では、PDの運動症状の治療に使用されるドパミン作動性薬剤が、早期PD患者の認知機能に有益または有害な影響を及ぼしうることが示されている¹⁰⁷⁻¹¹¹。早期/軽症PDにおいて、ドパミン補充療法は背側線条体に依存する認知能力〔例、タスクの切替え（task-set switching）〕を高める一方、腹側線条体に依存する認知能力〔例、逆転学習（reversal learning）〕は低下させる¹¹²。ドパミン作動性薬剤に起因する緊張性ドパミン神経伝達の増大によって、学習に不可欠なドパミン放出の位相性

Table 3 認知症を伴わないPDの認知障害に対する非ドパミン作動系補充療法の研究

Drug	Study design	Outcome	Reference
<i>Cholinergic</i>			
Donepezil	Open label	Improvement in the Wisconsin Card Sorting Test and DIGIT Span in 10 PD patients with executive problems	117
Galantamine	Double blind, placebo controlled	Did not lead to any improvement in attention/executive function, memory, or visuospatial performance	115
<i>Norepinephrine reuptake inhibitor</i>			
Atomoxetine	Open-label, exploratory	Associated with improvements in behavioral measures of executive dysfunction	118
	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	Associated with significant improvement in global cognition	120
<i>Glutamatergic</i>			
Amantadine	Nonrandomized, observational	Associated with slower mental decline, delaying the onset of dementia and attenuating its severity	116

(phasic)の変動が隠され、認知能力が低下すると考えられる¹¹³。認知機能に対するドパミン補充療法の効果の差は、線条体におけるドパミン枯渇の時空間的進展を反映している可能性がある¹¹²。中脳皮質および中脳辺縁系領域のドパミン欠乏は黒質線条体投射領域よりも軽度であり、これは遺伝的因子（例、COMTまたは脳由来神経栄養因子の多型）の影響を受けている可能性がある^{6,114}。

PDの認知障害に対する非ドパミン作動系補充療法のエビデンスは？

いくつかの研究において、認知症を伴わない認知障害患者における非ドパミン作動系補充療法の効果が検討されている¹¹⁵⁻¹¹⁸。コリン作動性、ノルアドレナリン作動性、グルタミン酸作動性の神経伝達物質系を標的とした薬剤が検討されており、これらをTable 3に要約する。

一部の非ドパミン作動系の補充療法で認知障害の改善が認められているが、試験デザイン、標本サイズ、忍容性に問題があり、既報の知見の解釈は制限される¹¹⁵⁻¹¹⁸。コリン作動性薬剤はPDDの治療に用いられるが¹¹⁹、認知症を伴わないPD患者の認知障害における研究はわずかである。ドネペジルの小規模非盲検試験では、遂行機能障害症候群の患者において、認知機能の改善が実証されている¹¹⁷。しかし、ガランタミンの無作為化試験では、認知機能の有意な改善は報告されていない¹¹⁵。さらに、ガランタミンの忍容性は不良であり、主に胃腸系有害事象およびPD症状の増悪が認められた¹¹⁵。ノルアドレナリン再取り込み阻害薬のアトモキセチンをうつ病状態のPD患者に投与した無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、全般的認知機能の有意な改善が認められている¹²⁰。認知症を伴わないPD患者に対するアトモキセチンを検討した小規模非盲検試験では、遂行機能障害の行動面の

改善が報告され、アトモキセチンの忍容性は良好であった¹¹⁸。N-メチル-D-アスパラギン酸受容体(N-methyl-D-aspartate receptor; NMDAR)遮断特性を持つグルタミン酸作動性薬剤のアマンタジンでは、PDにおける認知症の発症遅延との関連が認められており、アマンタジン投与期間は認知症発現までの期間と相関した¹¹⁶。これらの知見を踏まえ、認知障害を伴う非認知症PD患者を対象とした非ドパミン作動系補充療法の研究をさらに進めていくのが妥当と考えられる。

薬物療法以外にどのような治療を考慮すべきか？

ADおよびPDなど、いくつかの疾患の管理において、運動療法プログラムが検討されている^{121,122}。小規模な非無作為化試験では、6ヵ月間にわたる多面的な運動療法プログラムによって、高齢PD患者の遂行機能が改善可能であることが示唆されている¹²²。運動療法の脳に対する効果には、ニューロン新生/血管新生の刺激が介在する可能性がある¹²³。しかし、介入法および治療遵守状況の標準化やエフェクトサイズの不確実性に関し、なお問題が残っている。

全般的な栄養状態および臨床診療における「栄養療法」は、ADの管理に有益である可能性があり、そのエビデンスが得られている¹²⁴。栄養療法の効果の発現機序として、シナプス形成の増加およびアミロイドβ産生の減少が示唆されている¹²⁴。しかし、これを支持する無作為化試験データはわずかしかない。PDにおける認知障害を対象とした研究は実施されていないが、こうした栄養療法を考慮する必要がある。

DBSや淡蒼球切除術といった外科的介入は、神経精神医学的疾患の治療の進歩を象徴している。しかし、PD患者の認知機能に対する効果は様々であり、相反している。

PD 患者に対する視床下核 DBS では、確率的学習課題 (probabilistic learning task) 遂行中、関連性の弱い手がかりの組み合わせ (weakly associated cue combinations) に関する学習が選択的に改善され¹²⁵、タスク切り替え課題 (set-shifting task) の成績も改善されたが¹²⁶、約 25% の患者では記憶力低下および精神医学的障害も認められた¹²⁷。運動症状の緩和を目的とした淡蒼球破壊術 (surgical lesioning) を含む後腹側淡蒼球切除術でも、遂行機能悪化との関連が認められている¹²⁸。

PD における認知障害の管理に関する全般的問題と重要課題

認知症を伴わない PD 患者の認知障害に対する関心は増しているが、日常的なスクリーニングおよび治療は実地臨床に取り入れられていないのが現状である。

認知症を伴わない PD 患者の認知障害に対する、神経伝達物質の補充療法または調節療法の使用については、現在のところ、これを支持または否定するエビデンスは不十分である。L-ドパおよび非ドパミン作動系の補充療法の効果には差があること、また、認知機能障害サブタイプの違いは基礎的病変の相違を反映するとの仮説があること⁶を考慮すると、特定の薬物療法が特定の認知障害パターンに有効であるのか否かという疑問が提起される。しかし、追加研究を開始する前に、認知症を伴わない PD における認知障害の管理に関し、数多くの根本的問題に取り組む必要がある。

薬剤による早期介入が臨床的に有用か否かについては、まだ確定的な結論が得られていない。神経変性疾患の早期治療は予後に影響する可能性があり、対症療法薬の使用により長期的に疾患修飾効果が得られる可能性も示唆されている¹²⁹。この点の探索を進めるには、認知障害の臨床像および疫学的特徴や、一般に受け入れられている「疾患修飾」の定義について、理解を深める必要がある。例えば、疾患修飾療法候補の早期使用を視野に入れた精密検査の実施 (例、機能的画像法の早期使用) は、認知症への急速な進行が予想される認知機能障害サブタイプに対して有効なのか⁶。また、臨床試験で採用すべき有効性の評価尺度および評価項目も定める必要がある。臨床試験では、精神・身体機能的な能力、生活の質、介護者負担の評価を含め、認知障害の臨床的影響に関する評価項目を設定する必要がある。

結 論

認知症を伴わない PD 患者の認知障害に対する関心が高まっている。新たに診断された未治療 PD 患者を含め、多くの PD 患者に認知障害が認められる。しかし、多くの場合は症状が微妙であり、診断基準および評価方法に関するコンセンサスもないことから、実地臨床では認知障害が十分に認識されていない。認知症を伴わない PD における認知機能障害が、治療的介入の対象となるのか否かは不明である。

認知症を伴わない PD における認知障害に関する研究では、以下の分野の理解を深めていく必要がある。

1. 認知症を伴わない PD における認知障害と PDD との関連性、および認知症のリスクファクターの同定
2. 認知機能障害の精神・身体機能面への影響
3. 認知障害および機能に対する薬物療法の影響、および PDD の予防や発症時期の遅延における薬物療法の効果

認知症を伴わない PD 患者における認知障害の診断および管理を改善するため、今後扱われるべき多くの研究課題が特定されている。

- 新たに診断された PD 患者コホートの認知機能に関する縦断的研究を行い、早期における認知障害のパターンの特徴を明示し、認知症発現リスクとの関連性を明確にする必要がある。
- 神経心理学的評価のための全般的評価尺度および PD 特異的な評価尺度について、さらに妥当性を検証する必要がある。これらの尺度について基準となるデータを得ることで、PD における認知障害の診断基準を策定し、その真の有症率を確定することができる。認知機能の評価が標準化できれば、臨床試験における治療的介入の評価にも役立つと考えられる。
- 集団研究 (population study) を実施し、現在利用可能な評価方法の妥当性と経時的変化に対する検出力を評価する必要がある。
- 可能な場合には、神経画像検査・遺伝子・病理に関する研究で得られたデータや、患者および情報提供者が報告した転帰 (outcome) データで研究を補完し、PD における認知障害のプロファイルおよびその影響

の包括的全体像を明らかにすべきである。

- 既存および新規の治療法（潜在的な疾患修飾療法も含む）についてさらに試験を実施し、認知機能に対する治療の影響および認知症予防における潜在的役割を評価する必要がある。

REFERENCES

- Foltnie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*. 2004;127:550-560.
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 2005;65:1239-1245.
- Aarsland D, Bronnick K, Fladby T. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11:371-378.
- Mamikonyan E, Moberg PJ, Siderowf A, et al. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:226-231.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 2001;56:730-736.
- Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009;132:2958-2969.
- Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Caregiver-burden in parkinson's disease is closely associated with psychiatric symptoms, falls, and disability. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12:35-41.
- Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:784-788.
- Klepac N, Trkulja V, Relja M, Babic T. Is quality of life in non-demented Parkinson's disease patients related to cognitive performance? A clinic-based cross-sectional study. *Eur J Neurol*. 2008;15:128-133.
- Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:36-42.
- Carbon M, Marie RM. Functional imaging of cognition in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:475-480.
- De Leonibus E, Manago F, Giordani F, et al. Metabotropic glutamate receptors 5 blockade reverses spatial memory deficits in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:729-738.
- Meyer PM, Strecker K, Kendziorra K, et al. Reduced alpha4-beta2* nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:866-877.
- Aarsland D, Beyer MK, Kurz MW. Dementia in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2008;21:676-682.
- Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*. 1997;349:1793-1796.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56:303-308.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58:1985-1992.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256:183-194.
- Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*. 2009;72:1121-1126.
- Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:1272-1277.
- Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord*. 2006;21:1343-1349.
- Green J, McDonald WM, Vitek JL, et al. Cognitive impairments in advanced PD without dementia. *Neurology*. 2002;59:1320-1324.
- Bronnick K, Alves G, Aarsland D, Tysnes OB, Larsen JP. Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*. 2011;25:114-124.
- Cronin-Golomb A, Braun AE. Visuospatial dysfunction and problem solving in Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 1997;11:44-52.
- Dujardin K, Degreef JF, Rogelet P, Defebvre L, Destee A. Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 1999;246:783-788.
- Lewis SJ, Cools R, Robbins TW, Dove A, Barker RA, Owen AM. Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2003;41:645-654.
- Siebert RJ, Weatherall M, Taylor KD, Abernethy DA. A meta-analysis of performance on simple span and more complex working memory tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 2008;22:450-461.
- Weintraub D, Moberg PJ, Culbertson WC, Duda JE, Stern MB. Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol*. 2004;17:195-200.
- Osman M, Wilkinson L, Beigi M, Castaneda CS, Jahanshahi M. Patients with Parkinson's disease learn to control complex systems via procedural as well as non-procedural learning. *Neuropsychologia*. 2008;46:2355-2363.
- Wilkinson L, Jahanshahi M. The striatum and probabilistic implicit sequence learning. *Brain Res*. 2007;1137:117-130.
- Wilkinson L, Khan Z, Jahanshahi M. The role of the basal ganglia and its cortical connections in sequence learning: evidence from implicit and explicit sequence learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2009;47:2564-2573.
- Pillon B, Deweer B, Michon A, Malapani C, Agid Y, Dubois B. Are explicit memory disorders of progressive supranuclear palsy related to damage to striato-frontal circuits? Comparison with Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neurology*. 1994;44:1264-1270.
- Whittington CJ, Podd J, Kan MM. Recognition memory impairment in Parkinson's disease: power and meta-analyses. *Neuropsychology*. 2000;14:233-246.
- Whittington CJ, Podd J, Stewart-Williams S. Memory deficits in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28:738-754.
- Carbon M, Ma Y, Barnes A, et al. Caudate nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and brain activation in Parkinsonism. *Neuroimage*. 2004;21:1497-1507.
- Stern Y, Langston JW. Intellectual changes in patients with MPTP-induced parkinsonism. *Neurology*. 1985;35:1506-1509.
- Stern Y, Tetrad JW, Martin WR, Kutner SJ, Langston JW. Cognitive change following MPTP exposure. *Neurology*. 1990;40:261-264.
- Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*. 1991;114:2095-2122.
- Beyer MK, Aarsland D, Greve OJ, Larsen JP. Visual rating of white matter hyperintensities in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21:223-229.
- Huang C, Mattis P, Perrine K, Brown N, Dhawan V, Eidelberg D. Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70:1470-1477.
- Junque C, Ramirez-Ruiz B, Tolosa E, et al. Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*. 2005;20:540-544.
- Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA. Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord*. 2003;18:784-790.
- Ibarretxe-Bilbao N, Tolosa E, Junque C, Marti MJ. MRI and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;

