

# Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of the Movement Disorder Society

## Full Articles

### P. 2

すくみ足 (gait freezing) を伴う純粋無動症：  
進行性核上性麻痺の第 3 の臨床型

### P. 9

パーキンソン型多系統萎縮症における線条体の  
中型有棘ニューロン脱落の区域性

## Abstracts

### P. 15

パーキンソン病におけるレストレスレッグス症候群

### P. 16

ドパミンアゴニストによる治療を受けている  
パーキンソン病患者の心臓弁異常に関するメタアナリシス

### P. 18

脆弱 X 関連振戦/運動失調症候群：臨床像、遺伝的特徴、  
検査法に関するガイドライン

### P. 19

心因性振戦における二重課題干渉 (dual task interference)

### P. 20

良性遺伝性舞蹈病の再検討：理解への道のり

### P. 22

パーキンソン病における認知症の診断手順：  
Movement Disorder Society Task Force の勧告

### P. 23

頭頸部ジストニア (Meige 症候群) 患者に対する  
淡蒼球深部脳刺激療法

### P. 24

臨床的に診断が確定されないパーキンソン症候群患者に  
おける DAT SCAN ( $^{123}\text{I}$ -loflupane) SPECT の診断精度：  
非盲検試験における 2 年間の追跡調査

### P. 26

REM 睡眠行動障害のスクリーニングを目的とした質問票：  
新たな診断法

### P. 28

幻覚を伴うまたは伴わないパーキンソン病患者を  
対象とした神経心理学的縦断研究

### P. 29

淡蒼球内節刺激療法により進行期パーキンソン病患者の運動  
および非運動機能における生活の質が改善される

### P. 30

パーキンソン病患者の転倒に関する 6 つの前向き研究の  
メタアナリシス

### P. 32

希突起膠細胞 (oligodendroglia) の  $\alpha$ -シヌクレイノパチー  
による神経変性にはミクログリアの活性化が関与する：  
多系統萎縮症との関連性

### P. 34

パーキンソン病の進行に関する予後因子：総説

### P. 35

パーキンソン病の非運動症状に関する新規評価尺度の  
測定特性：国際予備試験の結果

### P. 36

非定型パーキンソン症候群に類似する原発性側索硬化症

### P. 38

立位時のミオクローヌスと振戦：パーキンソン病患者の  
不安定感の原因として十分に認識されていない

### P. 40

パーキンソン症候群患者の側方屈曲を伴う  
体幹ジストニアに対するボツリヌス毒素治療

# Movement Disorders



Official Journal of the Movement Disorder Society

EDITORS-IN-CHIEF

**Günther Deuschl, MD**

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

E-mail: [movementdisorders.east@neurologie.uni-kiel.de](mailto:movementdisorders.east@neurologie.uni-kiel.de)

**Christopher G. Goetz, MD**

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

E-mail: [MovementDisordersJournal\\_West@rush.edu](mailto:MovementDisordersJournal_West@rush.edu)