- 24(Suppl 2):S748-S753.
44. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:254-259.
 45. Ramirez-Ruiz B, Marti MJ, Tolosa E, et al. Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Eur J Neurol*. 2007;14:750-756.
 46. Bronnick K, Emre M, Tekin S, Haugen SB, Aarsland D. Cognitive correlates of visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:824-829.
 47. Santangelo G, Trojano L, Vitale C, et al. A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. *Mov Disord*. 2007;22:2418-2425.
 48. Llebaria G, Pagonabarraga J, Martinez-Corral M, et al. Neuropsychological correlates of mild to severe hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:2785-2791.
 49. Dagher A, Owen AM, Boecker H, Brooks DJ. The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease. *Brain*. 2001;124:1020-1032.
 50. Cools R, Stefanova E, Barker RA, Robbins TW, Owen AM. Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: the role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain*. 2002;125:584-594.
 51. Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH, et al. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002;51:156-164.
 52. Dagher A, Nagano-Saito A. Functional and anatomical magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Mol Imaging Biol*. 2007;9:234-242.
 53. Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, Dickson DW, Røyttä M. Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2000;100:285-290.
 54. Sabbagh MN, Adler CH, Lahti TJ, et al. Parkinson disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23:295-297.
 55. Alves G, Bronnick K, Aarsland D, et al. CSF amyloid-beta and tau proteins, and cognitive performance, in early and untreated Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:1080-1086.
 56. Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, et al. CSF amyloid [beta > 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75:1055-1061.
 57. Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;15:126-131.
 58. Uc EY, McDermott MP, Marder KS, et al. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology*. 2009;73:1469-1477.
 59. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010;75:1062-1069.
 60. Reid W, Hely M, Morris JG, et al. A longitudinal study of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *J Clin Neurosci*. 1996;2:327-333.
 61. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004;61:1906-1911.
 62. Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Garcia-Sanchez C, Gironell A. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord*. 2008;23:1889-1896.
 63. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, et al. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:304-308.
 64. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Troster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2006;5:578-588.
 65. Muslimovic D, Schmand B, Speelman JD, de Haan RJ. Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007;13:920-932.
 66. Levy G, Jacobs DM, Tang MX, et al. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17:1221-1226.
 67. Ramirez-Ruiz B, Junque C, Marti MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Cognitive changes in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23:281-288.
 68. Ibarretxe-Bilbao N, Ramirez-Ruiz B, Junque C, et al. Differential progression of brain atrophy in Parkinson's disease with and without visual hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:650-657.
 69. Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destee A, Dèfebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:2391-2397.
 70. Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:377-382.
 71. Mavandadi S, Nazem S, Ten Have TR, et al. Use of latent variable modeling to delineate psychiatric and cognitive profiles in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17:986-995.
 72. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, et al. Relationship between depression and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease without dementia. *J Neurol*. 2009;256:632-638.
 73. Starkstein SE, Preziosi TJ, Berthier ML, Bolduc PL, Mayberg HS, Robinson RG. Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*. 1989;112:1141-1153.
 74. Grossi D, Trojano L, Pellecchia MT, Amboni M, Fragassi NA, Barone P. Frontal dysfunction contributes to the genesis of hallucinations in non-demented Parkinsonian patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20:668-673.
 75. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, Verde F, Grossi D, Barone P. Cognitive dysfunctions and pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:899-905.
 76. Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2009;66:39-47.
 77. Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:395-400.
 78. Amboni M, Picollo M, Cozzolino A. Neuropsychiatric disturbances in parkinsonian patients with and without freezing of gait. *Mov Disord*. 2009;24:S233.
 79. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Mov Disord*. 2009;24:1103-1110.
 80. Aarsland D, Litvan I, Salmon D, et al. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1215-1220.
 81. Athey RJ, Porter RW, Walker RW. Cognitive assessment of a representative community population with Parkinson's disease (PD) using the Cambridge Cognitive Assessment-Revised (CAMCOG-R). *Age Ageing*. 2005;34:268-273.
 82. Brown GG, Rahill AA, Gorell JM, et al. Validity of the Dementia Rating Scale in assessing cognitive function in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999;12:180-188.
 83. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA*. 1993;269:2386-2391.
 84. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55:1621-1626.
 85. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-198.
 86. Harvey PD, Ferris SH, Cummings JL, et al. Evaluation of dementia rating scales in Parkinson's disease dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2010;25:142-148.
 87. Hobson P, Meara J. The detection of dementia and cognitive impairment in a community population of elderly people with Parkinson's disease by use of the CAMCOG neuropsychological test. *Age Ageing*. 1999;28:39-43.

88. Hofer SM, Piccinin AM, Hershey D. Analysis of structure and discriminative power of the Mattis Dementia Rating Scale. *J Clin Psychol.* 1996;52:395–409.
89. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson's disease. *Neurology.* 2009;73:1738–1745.
90. Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, et al. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14:93–101.
91. Mahieux FMM, Boller F, Fermanian J, Guillard G. Mini-Mental Parkinson: first validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behav Neurol.* 1995;8:15–22.
92. Marinus J, Visser M, Verwey NA, et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology.* 2003;61:1222–1228.
93. Mattis S. *Dementia Rating Scale: Professional Manual.* Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1988.
94. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:695–699.
95. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:998–1005.
96. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol.* 2008;255:255–264.
97. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1984;141:1356–1364.
98. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Goddard R. *CAMDEX: the Cambridge Examination for Mental Disorders.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1988.
99. Vitaliano PP, Breen AR, Russo J, Albert M, Vitiello MV, Prinz PN. The clinical utility of the dementia rating scale for assessing Alzheimer patients. *J Chronic Dis.* 1984;37:743–753.
100. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;75:1717–1725.
101. Martinez-Martin P, Prieto-Jurczynska C, Frades-Payo B. [Psychometric attributes of the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale. An independent validation study]. *Rev Neurol.* 2009;49:393–398.
102. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord.* 2007;22:2314–2324.
103. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:1689–1707.
104. Martin RC, Okonkwo OC, Hill J, et al. Medical decision-making capacity in cognitively impaired Parkinson's disease patients without dementia. *Mov Disord.* 2008;23:1867–1874.
105. Rosenthal E, Brennan L, Xie S, et al. Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia. *Mov Disord.* 2010;25:1170–1176.
106. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1386–1391.
107. Kulisevsky J, Garcia-Sanchez C, Berthier ML, et al. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Mov Disord.* 2000;15:613–626.
108. Brusa L, Tiraboschi P, Koch G, et al. Pergolide effect on cognitive functions in early-mild Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2005;112:231–237.
109. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Levodopa treatment may benefit or impair "frontal" function in Parkinson's disease. *Lancet.* 1986;2:970–971.
110. Kulisevsky J, Avila A, Barbanj M, Antonijuan R, Berthier ML, Gironell A. Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels. *Brain.* 1996;119:2121–2132.
111. Pascual-Sedano B, Kulisevsky J, Barbanj M, et al. Levodopa and executive performance in Parkinson's disease: a randomized study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2008;14:832–841.
112. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30:1–23.
113. Jahanshahi M, Wilkinson L, Gahir H, Dharminda A, Lagnado DA. Medication impairs probabilistic classification learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2010;48:1096–1103.
114. Foltynie T, Lewis SG, Goldberg TE, et al. The BDNF Val66Met polymorphism has a gender specific influence on planning ability in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2005;252:833–838.
115. Grace J, Amick MM, Friedman JH. A double-blind comparison of galantamine hydrobromide ER and placebo in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:18–23.
116. Inzelberg R, Bonuccelli U, Schechtman E, et al. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21:1375–1379.
117. Linazasoro G, Lasa A, Van BN. Efficacy and safety of donepezil in the treatment of executive dysfunction in Parkinson disease: a pilot study. *Clin Neuropharmacol.* 2005;28:176–178.
118. Marsh L, Biglan K, Gerstenhaber M, Williams JR. Atomoxetine for the treatment of executive dysfunction in Parkinson's disease: a pilot open-label study. *Mov Disord.* 2009;24:277–282.
119. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2509–2518.
120. Weintraub D, Mavandadi S, Mamikonyan E, et al. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;75:448–455.
121. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300:1027–1037.
122. Tanaka K, Quadros ACJr, Santos RF, Stella F, Gobbi LT, Gobbi S. Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 2009;69:435–441.
123. Eggermont L, Scherder E. Chronic exercise in brain disease. In: McMorris T, Tomporowski P, Audiffren M, eds. *Exercise and Cognitive Function.* Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009:285–306.
124. Scheltens P. Moving forward with nutrition in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2009;16(Suppl 1):19–22.
125. Wilkinson L, Beigi M, Lagnado DA, Jahanshahi M. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus selectively improves learning of weakly associated cue combinations during probabilistic classification learning in Parkinson's disease. *Neuropsychology.* 2011;25:286–294.
126. Page D, Jahanshahi M. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves set shifting but does not affect dual task performance in Parkinson's disease. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2007;15:198–206.
127. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain.* 2005;128:2240–2249.
128. Jahanshahi M, Rowe J, Saleem T, et al. Striatal contribution to cognition: working memory and executive function in Parkinson's disease before and after unilateral posteroventral pallidotomy. *J Cogn Neurosci.* 2002;14:298–310.
129. Ballard CG, Chalmers KA, Todd C, et al. Cholinesterase inhibitors reduce cortical Abeta in dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2007;68:1726–1729.

Abstract

心因性振戦の「臨床検査に基づく」診断基準の確立に向けて

Moving Toward “Laboratory-Supported” Criteria for Psychogenic Tremor

*, **Petra Schwingschuh, MD, Petra Katschnig, MD, Stephan Seiler, MD, Tabish A. Saifee, MBBS, Maria Aguirregomezcora, MD, Carla Cordivari, MD, Reinhold Schmidt, MD, John C. Rothwell, PhD, Kailash P. Bhatia, MD, and Mark J. Edwards, PhD

*Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, UCL Institute of Neurology, London, United Kingdom

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

心因性振戦は臨床所見により確実に診断できる場合が多い。しかし、一部の症例では、「臨床検査に基づく」確実性があれば、初期の陽性診断に役立つと考えられる。様々な電気生理学的検査が心因性振戦患者の診断方法として示唆されてきたが、こうした検査法の診断的信頼性は「1対1」で直接比較されておらず、本態性振戦およびパーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) 以外の器質性振戦との比較もなされていない。本研究では、試験開始時の振戦の特徴 (例、周波数および振幅) と電気生理学的検査 (これまで心因性振戦と器質性振戦との鑑別能が報告されているもの) の所見を、心因性振戦患者 13 例と器質性振戦患者 25 例 (PD, 本態性振戦, ジストニア性振戦, ニューロパチー性振戦を含む) のコホートで比較した。群間差を評価し、各検査の感度と特異度を算出した。多くの検査 (タッピング課題中の

同調または周波数の変化, 対側の手による弾道運動課題中の振戦の停止, 負荷による振戦振幅の増加, コーヒレンスの有無, 振戦開始時の緊張性共活性化など) で群間レベルの有意差が示されたが、適切な感度および特異度で両群を単独で鑑別可能な検査はなかった (感度: 33 ~ 77%, 特異度: 84 ~ 100%)。しかし、複数の電気生理学的検査を併用した場合には、心因性振戦と器質性振戦とを優れた感度および特異度で鑑別可能であった。心因性振戦に関し、臨床検査に裏付けられた診断の確実性を得るためには、複数の電気生理学的検査を併用して、十分な感度および特異度を達成する必要があると考えられる。今回の結果が今後の前向き試験で支持された場合には、こうした臨床検査の併用を基礎として心因性振戦の診断基準を作成できる可能性がある。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 14, 2011, pp. 2509–2515

Key Word 心因性振戦, 振戦解析, 電気生理学, 診断基準

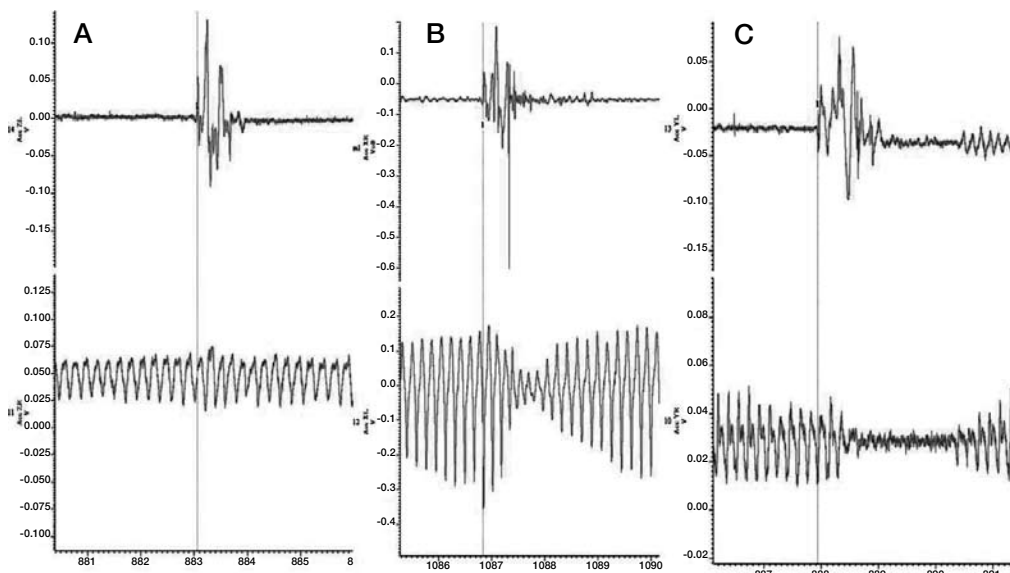


Figure 1 弾道運動検査の代表的所見。弾道運動による影響 (各上段) を示す 3 つの代表例 (各下段は対側手部振戦を示す)。(A) 器質性振戦 (PD) 患者で、振戦への影響がみられない例。(B) 器質性振戦 (PD) 患者で、振戦振幅が 50% を超えて低下した例。(C) 心因性振戦患者で、振戦が停止した例。[カラーの図は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能]。

Abstract

薬剤未投与の新規パーキンソン病患者における 認知障害と運動障害との関連性

The Relation Between Cognition and Motor Dysfunction in Drug-Naive Newly Diagnosed Patients with Parkinson's Disease

* **Magdalena Eriksson Domellöf, MSc, Eva Elgh, PhD, and Lars Forsgren, MD, PhD

*Department of Pharmacology and Clinical Neuroscience, Umeå University, Umeå, Sweden

**Department of Community Medicine and Rehabilitation, Geriatric Medicine, Umeå University, Umeå, Sweden

最近の研究報告によると、パーキンソン病は初期でも認知機能の低下がよくみられる。画像データでは、作業記憶および遂行機能とドーパミン系との関連性が認められている。また、動作緩慢が黒質線条体病変と最も深く関連する臨床症状であることも示唆されている。運動障害と認知機能との関連性を検討すれば、異なる機能に関与する共通または重複する系の発見に役立つ可能性がある。このような関連性については、地域住民に基づく未治療PDの研究ではあまり検討されていない。本研究の目的は、運動徴候と認知機能との関連性を、ドーパミン作動性薬剤をまだ使用していない初期PDにおいて検討することである。孤発性パーキンソニズムの新規発症 (incident) 症例に関する地域住民に基づく研究で診断された患者を対象とした。姿勢反射障害・歩行障害優位

型患者と振戦優位型患者との間で、背景因子と認知機能を比較した。認知機能スコアと運動機能スコアとの関連性を、年齢、学歴および性別で補正後、検討した。動作緩慢が作業記憶および精神的柔軟性に関連していたのに対し、体幹徴候はエピソード記憶と視空間機能に関連した。神経心理学的変数に関し、姿勢反射障害・歩行障害優位型と振戦優位型との間に有意差は認められなかった。今回の結果は、動作緩慢と非柔軟性思考に共通の系が関与することを示している。これらは、振戦および/または筋固縮に関与するドーパミン作動性ネットワークとは異なるドーパミン作動性ネットワークで制御されている可能性がある。体幹徴候と、記憶機能および視空間機能には、重複する系または病変の関与することが示唆される。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 12, 2011, pp. 2183–2189

Key Word パーキンソン病, 認知, 地域住民に基づく, 新規診断

Abstract

パーキンソン病と α シヌクレイン発現

Parkinson's Disease and α -Synuclein Expression

*Michael J. Devine, MB, BS, Katrina Gwinn, MD, Andrew Singleton, PhD, and John Hardy, PhD

*Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology, Queen Square, London, UK

過去 10 年以上にわたるパーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) の遺伝学的研究により、この病態に対する我々の理解は大きく進歩した。 α シヌクレイン遺伝子は、PD との関連が認められた最初の遺伝子であり、最も重要な遺伝子と言えるであろう。すなわち、 α シヌクレイン蛋白質は Lewy 小体の主要構成成分であり、この遺伝子座の変異は孤発性 PD の主要な遺伝的リスク因子である。興味深いことに、 α シヌクレイン遺伝子座の重

複 (duplication および triplication) は、点変異とともに、家族性 PD を引き起こす。したがって、 α シヌクレイン発現のわずかな変化により、表現型が劇的に変化する可能性がある。本稿では、 α シヌクレイン遺伝子座の重複 (multiplication) による臨床的影響や、これが PD の発症に及ぼす影響について概説する。さらに、現在のところ不治の病とされている PD の疾患修飾療法の可能性について考察する。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 12, 2011, pp. 2160–2168

Key Word パーキンソニズム, 遺伝学, α シヌクレイン

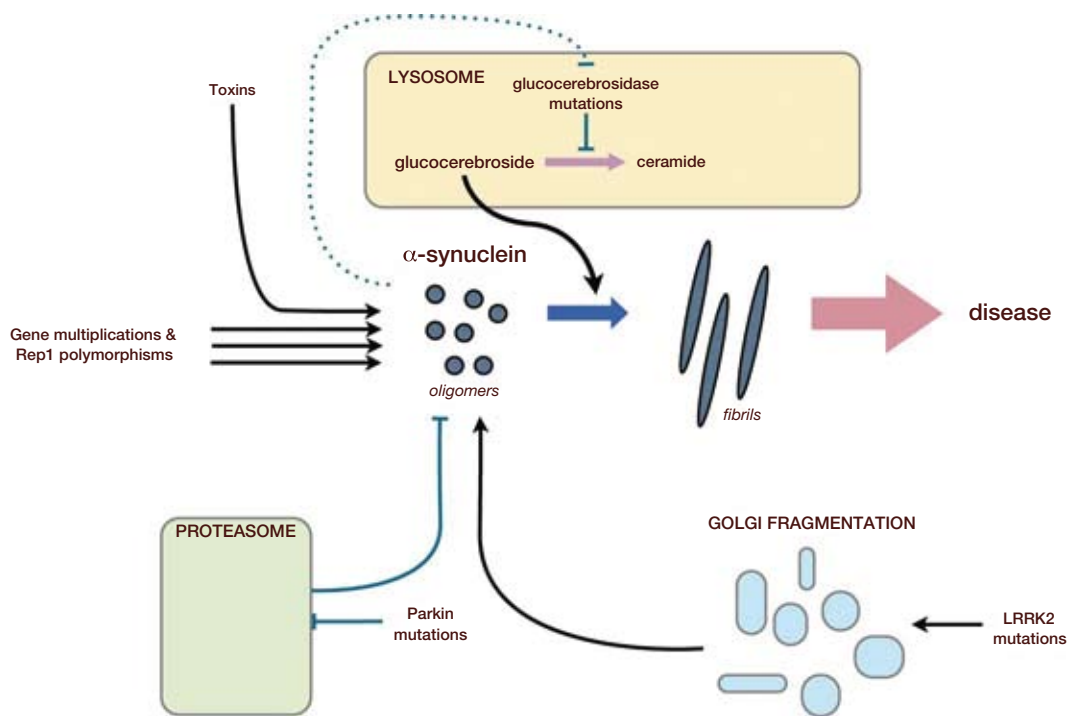


Figure 1 複数の経路により α シヌクレインの蓄積および凝集が促進される。遺伝子の重複 (multiplication) および特定の Rep1 多型は、 α シヌクレインの発現を直接増加させる。一方、プロテアソームにおける α シヌクレインの分解は、Parkin 変異により阻害される可能性がある。LRRK2 変異はゴルジ体を断片化して小胞輸送を阻害することで、体細胞中の α シヌクレインを増加させる。グルコセブレロシダーゼの変異はグルコセブレロシドの蓄積を引き起こし、その結果、オリゴマーの α シヌクレインが安定化し、原線維形成が促進される。一方、 α シヌクレインは、生理学的なグルコセブレロシダーゼの機能を障害する。重金属カチオン、有機溶媒、殺虫剤などの多くの環境毒素が、 α シヌクレインのミスフォールディング (misfolding) および凝集を促進する。

Table 1 SNCA 重複 (multiplication) 症例の臨床像の概要

Reference	Kindreds (cases)	Onset (mean, SD)	Duration (mean, SD)	Age at death (mean, SD)	L-Dopa responsive	Rest tremor	Postural hypotension	Other dysautonomia	Sleep dysfunction	Hallucinations	Dementia	Depression	Other remarks
Duplication													
Charlier-Harlin et al. ²²	1 Kindred (5 cases)	48 (10); range 39-65	17 (7.2); range 9-23	Range 57-84	Yes	4/5	3/5	-	-	-	-	2/5; 1 suicide	Similar clinical course to IPD
Ibanez et al. ²³	2 Kindreds (2 cases)	46, 50	NA	NA	Yes	+	-	-	-	-	-	-	Similar clinical course to IPD
Nishiohka et al. ²⁵	2 Kindreds (3 cases)	44 (5.5); range 38-48	NA	NA	Moderate to excellent	- in all cases	1/3	-	NA	Psychosis in 1 case	++ 1/3	NA	6 Asymptomatic carriers identified; penetrance ratio 33.3% (2/6 in one kindred)
Fuchs et al. ²⁸	1 Case (Swedish-American Kindred)	71	NA	NA	Slight	Mild	Early, requiring drug treatment	Moderate urinary incontinence	NA	Visual, olfactory and auditory	Late	Short episode	Frequent falls; dx MSA
Ahn et al. ²⁴	1 Kindred and 2 sporadic cases	1: 40 (FHx); 2: 65; 3: 50	1: Short; 2, 3: similar to IPD	NA	Excellent in all 3 cases	1: Moderate; 2: NA; 3: NA	1: Moderate; 2: absent; 3: absent	-	NA	NA	1: Moderate; 2: absent; 3: absent	NA	Asymptomatic carriers identified in all 3 families (4 individuals, 1 of whom had alcoholism)
Uchiyama et al. ⁹⁷	1 Kindred (2 cases)	1: 47 (proband); 2: 73 (mother)	1: Rapid progression	NA	Yes	1: Moderate; 2: mild	-	-	NA	1: 50; 2: 74	1: 50; 2: 72	NA	Both had fluctuating cognitive deficits; 1: dx PDD; 2: dx DLB.
Ikeuchi et al. ²⁹	1 Kindred (3 cases)	57 (16.4); range 39-71	10.3 (4.2); range 7-15	67.3 (12.2); range 54-78	NA	3/3	NA	NA	NA	NA	3/3	NA	14 Asymptomatic carriers (oldest 79); penetrance ratio 43.8%
Nishiohka et al. ²⁶	4 Kindreds (10 cases), 1 sporadic	48.5 (11.2); range 31-69	NA	NA	8/11 (72.7%)	Present but less problematic	NA	NA	RBD in 1/6 examined	6/11 (54.5%)	3/11 (27%)	1 Severe; 3 moderate; 1 mild (Beck)	Similar clinical course to IPD
Ibanez et al. ²⁰	4 Kindreds (9 cases)	46 (8.7); range 38-65	10.5 (7.2); range 1-23	67.7 (14.4); range 57-84	Yes	6/9	0/9	0/9	NA	NA	0/9	NA	Similar clinical course to IPD
Shin et al. ²⁷	2 Sporadic cases	1: 48; 2: 55	Rapid progression in both	NA	Yes	Yes	1: +; 2: +	NA	NA	1: +; 2: +	1: 52; 2: 59	NA	Rapid cognitive decline in both
Sironi et al. ⁹⁸	1 Kindred (1 case)	41	Rapid progression	NA	Yes	-	+	-	Periodic leg movements at night	-	-	Yes	Left foot dystonia, depression; Mother had PD age 47, dementia 57, died 63
Triplex/double duplication													
Muenter et al. ⁶	1 Iowa kindred (10 cases)	36 (8.2)	8.4 (3.7)	NA	7/7	Yes	6/7	3/5 Constipation; 3/5 urinary symptoms; 1/5 erectile dysfunction	2/7 Insomnia; 3/7 RBD	NA	7/8	9/9; 2/9	Suicide attempts
Farrer et al. ¹⁹	Swedish-American kindred (proband)	31	Rapidly progressive	52	Dramatic effect initially	Yes	Moderate to severe early in illness	NA	NA	Visual and auditory hallucinations began age 45	Dementia by age 47	Suicidal late in illness	2: Pathological gambling
Ikeuchi et al. ²⁹	1 Homozygous duplication case	28	20	48	NA	Yes	Yes	NA	NA	Yes	35; Severe	NA	2: Pathological gambling
Ibanez et al. ²⁰	1 Kindred (3 cases)	48.3 (12.5); range 36-61	7 (2.6); range 5-10	58.7 (15.6); range 42-73	Limited at onset or decreased rapidly after onset	2/2	NA	3/3	NA	NA	NA	3/3	1: 57; 2: 40; 3: NA
Sekine et al. ²¹	1 Kindred (3 cases)	1: 49; 2: 33; 3: 28	1: 8; 2: 7; 3: NA	1: 57; 2: 40; 3: NA	1: Yes; 2: Yes; 3: Yes	1: Yes; 2: Yes; 3: Yes	1: Yes; 2: Yes; 3: Yes	1: Constipation; 2: impotence and constipation; 3: nil	1: NA; 2: NA; 3: nil	1: NA; 2: NA; 3: nil	1: Yes; 2: NA; 3: WAIS-R impaired but MMSE 29/30	1: Yes; 2: neurosis and suicidal intent	

筋剛嗣と動作緩慢は全症例に認められた。

SD = 標準偏差, IPD = 孤発性パーキンソン病, NA = 該当データなし, dx = 診断, MSA = 多系統萎縮症, FHx = 家族歴, PDD = 認知症を伴うパーキンソン病, DLB = Lewy 小体型認知症, RBD = REM 睡眠行動障害, PD = パーキンソン病, WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale 改訂版, MMSE = Mini-Mental State Examination
参考文献リストはオンライン版 (<http://onlinelibrary.wiley.com>) で閲覧可能。

Abstract

パーキンソン病における痛覚感受性と臨床的進行

Pain Sensitivity and Clinical Progression in Parkinson's Disease

*Veit Mylius, MD, Juliane Brebbermann, MD, Helena Dohmann, MD, Isabel Engau, MD, Wolfgang H. Oertel, MD, and Jens C. Möller, MD

*Department of Neurology, Philipps University, Marburg, Germany

パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) における痛覚感受性はレボドパ (L-ドパ) 依存的に変化することが知られており、脊髄侵害受容と実験的な疼痛への感受性は薬剤「off」時に亢進する。PD 関連疼痛は、PD の初期症状となる場合がある。本研究では、実験的な痛覚感受性と脊髄侵害受容を臨床的進行過程において検討した。侵害屈曲反射 (脊髄侵害受容のマーカー) ならびに電気的および熱的疼痛の閾値を、重症度別に 3 群に分けた [Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) のスコアに基づく] PD 患者 29 例 (薬剤「off」時) で評価し、健常高齢被験者 27 例と比較した。PD 関連疼痛も定量化した。データからエビデンスが得られ、脊髄侵害受容と痛覚感受性