BASIC SCIENCE REVIEWS  
SUB-SPECIALTY EDITOR

**Etienne Hirsch**  
Paris, France

HISTORICAL REVIEWS  
SUB-SPECIALTY EDITOR

**Andrew J. Lees**  
London, United Kingdom

CLINICAL REVIEWS  
SUB-SPECIALTY EDITOR

**David Burn**  
Newcastle upon Tyne, United Kingdom

## INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

**Richard P. Allen**  
Arnold, Maryland, USA

**Angelo Antonini**  
Monza, Italy

**Alim L. Benabid**  
Grenoble, France

**Catherine Bergeron**  
Toronto, Ontario, Canada

**Kailash Bhatia**  
London, United Kingdom

**Bastiaan Bloem**  
Nijmegen, The Netherlands

**Vincenzo Bonifati**  
Rotterdam, The Netherlands

**Helen M. Bronte-Stewart**  
Stanford, California, USA

**Marie-Françoise Chesselet**  
Los Angeles, California, USA

**Carlo Colosimo**  
Rome, Italy

**Nico Diederich**  
Luxembourg City, Luxembourg

**Richard C. Dodel**  
Bonn, Germany

**Bruno Dubois**  
Paris, France

**Murat Emre**  
Istanbul, Turkey

**Hubert Henry Fernandez**  
Gainesville, Florida, USA

**Victor Fung**  
Westmead, Australia

**Oscar Gershanik**  
Buenos Aires, Argentina

**Nir Giladi**  
Tel Aviv, Israel

**John Timothy Greenamyre**  
Atlanta, Georgia, USA

**Donald Grosset**  
Glasgow, United Kingdom

**Regina Katzenschlager**  
Vienna, Austria

**Christine Klein**  
Luebeck, Germany

**Jeffrey H. Kordower**  
Chicago, Illinois, USA

**Patricia Limousin-Dowsey**  
London, United Kingdom

**Hiroshi Matsuda**  
Saitama, Japan

**Joel S. Perlmutter**  
St. Louis, Missouri, USA

**Stephen G. Reich**  
Baltimore, Maryland, USA

**Ludger Schoels**  
Tuebingen, Germany

**Anette Schrag**  
London, United Kingdom

**Harvey S. Singer**  
Baltimore, Maryland, USA

**Glenn T. Stebbins**  
Chicago, Illinois, USA

**Barbara C. Tilley**  
Charleston, South Carolina, USA

**Yoshikazu Ugawa**  
Tokyo, Japan

**Francesc Valldeoriola**  
Barcelona, Spain

**Valerie Voon**  
Bethesda, Maryland, USA

**Thomas T. Warner**  
London, United Kingdom

 **WILEY-BLACKWELL**

Published by Wiley-Blackwell

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

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 ©2007 by the Movement Disorder Society. This material is published by Blackwell Publishing K.K. with the permission of the Movement Disorder Society. The Movement Disorder Society takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

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

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

Japanese edition 2008

ISSN 1881-901X

© 2008 Blackwell Publishing KK

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

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

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

e-mail: [japan@asia.blackwellpublishing.com](mailto:japan@asia.blackwellpublishing.com)

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

Wiley-Blackwell

Corporate Sales Manager: Kimiyoshi Ishibashi

Assistant Production Manager: Shintaro Ashika

Production Editor: Yukiko Takahashi

# Movement Disorders



*Highlights from the Official Journal of the Movement Disorder Society*

日本語版 Vol.1 No.4 April 2008

## 監修

水野 美邦 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 院長

## 編集委員 (五十音順)

梶 龍兒 徳島大学医学部神経内科 教授

近藤 智善 公立大学法人和歌山県立医科大学神経内科 教授

野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科 教授

服部 信孝 順天堂大学医学部脳神経内科 教授

山本 光利 香川県立中央病院神経内科 主任部長

# すくみ足 (gait freezing) を伴う純粹無動症：進行性核上性麻痺の第3の臨床型

## Pure Akinesia with Gait Freezing: A Third Clinical Phenotype of Progressive Supranuclear Palsy

\*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\*David R. Williams, PhD, FRACP, Janice L. Holton, FRCPATH, Kate Strand, BSc, Tamas Revesz, FRCPATH, and Andrew J. Lees, MD, FRCP

\*Faculty of Medicine (Neurosciences), Monash University (Alfred Hospital Campus), Melbourne, Australia

\*\*Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies, London, UK

\*\*\*Queen Square Brain Bank for Neurological Disorders, London

\*\*\*\*Department of Molecular Neuroscience, Institute of Neurology, UCL, London

臨床症候群としての純粹無動症は、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) を合併することが非常に多く、歩行開始困難や歩行時・書字時・発語時の「すくみ現象 (freezing)」を特徴とする。同様の症候群は、原発性進行性すくみ足 (primary progressive freezing gait), 原発性歩行開始障害 (primary gait ignition failure) という名称でも報告されている。我々は、臨床症候群としてのすくみ足を伴う純粹無動症 (pure akinesia with gait freezing; PAGF) において、PSP の異常タウ蛋白蓄積 (PSP- 異常タウ蛋白蓄積) が特異的にみられるかどうか検討した。Queen Square Brain Bank (QSBB) に登録されている 749 例の患者のうち、PAGF の診断基準 [発症が緩徐な歩行または発語のすくみ現象があること、四肢固縮および振戦を伴わないこと、レボドパ (L-ドパ) への反応が持続しないこと、発症 5