が PD 初期相では保たれていることが示された。脊髄侵害受容の亢進後 ($F_{1,36} = 6.838$, $p = 0.013$), 実験的な熱的および電気的疼痛への感受性は PD 経過に伴って増強し ($F_{1,34} = 5.397$, $p = 0.014$, $F_{1,34} = 6.038$, $p = 0.053$), 脊髄侵害受容はさらに亢進した ($F_{1,34} = 5.397$, $p < 0.001$)。実験的な痛覚感受性の上昇が、PD 関連疼痛を呈する患者で認められた。おそらく、局所レベルの脊髄の変化、もしくはドパミン作動性下行性抑制の減弱により誘発された脊髄の変化により、PD 晩期に痛覚感受性が亢進したと考えられる。PD 関連疼痛は実験的な痛覚感受性と相関することから、これら 2 つの所見は因果関係を反映している可能性が高い。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 12, 2011, pp. 2220–2225

Key Word パーキンソン病, 早期診断, 臨床的進行, 侵害屈曲反射, 疼痛知覚

Table 1 3つのPD患者群 (PD A, PD B, PD C) と健常対照群 (HCs) の臨床的特徴

	PD A, UPDRS < 20	PD B, UPDRS 20-30	PD C, UPDRS 30-50	PD	HCs	PD A vs HCs	PD B vs HCs	PD C vs HCs	PD vs HCs
	n = 9, 3W/6M	n = 11, 4W/7M	n = 9, 2W/7 M	n = 29, 9W/20M	n = 27, 16W/11M	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
Age, y	64.7 ± 6.5	66.8 ± 7.3	55.3 ± 12.5	63.7 ± 11.5	62.6 ± 10.1	.814	.414	.07	.700
Disease duration, y	3.1 ± 3.4	7.2 ± 6.3	11.8 ± 6.6	7.4 ± 6.5					
UPDRS III	13.8 ± 5.0	26.0 ± 2.9	37.0 ± 5.1	25.6 ± 10.2					
H&Y	1.3 ± 0.5	1.8 ± 0.8	2.3 ± 0.5	1.8 ± 0.7					
L-Dopa, mg	591 ± 1038	715 ± 449	1199 ± 716	827 ± 770					
MMSE (>24/30)	28.9 ± 1.2	28.9 ± 1.6	28.8 ± 1.2	28.9 ± 1.3	29.5 ± 0.8	.183	.289	.13	< .05
GDS (≤7/15)	3.7 ± 2.4	2.9 ± 1.6	3.4 ± 2.0	3.3 ± 2.0	1.0 ± 1.0	.011	.002	.006	< .001
Pain frequency, %	78	82	78	79	0				
Type of pain, %									
Musculoskeletal	43	78	100	74					
Dystonia associated	0	11	0	13					
Radicular	29	11	0	4					
Central	0	0	0	0					
Akathetic discomfort	29	0	0	9					
VAS mean (1-100)	46 ± 21	59 ± 11	63 ± 13	56 ± 16	0				
VAS max (1-100)	70 ± 11	80 ± 10	82 ± 14	78 ± 12					

データは平均値±SD。有意差は太字で示す。

Table 2 3つのPD患者群 (PD A, PD B, PD C) と健常対照群 (HCs) の痛覚感受性と脊髄侵害受容 (熱的疼痛, 電気的疼痛, 侵害屈曲反射 (NFR) の閾値)

	PD A, UPDRS < 20	PD B, UPDRS 20-30	PD C, UPDRS 30-50	PD	HCs	PD A vs HCs	PD B vs HCs	PD C vs HCs	PD vs HCs
	n = 9, 3W/6M	n = 11, 4W/7M	n = 9, 2W/7M	n = 29, 9W/20M	n = 27, 16W/11M	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
Pain thresholds									
Heat pain threshold in PD C	44.9 ± 1.8	44.9 ± 1.8	44.2 ± 1.0	44.6 ± 1.6	45.2 ± 1.1	.467	.426	.014	.111
Electrical pain threshold, mA	8.1 ± 4.9	9.00 ± 3.5	6.7 ± 2.6	7.97 ± 3.8	10.97 ± 6.2	.210	.324	.053	.032
NFR threshold, mA	12.3 ± 5.3	11.3 ± 3.8	8.3 ± 1.7	10.7 ± 4.1	16.6 ± 6.3	.072	.013	< .001	< .001

データは平均値±SD。有意差は太字で示す。

Abstract

薬剤誘発性パーキンソニズム：フランス地域医薬品安全性監視センターの17年間の経験に関するレビュー

Drug-Induced Parkinsonism: A Review of 17 Years' Experience in a Regional Pharmacovigilance Center in France

*Emmanuelle Bondon-Guitton, PharmD, PhD, Santiago Perez-Lloret, MD, PhD, Haleh Bagheri, PharmD, PhD, Christine Brefel, MD, PhD, Olivier Rascol, MD, PhD, and Jean-Louis Montastruc, MD, PhD

*Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, INSERM U 1027 Equipe de PharmacoEpidémiologie, Faculté de Médecine de l'Université de Toulouse, Toulouse and Service de Pharmacologie Clinique, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de PharmacoEpidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse, France

抗精神病薬など、数種類の薬剤がパーキンソニズムを誘発する可能性がある。本研究では、薬剤によるパーキンソニズムの発症または増悪に関する自発的報告（1993～2009年にフランスの地域医薬品安全性監視センターに寄せられたもの）をレビューする。この17年間に20,855件の薬物有害反応が報告され、うち155件（0.7%）が薬剤によるパーキンソニズムの発症または増悪に関するものであった。報告症例の多くは、高齢患者（48%が60～79歳）および女性（60%）であった。「重篤例（seriousness）」は症例の43.9%を占めた。パーキンソニズムの増悪は、孤発性パーキンソン病患者28例に生じていた。薬剤によるパーキンソニズムの発症または増悪は、報告症例の69%において「被疑」薬導入から3ヵ月以内に認められていた（主に中枢性ドパミンアンタゴニストが関与）。2回目のピーク（20%）は薬剤導入の12ヵ月後であった（主にカルシウムチャンネル遮断薬による）。最も高頻度に報告されたパーキンソン症状は筋強剛であった（78.7%）。3つの中核症状（筋強剛、安静時振戦、無動）は報告の

37.4%で認められた。経過は症例の88.7%で良好であった（被疑薬の部分的または完全な中止後）。被疑薬261剤のうち、最も多かったのは中枢性ドパミンアンタゴニスト（49%）で、続いて抗うつ薬（8%）、カルシウムチャンネル遮断薬（5%）、末梢性ドパミンアンタゴニスト（5%）、H1抗ヒスタミン薬（5%）であった。リチウム、バルプロ酸、アミオダロン、抗コリンエステラーゼ薬、トリメタジジンの報告もあった。報告のうち3件は、薬物動態学的相互作用が原因であった。薬剤によるパーキンソニズムの発症または増悪は、しばしば「重篤（serious）」となるが、可逆性の薬物有害反応であることが明らかになった。発現頻度は60～79歳の患者で高かった。筋強剛の報告頻度が最も高かった。薬剤によるパーキンソニズムの発症または増悪に関する自発的報告症例の約50%は、向精神薬以外の薬剤によるものであった。薬剤によるパーキンソニズムの発症または増悪は、薬物動態学的な薬剤相互作用が原因となる場合もある。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 12, 2011, pp. 2226–2231

Key Word

パーキンソニズム、抗精神病薬（neuroleptics）、向精神薬（antipsychotics）、ドパミンアンタゴニスト、カルシウムチャンネル遮断薬、薬物有害反応、医薬品安全性監視、薬剤安全性

Table 1 パーキンソン症状が報告された 155 症例の主要薬剤クラスと薬剤名
(1993 ~ 2009 年に Midi-Pyrénées Pharmacovigilance Center に報告されたもの)

Central dopaminergic antagonists (128 reports; 49.0%)	
Benzamides (31; 24.2%)	Sulpiride (13), tiapride (8), amisulpride (6), veralipride (4)
Phenothiazines (28; 21.8%)	Cyamemazine (13), levomepromazine (5), chlorpromazine (3), fluphenazine (3), acepromazine (2), thioproperazine (1), pipotiazine (1)
Butyrophenones (26; 20.3%)	Haloperidol (26)
Other antipsychotics (22; 17.2%)	Risperidone (22)
Diazepines (15; 11.7%)	Loxapine (9), olanzapine (6)
Thioxanthenes (6; 4.7%)	Zuclopenthixol (3), flupentixol (3)
Antidepressants (21 reports; 8.0%)	
Selective serotonin reuptake inhibitors (12; 57.1%)	Citalopram (4), paroxetine (3), fluoxetine (2), fluvoxamine (1), escitalopram (1), sertraline (1)
Other antidepressants (6; 28.6%)	Venlafaxine (5), mirtazapine (1)
Imipraminics (3; 14.3%)	Amitriptyline (1), clomipramine (1), dosulepine (1)
Calcium channel blockers (13 reports; 5.0%)	Flunarizine (7), cinnarizine (3), verapamil (2), diltiazem (1)
Peripheral dopaminergic antagonists (12 reports; 4.6%)	Metoclopramide (9), domperidone (3)
H1 antihistamines (12 reports; 4.6%)	Alimemazine (5), aceprometazine (5), hydroxyzine (2)
Miscellaneous drugs (75 reports; 28.7%)	Valproic acid (10), lithium (4), amiodarone (3), anticholinesterase (3), meprobamate (3), trimetazidine (3), rifampicine (2), etc.

被疑薬の総数は 261 剤。

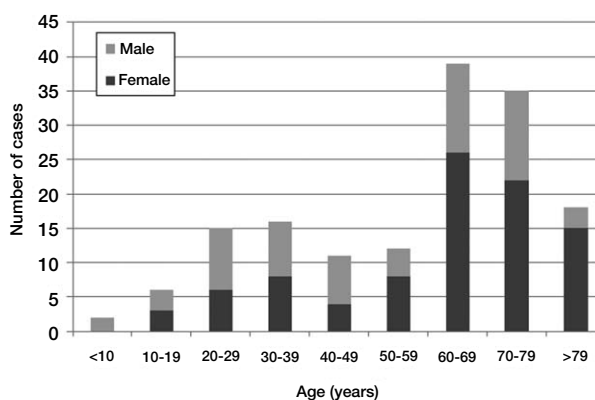


Figure 1 年齢群別の症例数

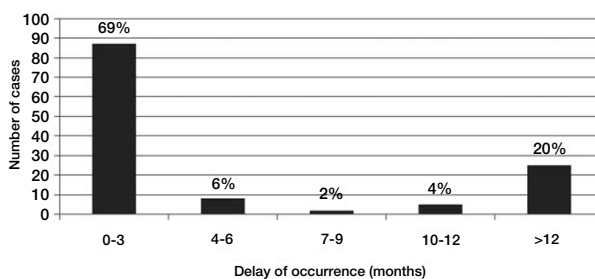


Figure 2 発現時期別の症例数

Abstract

進行期パーキンソン病における IPX066 と標準レボドパ製剤のクロスオーバー比較試験

Crossover Comparison of IPX066 and a Standard Levodopa Formulation in Advanced Parkinson's Disease

*Robert A. Hauser, MD, Aaron L. Ellenbogen, DO, MPH, Leo Verhagen Metman, MD, PhD, Ann Hsu, PhD, Martin J. O'Connell, PhD, Nishit B. Modi, PhD, Hsuan-Ming Yao, PhD, Sherron H. Kell, MD, MPH, and Suneel K. Gupta, PhD

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

本研究の目的は、IPX066〔カルビドパ-レボドパ（L-ドパ）の新規徐放性製剤〕の薬物動態、運動機能への効果および安全性を、進行期パーキンソン病患者を対象に、カルビドパ-L-ドパ即放性製剤と比較することである。L-ドパ療法による motor fluctuation を経験している進行期 PD 患者 27 例を対象として、非盲検クロスオーバー試験を実施した。被験者は 8 日間のカルビドパ-L-ドパ即放性製剤とこれに続く IPX066 投与、もしくは IPX066 とこれに続くカルビドパ-L-ドパ即放性製剤投与に、1:1 の割合で無作為に割り付けられた。薬物動態および運動機能の評価は、1 日目に 8 時間（単回投与後）および 8 日目に 12 時間（反復投与中）実施した。IPX066 またはカルビドパ-L-ドパ即放性製剤の単回投与後、L-ドパ血中濃度は同様の速い速度で上昇し、

最高濃度の 50% を超える濃度は、IPX066 では 4 時間、カルビドパ-L-ドパ即放性製剤では 1.4 時間維持された ($p < 0.0001$)。反復投与データによると、IPX066 では、投与頻度が低かったにもかかわらず（平均：3.5 対 5.4 回/日）、L-ドパ血中濃度の変動がはるかに小さかった。また、IPX066 投与中の総 L-ドパ曝露量はカルビドパ-L-ドパ即放性製剤に比べて約 87% 高く、L-ドパの C_{max} は約 30% 高かった。どちらの製剤も忍容性は良好であった。IPX066 では、L-ドパ血中濃度がカルビドパ-L-ドパ即放性製剤よりも長時間持続した。さらに大規模かつ長期で適切な対照群を設定した (well-controlled) 試験を実施し、IPX066 の臨床効果を厳密に評価する必要がある。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 12, 2011, pp. 2246–2252

Key Word IPX066, レボドパ徐放性製剤, パーキンソン病, 薬物動態, 運動機能への効果, motor fluctuation

Table 2 L-ドパの薬物動態 (平均値±標準偏差)

	IPX066	IR CD-LD	P values
Day 1 single-dose data			
C_{max} (ng/mL)	3000 ± 1300	2360 ± 1100	.0034
T_{max} (h)	2.0 ± 1.1	0.87 ± 0.5	< .0001
Time to reach 50% of C_{max} (h)	0.78 ± 0.40	0.76 ± 0.47	.8998
Duration LD plasma concentration above 50% of C_{max} (h)	4.0 ± 2	1.4 ± 0.7	< .0001
Relative bioavailability, % (90% CI)	74.5% (60.1%–92.2%)	NA	
Day 8 multiple-dose data			
Accumulation index (90% CI)	1.23 (0.98–1.55)	1.07 (0.87–1.27)	.19
Fluctuation index ^a	1.5 ± 0.4	3.2 ± 1.3	< .0001
C_{max}/C_{min}	12.0 ± 18.5	82.2 ± 67.5	< .0001

C_{max} = 最高 L-ドパ血中濃度, T_{max} = C_{max} 到達時間, LD = レボドパ, C_{min} = 最低 L-ドパ血中濃度

^a 変動指数 (fluctuation index) = $(C_{max} - C_{min}) / C_{avg}$ (C_{avg} は 8 日目に於ける 12 時間の平均 L-ドパ血中濃度)

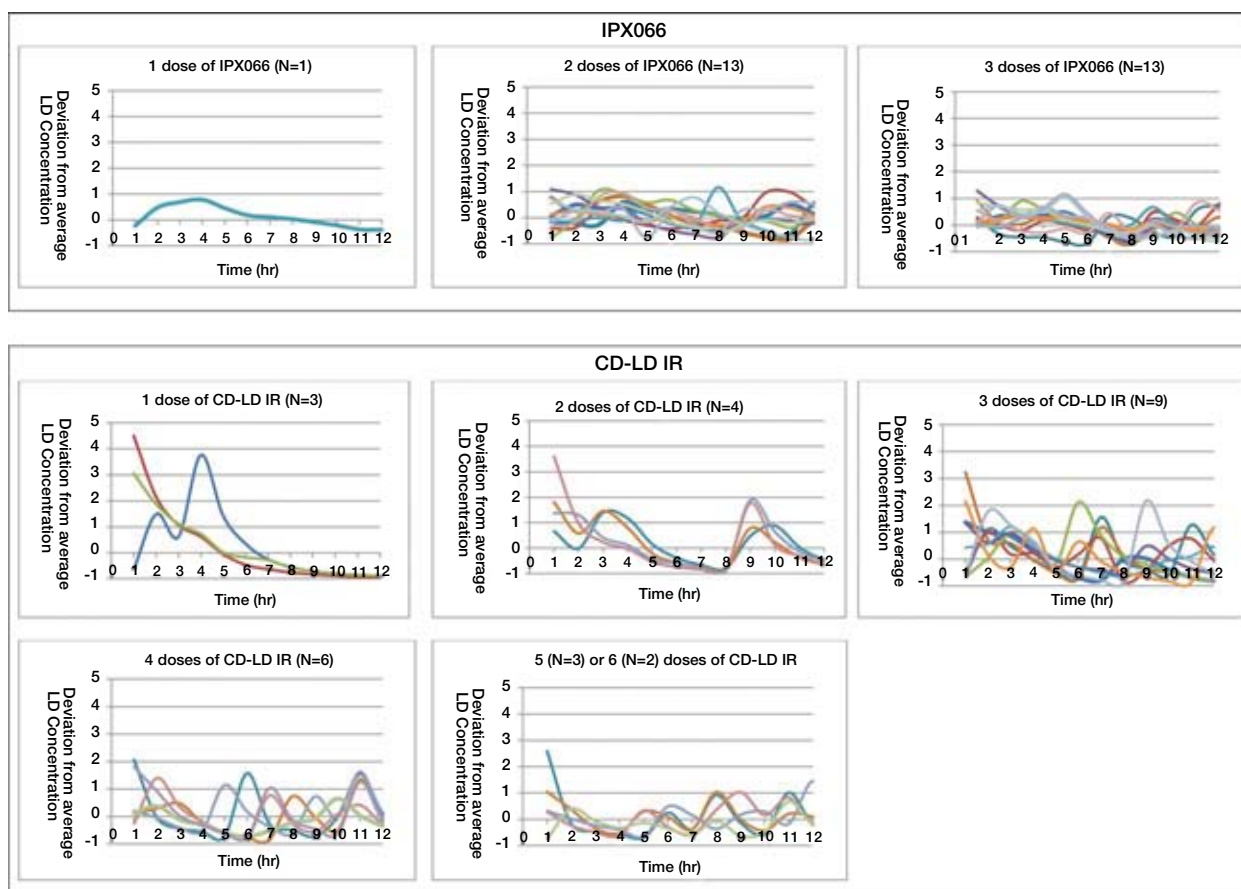


Figure 1 反復投与中のL-ドパミン血中濃度の被験者内変動の比較 (8日目)

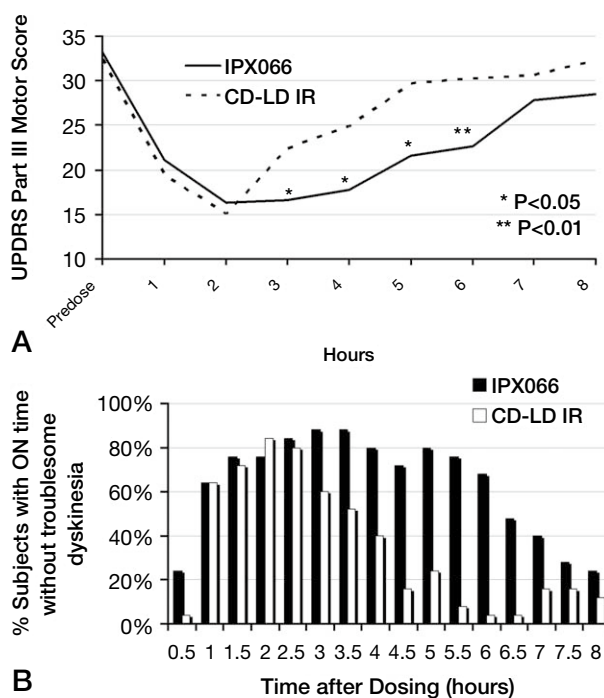


Figure 2 A : 1日目の Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) スコアの比較。B : 患者にとって煩わしいジスキネジア (troublesome dyskinesia) のない「on」時間が達成された被験者の割合 (1日目, 臨床医による臨床状態の評価で判定)。

Abstract

パーキンソン病における 9 年以上の持続的な 視床下核深部脳刺激

Beyond Nine Years of Continuous Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease

Maurizio Zibetti, MD, PhD, Aristide Merola, MD, Laura Rizzi, PhD, Valeria Ricchi, MD, Serena Angrisano, MD, Corrado Azzaro, MD, Carlo Alberto Artusi, Nichy Arduino, Alice Marchisio, Michele Lanotte, MD, Mario Rizzone, MD, and Leonardo Lopiano, MD, PhD

Department of Neuroscience, University of Torino, Torino, Italy

視床下核 (subthalamic nucleus; STN) の深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) は、進行期パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) の有効な治療法である。両側 STN-DBS の効果はよく知られており、いくつかの研究では 5 ~ 6 年間の追跡調査による転帰が報告されているが、術後 5 年を超えたデータはまれである。本研究では、連続 14 例の PD 患者を前向きに長期間評価した。これらの患者は両側 STN-DBS による治療を 9 年以上受けていた。運動症状、日常生活動作および運動合併症は Unified Parkinson's Disease Rating Scale で評価し、認知機能と気分は特異的な一連の神経心理学的検査を用いて評価した。薬剤摂取、DBS のパラメータ、併存疾患、有害事象についても記録した。患者の評

価は、術前と術後 1 年、5 年、 ≥ 9 年の時点で行った。最終追跡調査時点において、DBS により、運動スコアは試験開始時に比べて 42% 有意に改善していたのに対し、日常生活動作には、もはや改善は認められなかった。ドパミン作動性薬剤の用量は 39% 減少し、レボドパ (L-ドパ) 関連運動合併症は 59% 改善していた。神経心理学的評価では、患者 4 例 (29%) で認知機能が追跡調査期間中に有意に低下したことが明らかになった。これらの結果から、STN-DBS は、進行期 PD 患者の中核的運動症状に対し、長期にわたり持続的に有効であることが示された。ただし、運動機能障害 (disability) の悪化 (主な原因は疾患の進行) も観察された。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 13, 2011, pp. 2327–2334

Key Word パーキンソン病, 深部脳刺激, 視床下核, 長期追跡調査

Table 4 神経心理学的評価および行動関連評価

	Baseline ^a	1 y ^b	5 y ^c	≥ 9 y
CI reasoning (range, 0–2)	1.8 (0.4)	1.9 (0.2)	1.9 (0.2)	1.6 (0.6)
PM47	28.4 (3.9)	28.2 (3.9)	26.3 (5.7)	25.4 (4.4)
CI memory (range, 0–6)	5.5 (0.9)	5.5 (0.7)	4.8 (1.2)	5.5 (0.8)
BWT	4.6 (0.9)	4.6 (0.6)	4.3 (0.9)	3.9 (0.7) ^{a,b,c}
CBT	4.7 (0.6)	4.6 (0.8)	4.2 (1.4)	3.9 (1.3)
PAL	11.6 (3.7)	11.6 (2.2)	11.1 (4.0)	11.0 (3.2)
CI executive functions (range, 0–8)	6.9 (1.6)	6.6 (1.6)	4.5 (1.4)	4.8 (2.3)
TMB	221 (92)	177 (61) ^a	300 (185) ^b	356 (200) ^{a,b}
MCST category errors	4.0 (5.0)	3.7 (5.0)	7.8 (8.4) ^{a,b}	8.8 (7.2) ^{a,b}
Perseverative errors	1.7 (3.2)	0.9 (1.4)	2.6 (4.1) ^b	2.7 (3.4) ^{a,b}
Phonemic verbal fluency	40.9 (13.8)	38.0 (18.1)	29.8 (12.9) ^{a,b}	25.0 (16.8) ^{a,b,c}
CI language (range, 0–2)	3.9 (0.3)	3.7 (0.7)	3.4 (1.2)	2.8 (1.2)
Category verbal fluency	18.7 (5.3)	16.3 (5.0) ^a	15.6 (5.9) ^a	15.1 (4.8) ^a
BDI	15.5 (9.9)	11.3 (7.8)	12.2 (7.4)	14.0 (7.4)
STAI-X1	45.0 (7.7)	42.4 (6.9)	44.5 (8.4)	43.0 (15.1)
STAI-X2	46.1 (10.5)	42.4 (6.9)	43.2 (10.1)	46.1 (7.6)

データは平均値 (SD)。

^{a,b,c}2 時点間の有意差 ($p < 0.05$) を示す (Friedman 検定および Wilcoxon 事後検定)。CI = 認知指数 (Cognitive Index), PM47 = レーヴン色彩マトリックス検査, BWT = 二音節語復唱検査 (Bisyllabic Words Repetition Test), CBT = Corsi ブロックタッピング検査 (Corsi's Block Tapping test), y = 年, PAL = 対連合学習検査 (Paired Associate Learning Test), TMB = Trail Making Test Part B, MCST = ネルソン型の修正版カード分類課題 (Nelson Modified Card Sorting Test), BDI = ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory), STAI = 状況不安 - 特性不安評価尺度 (State-Trait Anxiety Inventory)