年以内に認知症もしくは眼筋麻痺がみられないこと] を満たしたのはわずか 7 例であった。これらの症例について詳細な病理学的検査を実施したところ、6 例が PSP, 1 例がパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) であった。したがって、PAGF 患者で PSP- 異常タウ蛋白蓄積がみられる割合 (陽性適中度) は 86% であった。PSP の症例では血管病変や PD の合併を示す所見はなく、PSP- 異常タウ蛋白蓄積スコアの中央値は 3 であり、異常タウ蛋白の蓄積は比較的軽度であった。臨床症候群としての PAGF における PSP- 異常タウ蛋白蓄積は、きわめて特異的である。PAGF は、PSP- 異常タウ蛋白蓄積がみられる病態として比較的稀であり、高頻度にみられる「古典的」PSP の臨床型 (すなわち Richardson 病) に比べると異常タウ蛋白の蓄積は軽度である。

*Movement Disorders*, Vol. 22, No. 15, 2007, pp. 2235–2241

### Key Word

すくみ足を伴う純粹無動症、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP), 原発性進行性すくみ足 (primary progressive freezing gait), 歩行開始障害 (gait ignition failure)

1974 年、Imai は、それまで認識されていなかった臨床症候群を、レボドパ (L-ドパ) 不応性純粹無動症 [pure akinesia without response to levodopa (L-dopa)] という名称で報告した<sup>1</sup>。それらの症例は、矛盾性運動 (paradoxical kinesia) を伴う歩行時・書字時・発語時のすくみ現象を特徴とした。四肢固縮と安静時振戦がない点も特徴的であった。また、患者の眼球運動は正常で、認知障害のないことも報告された<sup>2</sup>。Imai が報告した純粹無動症は、L-ドパにはほとんど反応しない点でパーキンソン病

(Parkinson's disease; PD) とは鑑別可能であり<sup>3</sup>、現象的には L-ドパ開発以前の時代に Petren が報告した「trepidant abasia」と類似している<sup>4</sup>。Imai の報告以降、同じ臨床像について、Petren 歩行<sup>5</sup>、(孤発性) 歩行開始障害 [(isolated) gait ignition failure]<sup>6</sup>、原発性進行性すくみ足 (primary progressive freezing gait)<sup>7</sup> などの異なる名称で同様の報告が多数発表されてきた。また、近年、一部の報告では早期歩行障害ばかりが強調され、他のパーキンソン症候群の症状や認知症のないことは比較的軽視されている<sup>8,9</sup>。

このように純粋無動症の臨床定義にはばらつきがみられ、臨床・病理学的関連性の解釈においても混乱が生じている。

Petren は患者に病理学的検査を実施し、びまん性動脈硬化が歩行障害の原因であると考えた<sup>4</sup>。当時、Brissaud<sup>10</sup> は「小刻み歩行 (demarche à petits pas)」と血栓性脳軟化症との臨床的・病理学的な関連性を指摘しており、Petren の結論にはある程度の意義が認められた。最近になって、PAGF は進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) の異常タウ蛋白蓄積 (PSP-異常タウ蛋白蓄積) と関連付けられるようになり<sup>11-14</sup>、既発表の剖検症例でも PSP に一致する病理像が最も一般的な所見であった<sup>2,13,15-18</sup>。PAGF に PSP-異常タウ蛋白蓄積が特異的にみられるかどうかは不明である。最近、PSP の各種サブタイプの臨床的・病理学的相違に関する研究が進歩しており<sup>19-21</sup>、本研究では、Imai が報告した純粋無動症と PSP-異常タウ蛋白蓄積との関連性を検討することとした。また、過去および現在の知見を統合して検討するために、「すくみ足を伴う純粋無動症 (pure akinesia with gait freezing; PAGF)」という疾患名にて診断基準をまとめ、用語を再分類することを提案する。