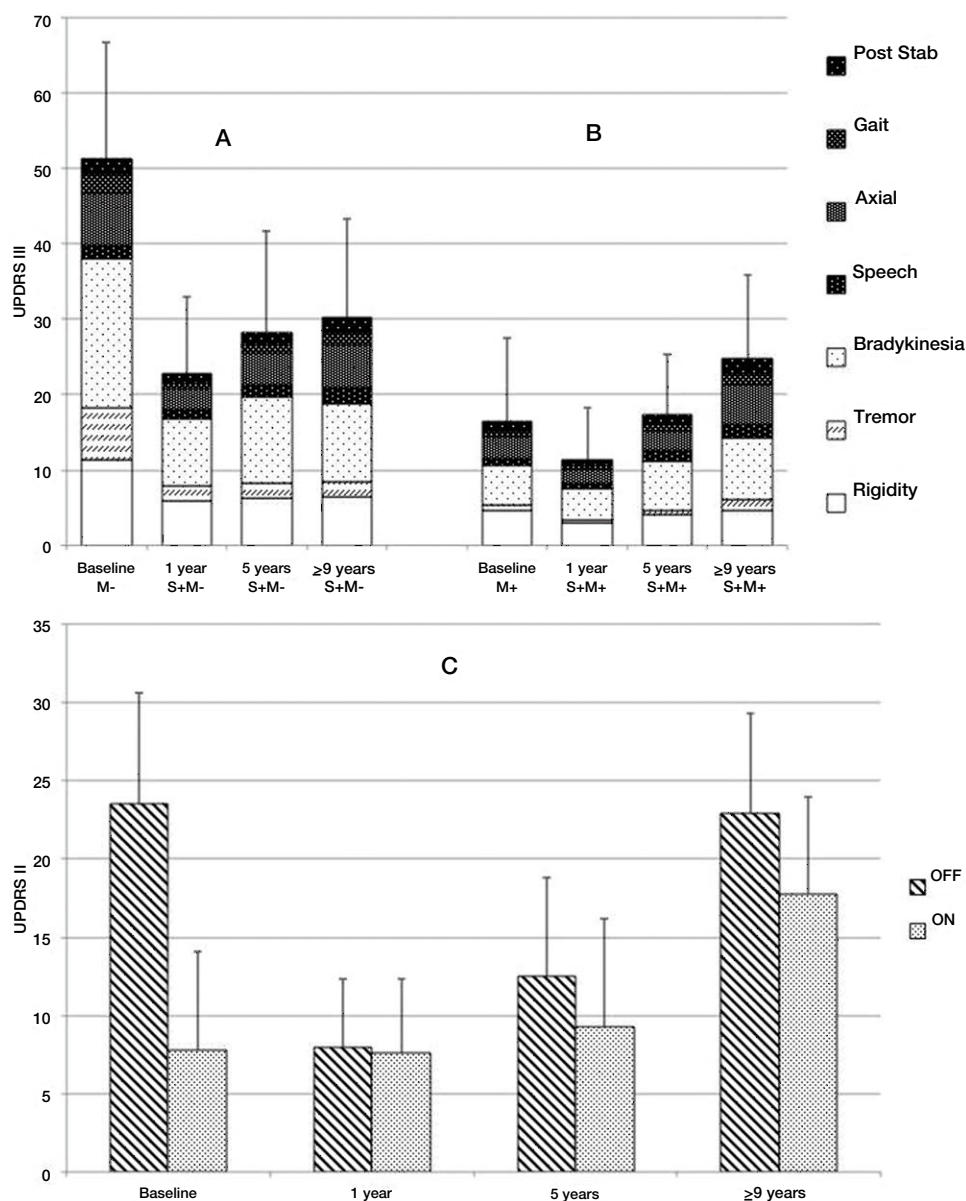


Figure 1 試験開始時および STN-DBS 術後 1, 5, ≥ 9 年の時点における UPDRS スコア。A: STN-DBS の運動機能に対する効果 [UPDRS Part III (運動機能), 試験開始時: 薬剤投与なし, 術後: 刺激あり+薬剤投与なし]。B: STN-DBS および薬剤投与の運動機能に対する効果 [UPDRS Part III (運動機能), 試験開始時: 薬剤投与あり, 術後: 刺激あり+薬剤投与あり]。C: 日常生活動作 [「off」状態および「on」状態の UPDRS Part II (日常生活動作)]。UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, STN-DBS = 視床下核深部脳刺激

Abstract

パーキンソン病動物モデルのジスキネジアに対する トピラマートとアマンタジンの相乗効果

Synergistic Antidyskinetic Effects of Topiramate and Amantadine in Animal Models of Parkinson's Disease

*. **. ***Christopher Kobylecki, MRCP, PhD, Michael P. Hill, PhD, Alan R. Crossman, PhD, DSc, and Paula Ravenscroft, PhD

*Faculty of Life Sciences, University of Manchester, Manchester, United Kingdom

**Faculty of Medical and Human Sciences, University of Manchester, Manchester, United Kingdom

***Department of Neurology, Greater Manchester Neurosciences Centre, Salford, United Kingdom

パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) 患者のレポドパ (L-ドパ) 誘発性ジスキネジアは、アマンタジン [N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 型グルタミン酸受容体アンタゴニスト] により軽減される。抗てんかん薬トピラマート (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid 受容体を遮断) も、ジスキネジアを軽減することが明らかにされている。本研究の目的は、トピラマートの単独投与およびアマンタジンとの併用投与の行動薬理的な特性を、PD および L-ドパ誘発性ジスキネジアの動物モデルで検討することである。トピラマート (5 ~ 20 mg/kg) およびアマンタジン (5 ~ 20 mg/kg) (単独投与または併用投与) の異常不随意運動 (ラットにおけるジスキネジアに相当する徴候) と Rotarod 試験の成績に対する効果を、長期 L-ドパ投与後の 6-hydroxydopamine 処置ラットで評価した。ジスキネジア, PD 関連の運動機能障害 (disability), 「on」時間を、トピラマート (5 ~ 20 mg/kg) およびアマンタジン (0.1 ~ 1.0 mg/kg) の単独または併用投与後、MPTP 処置非ヒト霊長類で評価した。トピラマ

トおよびアマンタジンにより、6-hydroxydopamine 処置ラットのジスキネジアは用量依存的に軽減されたが、トピラマートでは Rotarod 試験の成績の低下が認められた。MPTP 処置非ヒト霊長類では、PD 関連の運動機能障害 (disability) に対する効果はみられなかったが、両剤によりジスキネジアは軽減された。トピラマートおよびアマンタジンは、D1 受容体アゴニスト SKF38393 (2 mg/kg) 誘発性ジスキネジアに対し、異なる抗ジスキネジア作用を示した。両剤を閾値以下の用量で併用投与すると、6-hydroxydopamine 処置ラットのジスキネジアに対する相乗効果が認められ、運動能力の悪化はみられなかった。この効果は MPTP 処置非ヒト霊長類でも確認され、「状態不良の on」時間が選択的に短縮した。これらのデータから、トピラマートの潜在的な抗ジスキネジア効果が確認される。また、低用量のアマンタジンを併用することで、運動機能への悪影響を伴わずに、さらに良好にジスキネジアを軽減可能であることが示唆される。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 13, 2011, pp. 2354–2363

Key Word ジスキネジア, トピラマート, アマンタジン, 6-OHDA 処置ラット, MPTP 処置霊長類

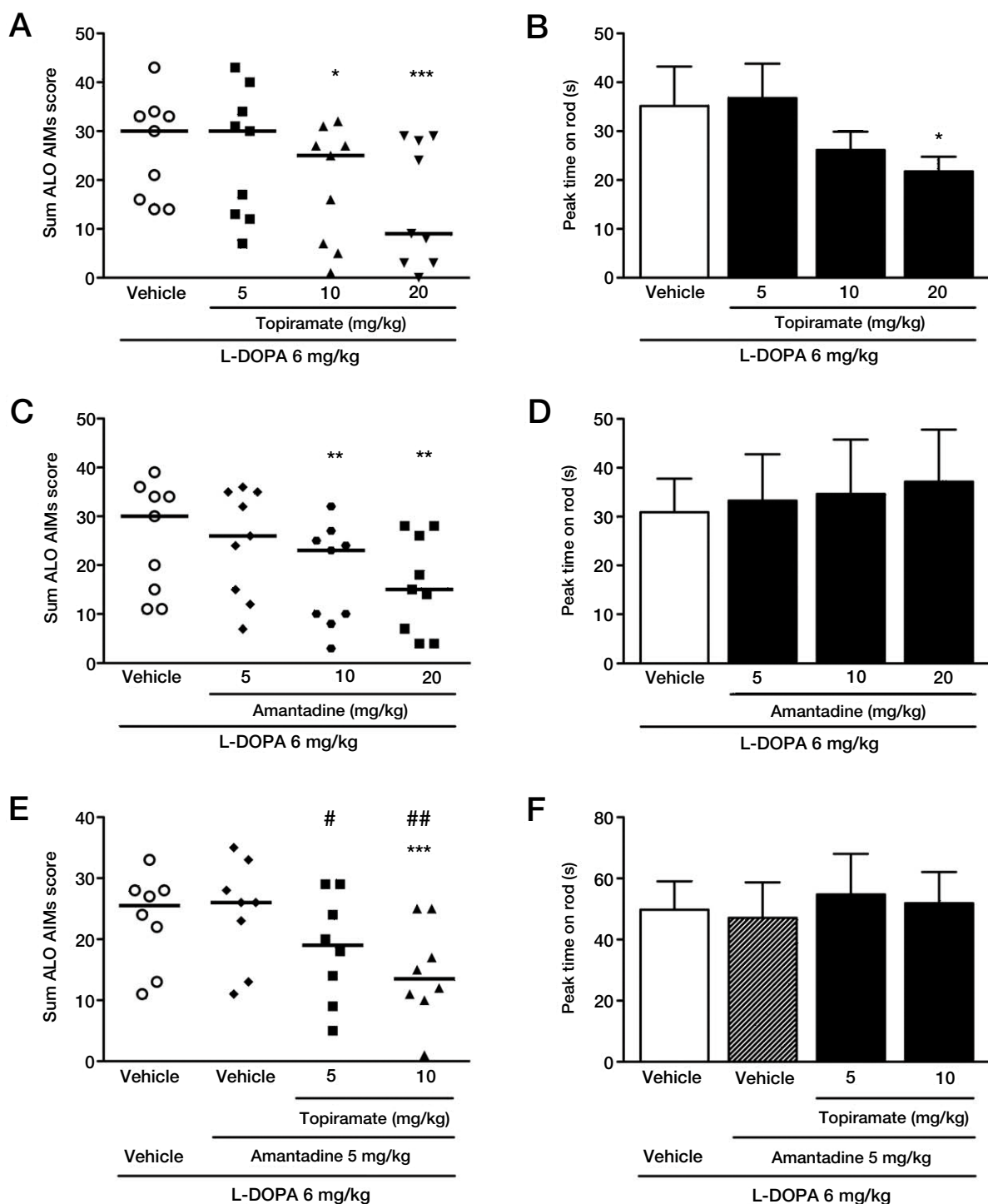


Figure 1 トピラマート (5, 10, 20 mg/kg, 腹腔内投与) およびアマンタジン (5, 10, 20 mg/kg, 皮下投与) の単独または併用投与、溶媒投与による行動への効果。L-ドパ/ベンセラジド (6/15 mg/kg, 腹腔内投与) と共に、一側 6-OHDA 処置ラット PD モデルに投与した。A, C, E: 薬剤投与後 180 分間における体幹・四肢・口舌 (axial, limb, orolingual; ALO) の異常不随意運動 (abnormal involuntary movements; AIMS) 総スコアに対する効果 [各ラット (8~9 匹) のデータを点で示す, バー: 中央値]。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, 溶媒との比較, # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, アマンタジン 5 mg/kg との比較 (Friedman ANOVA とそれに続く Dunn の多重比較検定)。B, D, F: Rotarod 試験の最高成績に対する効果 (バー: 平均値 \pm SEM, 8 匹)。* $p < 0.05$, 溶媒との比較 (反復測定 ANOVA とそれに続く Dunnett 検定)。

Abstract

運動症状を伴う転換性障害における運動準備時の補足運動野複合領域および辺縁系活動の異常

Aberrant Supplementary Motor Complex and Limbic Activity During Motor Preparation in Motor Conversion Disorder

*Valerie Voon, MD PhD, Christina Brezing, MD, Cecile Gallea, PhD, and Mark Hallett, MD

*Behavioral and Clinical Neurosciences Institute, University of Cambridge, Cambridge, UK

転換性障害は、医学的に説明のつかない神経症状を特徴とし、心理学的問題との関連が推定されている。転換性障害における麻痺（運動の欠如を特徴とする）を説明する主要仮説としては、運動企図または運動遂行の障害が挙げられ、さらには、異常亢進した自己モニタリング、辺縁系におけるプロセッシング、または高次前頭葉領域からのトップダウン調節が、運動遂行を障害する可能性も考えられている。我々は最近、異常または過剰な運動症状を伴う転換性障害には、覚醒刺激に対する扁桃体の活動亢進と、扁桃体および補足運動野間の機能的連携の増強が関連することを明らかにした。本研究では、こうした転換性障害の症状を呈する患者を対象に、運動の開始に注目して検討した。被験者には、内的または外的に決定される二つのボタンの行動選択課題（どちらかのボタンを押す）を実施し、課題遂行中に機能的MRI検査を行った。大うつ病を伴わない転換性障害患者11例

と、年齢および性別をマッチさせた健常ボランティア11例を評価した。内的および外的な選択に基づく運動のいずれにおいても、転換性障害患者では、健常ボランティアに比べ、左側補足運動野（supplementary motor area; SMA）（運動開始に関与）の活動が低下しており、右側扁桃体、左側前島、両側後帯状皮質〔情動的顕現性（emotional salience）の割り当てに関与〕の活動が亢進していた。これらの所見は、振戦症状を伴う患者のサブグループ解析で確認された。転換性障害患者では、内的な選択による行動時（外的な選択による行動時と比較して）、左側SMAと両側背外側前頭前皮質との機能的連携が低下していた。我々は、以前にマップされた運動症状を伴う転換性障害の時に機能する領域が、覚醒時に自発的な行動選択系を乗っ取って支配する（この系の活動性は低下し、前頭前野のトップダウン調節から機能的に切り離された状態となる）という理論を提唱する。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 13, 2011, pp. 2396–2403

Key Word 転換性障害, 行動選択, 運動開始, 補足運動野, 心因性運動障害

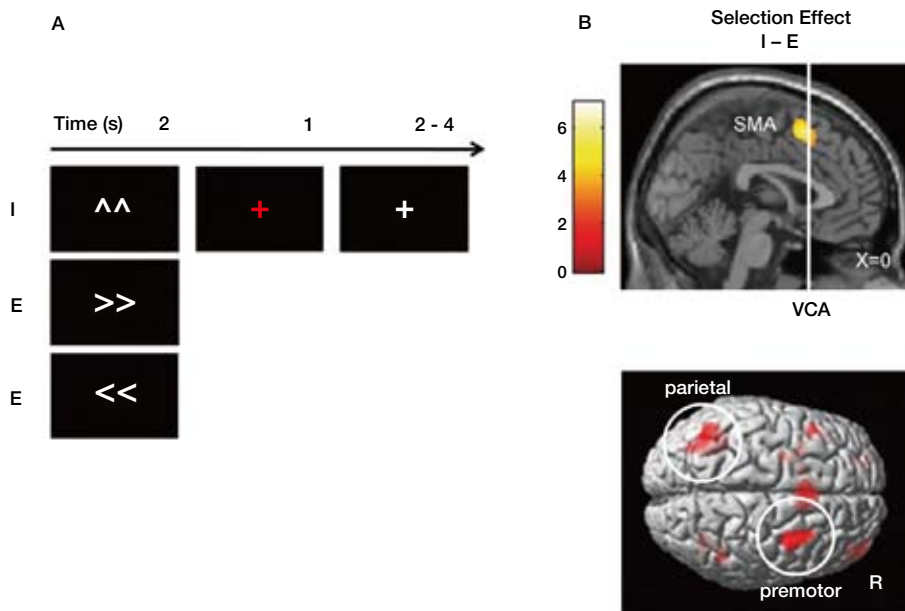


Figure 1 行動選択課題。(A) 課題の内容。白色矢印の刺激により、内的な選択 (I, 2つのボタンのうち1つを自分で選ぶ) または外的な選択 (E, 表示される左向きまたは右向き矢印に従ってボタンを選ぶ) を指示する。赤色十字 (固視対象) が表示されたらボタンを押す、続いて白色十字 (固視対象) が表示される (F)。(B) 内的選択と固視の対比 (I-E) における選択の効果。Statistical Parametric Mapping (SPM) 画像は、混合要因 (mixed measures) ANOVA による選択の効果を示している。内的選択と固視の対比 (I-F) および外的選択と固視の対比 (E-F) を被験者内因子、転換性障害患者および健常被験者を被験者間因子として比較。SPM 画像は $p < 0.001$ (非補正), クラスターサイズ > 10 。SMA = 補足運動野, VCA = 前交連に垂直な線

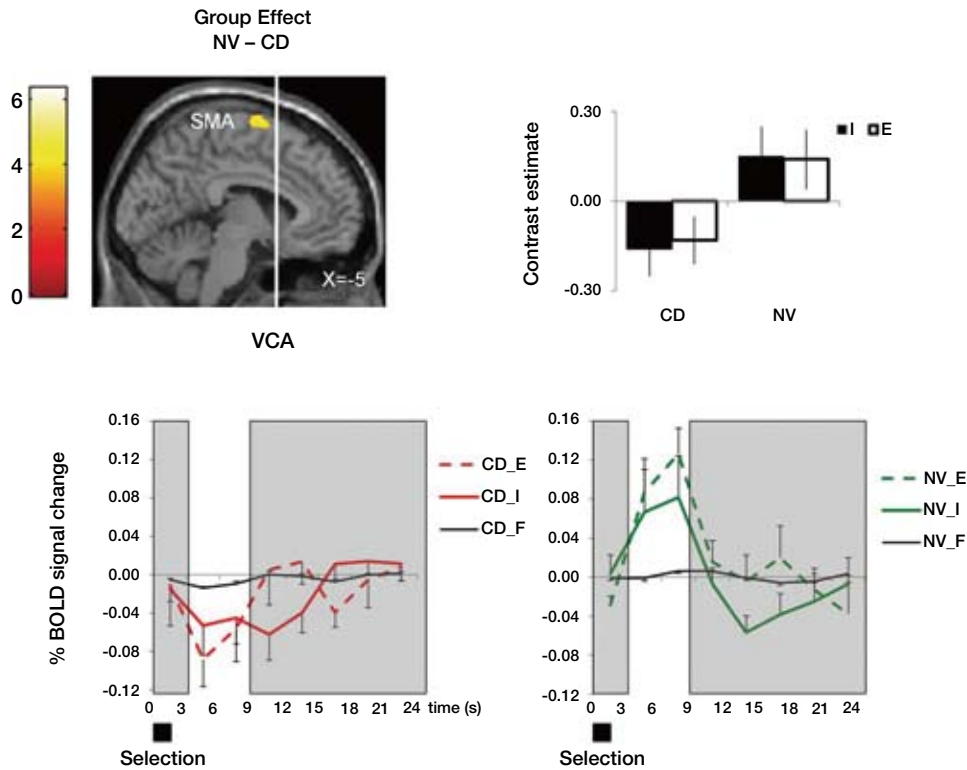


Figure 2 患者群の効果。SPM 画像は、混合要因 (mixed measures) ANOVA による患者群の効果を示している。内的な選択と固視との対比 (I-F) および外的な選択と固視との対比 (E-F) を被験者内因子、転換性障害 (CD) 患者と健常被験者 (NV) を被験者間因子として比較。SPM 画像は、転換性障害患者では健常被験者に比べ、I および E 課題遂行中、左側補足運動野 (SMA) の活動が低下していることを示している。I および E に関するコントラスト値と経時解析も、転換性障害患者および健常被験者の左側補足運動野 (SMA) について示している。MarsBar (marsbar.sourceforge.net) の有限インパルス応答 (Finite Impulse Response) 機能を用いた経時解析では、2 秒間のキュー (矢印による刺激) 時点に時間を同期させた。白色部分は、キューに関連したピーク時血行動態反応関数を示す。SPM 画像は $p < 0.001$ (非補正), クラスターサイズ > 10 。エラーバーは標準偏差。BOLD = 血中酸素レベル依存性, S = 秒, VCA = 前交連に垂直な線

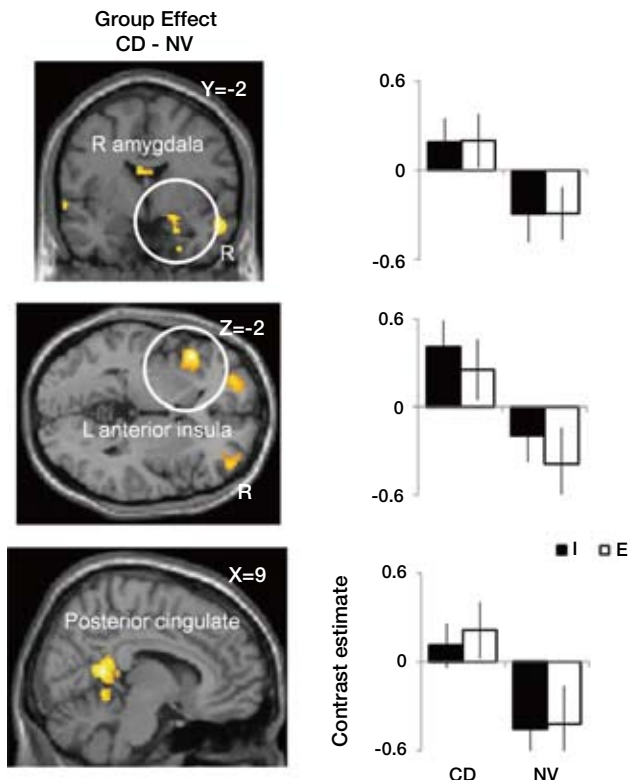


Figure 3 患者群の効果。SPM 画像は、混合要因 (mixed measures) ANOVA による患者群の効果を示している。内的な選択と固視との対比 (I-F) および外的な選択と固視との対比 (E-F) を被験者内因子、転換性障害 (CD) 患者と健常被験者 (NV) を被験者間因子として比較。SPM 画像は、転換性障害患者では健常被験者に比べ、I および E 課題遂行中、活動が上昇していることを示している。I および E に関するコントラスト値も、転換性障害患者および健常被験者について示している。SPM 画像は $p < 0.001$ (非補正), クラスターサイズ > 10 。エラーバーは標準偏差。

Abstract

パーキンソン関連疾患における脳血流量の違い

Brain Perfusion Differences in Parkinsonian Disorders

Noriyuki Kimura, Syojirou Hanaki, Teruaki Masuda, Takuya Hanaoka, Yusuke Hazama, Toshio Okazaki, Ryuki Arakawa, and Toshihide Kumamoto

Department of Internal Medicine III, Oita University, Faculty of Medicine, Oita, Japan

本研究の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD)、パーキンソン型多系統萎縮症 (Parkinson variant of multiple system atrophy; MSA-P)、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) における脳血流の違いを客観的に検討することである。^{99m}Tc-ECD SPECT を、PD 患者 28 例、MSA-P 患者 12 例、PSP 患者 19 例、および年齢と性別をマッチさせた対照被験者 17 例に実施した。ボクセルごとの群解析を行い (Statistical Parametric Mapping 8 を使用)、3 つの疾患群および対照群間の局所脳血流量の違いを検出した。局所脳血流量は非侵襲的な Patlak プロット

法で測定し、関心領域の完全自動化設定により算出した。PSP では、帯状回および視床の局所脳血流量が他の患者群および対照群と比較して低下していたのに対し、MSA-P では小脳の局所脳血流量が低下していた。視床の局所脳血流量により、PSP を他の疾患および対照被験者から高感度で鑑別できると考えられた。これらの所見から、パーキンソン関連疾患 (PD、MSA-P、PSP など) は前頭葉、視床および小脳において異なる SPECT 像を呈することが示唆される。さらに、視床および小脳の局所脳血流量の測定は、パーキンソン症候群のためのスクリーニングに有用であると考えられる。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 14, 2011, pp. 2530–2537

Key Word

パーキンソン病、パーキンソン型多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、脳血流 SPECT、FineSRT、Statistical Parametric Mapping 8

Table 1 PD, MSA-P, PSP 患者群および対照群の臨床的特徴および背景因子の要約

	Controls (n = 17)	PD (n = 28)	MSA-P (n = 12)	PSP (n = 19)
Sex (M:F)	7:10	12:16	5:7	14:5
Age (years)	68.8 ± 10.7	68.7 ± 9.5	69.3 ± 7.3	73.2 ± 8.0
Disease duration (years)	—	3.0 ± 1.9	2.8 ± 1.8	2.7 ± 1.4
UPDRS	—	35.8 ± 10.6	37.8 ± 18.1	41.9 ± 10.8
mCBF (mL per 100 g/min)	39.7 ± 3.4	40.5 ± 3.1	38.1 ± 4.6	35.5 ± 3.0*

* $p < 0.05$ を統計学的有意とみなした。略語：PD = パーキンソン病、MSA-P = パーキンソン型多系統萎縮症、PSP = 進行性核上性麻痺、M = 男性、F = 女性、UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale、mCBF = 大脳半球における脳血流量の平均値

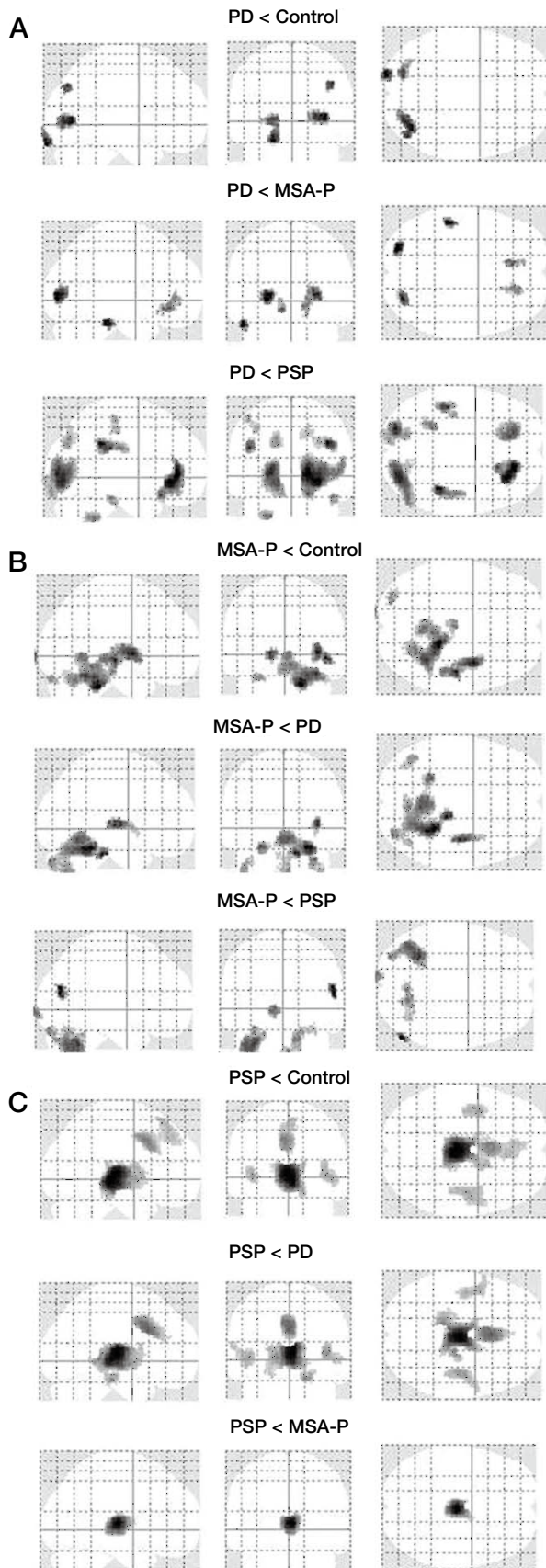


Figure 1 群比較のSPM glass brain map。(A) PD群と他群の群比較。PD群では、脳血流が主に前部帯状回または中後頭回で有意に低下していた。(B) MSA群と他群の群比較。MSA-P群では、脳血流が主に島または小脳で有意に低下していた。(C) PSP群と他群の群比較。PSP群では、脳血流が主に帯状回または視床で有意に低下していた。

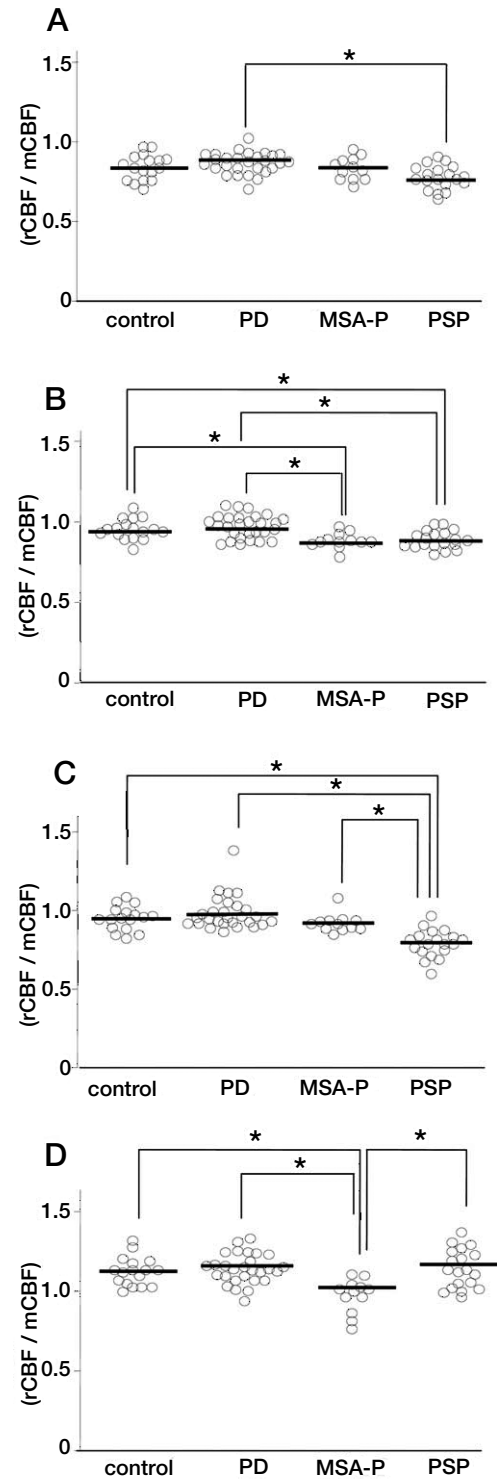


Figure 2 局所脳血流 (rCBF) の指数 (局所脳血流 / 全脳血流比) の散佈図。PD, MSA-P, PSP患者群および対照群の帯状回 (A), 島 (B), 視床 (C), 小脳 (D) について示す。* $p < 0.01$ を統計学的有意とみなした。mCBF = 大脳半球における脳血流の平均値, PD = パーキンソン病, MSA-P = パーキンソン型多系統萎縮症, PSP = 進行性核上性麻痺

Abstract

日本人パーキンソン病患者における前屈症：多施設共同試験

Camptocormia in Japanese Patients with Parkinson's Disease: a Multicenter Study

*Morinobu Seki, MD, Kazushi Takahashi, MD, PhD, Atsuo Koto, MD, PhD, Ban Mihara, MD, PhD, Yoko Morita, MD, PhD, Kazuo Isozumi, MD, PhD, Kouichi Ohta, MD, PhD, Kazuhiro Muramatsu, MD, PhD, Jun Gotoh, MD, PhD, Keiji Yamaguchi, MD, PhD, Yutaka Tomita, MD, PhD, Hideki Sato, MD, Yoshihiro Nihei, MD, Satoko Iwasawa, MD, PhD, and Norihiro Suzuki, MD, PhD, on behalf of Keio Parkinson's Disease Database

*Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

目的：本研究の目的は、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、前屈症の有症率と前屈症を伴う患者の臨床的特徴を検討することである。

背景：前屈症は PD 患者にみられる著明な症状として認識されているが、既存の疫学報告は限られ、特にサンプルサイズに問題がある。

方法：PD 患者 531 例を評価した (罹病期間: 7.0 ± 5.5 年, 平均値 \pm 標準偏差)。患者の臨床的特徴と前屈症の

有症率を検討した。

結果：前屈症は患者 22 例 (4.1%) に認められた。これらの患者は、前屈症のない患者に比べ、年齢が高く、運動症状がより重度で、レボドパ (L-ドパ) 用量も高かった ($p < 0.05$)。前屈症を伴う患者では、自律神経症状 (便秘, 尿失禁など) の頻度が有意に高かった ($p < 0.05$)。
結論：前屈症は PD 患者ではまれであるが、疾患重症度、高用量の L-ドパ、高頻度の自律神経症状と関連する。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 14, 2011, pp. 2567–2571

Key Word パーキンソン病, 前屈症, 脊柱の屈曲, 非運動症状, 日本人患者

Table 1 前屈症の有無による患者の背景因子と臨床的特徴の比較*

Characteristics	With Camptocormia	Without Camptocormia	P Value
Number of patients	22	509	
Gender (male/female)	7/15	248/261	0.12
Age (yr)	76.0 ± 5.6	71.6 ± 8.8	<0.05
Age at onset of PD (yr)	67.6 ± 7.5	64.6 ± 10.3	0.16
Disease duration (yr)	8.4 ± 6.9	6.9 ± 5.4	0.19
Hoehn and Yahr stage	3.6 ± 0.7	2.8 ± 0.9	<0.01
UPDRS part III subscale	17.4 ± 3.0	11.3 ± 4.9	<0.01
Total LED (mg/day)	561.0 ± 247.8	415.0 ± 228.2	<0.01
Levodopa daily dose (mg/day)	454.5 ± 204.7	328.2 ± 194.5	<0.01
Dopamine agonist daily dose (mg/day)	106.4 ± 124.8	86.8 ± 107.3	0.62
Duration of levodopa treatment (yr)	4.6 ± 3.3	4.3 ± 4.3 ^f	0.34
Number of total nonmotor symptoms (10 items in WOQ-19)	2.4 ± 2.2	2.8 ± 2.6 ^a	0.58
Motor fluctuation (%)	14 (63.6)	317 (63.2) ^a	0.96
Nonmotor fluctuation (%)	8 (36.4)	182 (36.3) ^b	1.00
Autonomic symptoms			
Hyperhidrosis (%)	4 (18.2)	50 (9.8) ^c	0.21
Urination difficulty (%)	4 (18.2)	72 (14.2) ^c	0.60
Urinary incontinence (%)	6 (27.3)	59 (11.7) ^d	<0.05
Severe constipation (%)	14 (63.6)	174 (34.4) ^d	<0.01
RBD (%)	6 (27.3)	161 (31.9) ^e	0.65
Dementia (%)	4 (18.2)	55 (10.8) ^c	0.28

値は平均値±標準偏差（性別を除く）。

*531例, ^a502例, ^b501例, ^c508例, ^d506例, ^e505例, ^f414例。

PD = パーキンソン病, Total LED = 総L-ドパミン換算1日用量, WOQ-19 = 19症状に関するwearing-off現象質問票 (Wearing-Off Questionnaire of 19 symptoms), RBD = REM睡眠行動障害

Table 2 体幹屈曲の重症度（軽度および重度）による患者の背景因子と臨床的特徴の比較*

Characteristics	Mild (45–60 degrees)	Severe (>60 degrees)	P Value
Number of patients	11	11	
Gender (male/female)	4/7	3/8	0.65
Age (yr)	74.9 ± 6.0	77.1 ± 5.3	0.58
Age at onset of PD (yr)	68.7 ± 5.2	66.4 ± 9.4	0.69
Disease duration (yr)	6.2 ± 3.4	10.7 ± 8.8	0.08
Duration from PD onset to the development of camptocormia (yr)	3.9 ± 3.3 ^d	8.1 ± 6.0 ^c	0.15
Duration of camptocormia (yr)	2.2 ± 1.8 ^c	5.4 ± 5.2 ^b	0.15
Hoehn and Yahr stage	3.3 ± 0.6	3.9 ± 0.7	<0.05
UPDRS part III subscale	16.0 ± 2.8	18.7 ± 2.6	<0.05
Total LED (mg/day)	508.3 ± 246.6	613.6 ± 249.1	0.43
Levodopa daily dose (mg/day)	431.8 ± 219.4	477.3 ± 196.7	0.74
Dopamine agonist daily dose (mg/day)	76.5 ± 101.0	136.4 ± 143.3	0.35
Duration of levodopa treatment (yr)	3.8 ± 2.6 ^b	5.5 ± 4.0 ^a	0.37
Number of total nonmotor symptoms (10 items in WOQ-19)	2.3 ± 2.0	2.5 ± 2.5	0.97
Motor fluctuation (%)	5 (45.5)	9 (81.8)	0.07
Nonmotor fluctuation (%)	4 (36.4)	4 (36.4)	1.00
Autonomic symptoms			
Hyperhidrosis (%)	1 (9.1)	3 (27.3)	0.27
Urination difficulty (%)	1 (9.1)	3 (27.3)	0.27
Urinary incontinence (%)	4 (36.4)	2 (18.2)	0.34
Severe constipation (%)	7 (63.6)	7 (63.6)	1.00
RBD (%)	8 (72.7)	8 (72.7)	1.00
Dementia (%)	1 (9.1)	3 (27.3)	0.27

値は平均値±標準偏差（性別を除く）。

*22例, ^a8例, ^b10例, ^c7例, ^d6例。

PD = パーキンソン病, Total LED = 総L-ドパミン換算1日用量, WOQ-19 = 19症状に関するwearing-off現象質問票 (Wearing-Off Questionnaire of 19 symptoms), RBD = REM睡眠行動障害

Abstract

パーキンソン病の死亡率：地域住民に基づく前向き研究 (NEDICES)

Mortality from Parkinson's Disease: A Population-Based Prospective Study (NEDICES)

*,**Ignacio J. Posada, MD, PhD, Julián Benito-León, MD, PhD, Elan D. Louis, MD, MSc, Rocío Trincado, MA, Alberto Villarejo, MD, María José Medrano, MD, PhD, and Félix Bermejo-Pareja, MD, PhD

*Department of Neurology, University Hospital "12 de Octubre," Madrid, Spain

**Faculty of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain

パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) の死亡率に関する研究の多くは臨床試験に参加した患者のものであり、その結果は一般集団を代表するものとは言えない。本稿では、PDによる死亡リスクを、地域住民に基づく前向き研究である Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) 研究 (医師による確認を受けていないPD患者も含む)において評価した。本コホートは5,262例の高齢者 (試験開始時の平均年齢：73.0歳) からなり、検討開始時 (1994～1995年) にPD患者81例が含まれていた。13年間の死亡率を評価した。5,262例中2,701例 (51.3%) が12.0年間 (中央値、範囲:0.04～14.8年) の調査期間中に死亡し、内訳は、試験開始時にPDであった被験者81例中66例 (81.5%) およびPDでなかった被験者5,181例中

2,635例 (50.8%) であった。非補正Coxモデルによると、死亡に関するハザード比 (hazard ratio ; HR) は、PD被験者で上昇していた [非PD被験者 (基準群) との比較, HR : 2.29, 95% 信頼区間 (confidence interval ; CI) : 1.80～2.93, $p < 0.001$]。様々な背景因子および併存疾患で補正したCoxモデルでも同様に、死亡リスクはPD被験者で上昇していた (HR:1.75, 95% CI : 1.32～2.31, $p < 0.001$)。追加のCoxモデルによると、認知症を伴うPD患者では死亡リスクが特に高かった (補正後HR : 2.62, 95% CI : 1.40～4.90, $p < 0.001$)。この地域住民に基づく前向き研究において、PDは高齢者の死亡に関する独立予測因子であった。認知症を伴うPD患者は死亡リスクが特に高かった。

Key Word 高齢者, 疫学, 死亡率, パーキンソン病

Table 9 診断群別の主な死因
[国際疾病分類 (ICD) 第9版]

	Subjects with Parkinson's disease, n (%)	Subjects without Parkinson's disease, n (%)	P value
Parkinson's disease	12 (18.2%)	3 (0.1%)	.0001
Dementia	3 (4.5%)	178 (6.8%)	Not significant
Cerebrovascular disorders	5 (7.6%)	224 (8.5%)	Not significant
Cardiovascular diseases	14 (21.2%)	743 (28.2%)	Not significant
Respiratory diseases	9 (13.6%)	378 (14.3%)	Not significant
Cancer	9 (13.6%)	650 (24.7%)	Not significant
Other	14 (21.2%)	459 (17.4%)	Not significant
Total	66 (100%)	2635 (100%)	

χ^2 検定または Fisher の直接確率検定を用いて割合を比較した。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 14, 2011, pp. 2522–2529

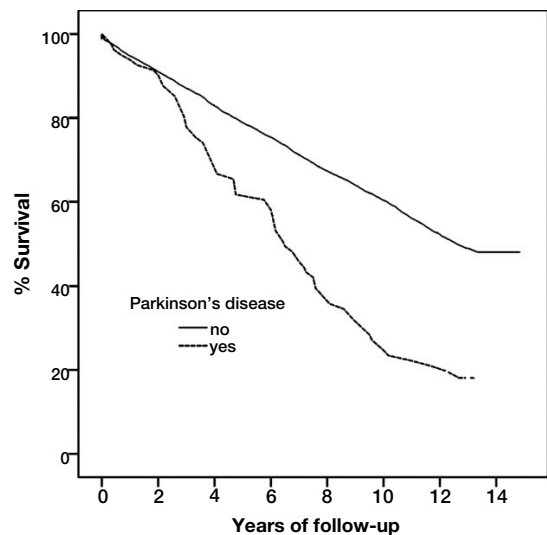


Figure 2 PD被験者と非PD被験者の生存率に関するKaplan-Meier生存曲線 (ログランク検定, $p < 0.001$)。PD症例81例中66例 (81.5%) と非PD被験者5,181例中2,635例 (50.8%) が追跡調査期間中に死亡した。年齢 (歳), 認知症, 心疾患および投与薬剤数で補正したCoxモデルによると、死亡リスクはPD被験者で上昇していた (HR : 1.67, 95% CI : 1.30～2.15, $p < 0.001$)。



ドパミン作動性パーキンソン病治療徐放性製剤

薬価基準収載

ミラペックス® LA錠 0.375mg 1.5mg

Mirapex®-LA Tablets 0.375mg・1.5mg

プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠

新発売

劇薬、処方せん医薬品[※]

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

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

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 ThinkPark Tower
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)



2011年7月作成