## 対象および方法

### 対象

Queen Square Brain Bank (QSBB) の大規模アーカイブに登録され、神経変性疾患と病理診断された 886 例の臨床症例記録を用いて、後向き解析を行った。そのうち 749 例で本研究対象として十分な臨床情報と信頼性の高い一次病理診断が得られた [レビー小体を伴うパーキンソン症候群: 470 例, PSP: 125 例, 多系統萎縮症: 84 例, 血管性パーキンソン症候群 (vascular Parkinsonism; VP): 25 例, アルツハイマー病: 9 例, 大脳皮質基底核変性症: 9 例, 脳炎後パーキンソン症候群: 5 例, 本態性振戦: 5 例, ハンチントン病: 5 例, その他: 12 例]。これらの症例は、上記疾患の診断で広く受け入れられている病理学的基準<sup>22-27</sup>を満たしていた。患者はいずれも生前、病院専門医 [神経内科医または老年内科医 (geriatrician)] による評価を受けていた。これらの症例の一部は、すでに QSBB 登録患者を用いた臨床的・病理学的レビューの対象となっている<sup>19,28-31</sup>。なお、QSBB における臨床記録と病理検体の保管、ならびに同バンクの利用については、

London Multi-Centre Research Ethics Committee より包括的な倫理的承認を得ている。

### データ収集

749 例のすべての病歴を著者の 1 人 (DRW) が系統的にレビューした。このレビューは、家庭医による様々な症例記録や家庭医と病院専門医間で交わされたすべての文書を対象とした。純粋無動症患者は、Imai の基準<sup>11</sup>を修正した以下の基準に従って選択した。すなわち、発症が緩徐な歩行または発語のすくみ現象 (ある境目を越えたり動作を開始する際の突然の停止あるいは躊躇) の病歴があること、四肢固縮および振戦を伴わないこと、L-ドパに対する反応が持続しないこと、発症 5 年以内に認知症もしくは眼筋麻痺がみられないこと、画像検査で血管性疾患やピンスワンガー病が除外できることを基準とした (Table 1)。PAGF の基準を一部だけ満たす患者の臨床的特徴を、基準をすべて満たす患者のものと比較した。本症候群の自然史を明らかにするため、全 PAGF 患者の半数以上に認められた臨床的特徴を時間軸上にプロットした。発病から各臨床的特徴が発現するまでの平均時間を計算し、全罹病期間に対するパーセンテージで示した。

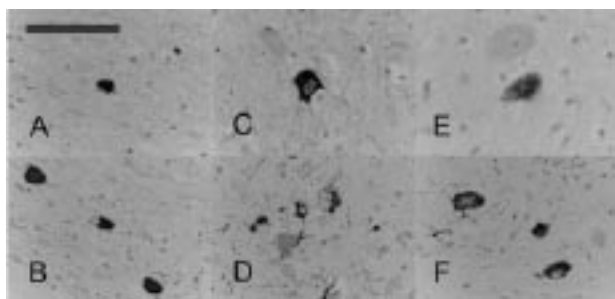
### 病理検体

#### PAGF 患者の免疫組織学的検査

PAGF と特定された患者では、通常検査用の脳組織標本ブロックを用いた詳細な再検査を行うとともに、タウ蛋白、 $\alpha$ -シヌクレイン (1:50, Vector Laboratories), A $\beta$  (1:100, Dako) の免疫組織化学検査も通常法で実施した。異常タウ蛋白の定量的評価は、PSP と病理診断された PAGF (PSP-PAGF) 患者 6 例を対象に行い、最近発表さ

**TABLE 1.** Proposed diagnostic criteria for pure akinesia with gait freezing

Present
Gradual onset
Early freezing of gait or speech
Absent
Sustained response to levodopa
Tremor
Imaging changes suggestive of lacunar infarcts or subcortical white matter ischaemia suggestive of Binswanger's disease
Absent in first 5 years
Limb rigidity
Dementia
Supranuclear ophthalmoplegia
History of acute focal neurological events due to stroke



カラー原図をモノクロで掲載しております。

**FIG. 1.** Microphotographic illustrations of differences in  $\tau$ -load between case 2, a patient with PSP-PAGF (A, C, E) and a patient with RS of 7 years duration (B, D, F). (A and B) subthalamic nucleus, (C and D) posterior frontal cortex, (E and F) cerebellar dentate nucleus tau immunohistochemistry (AT8 antibody). Bar on A represents 30  $\mu$ m on all panels.

れた PSP-異常タウ蛋白蓄積の重症度評価法<sup>20</sup>に従って判定者3名 (DRW, JH, TR) が盲検下で臨床診断した。3例では、尾状核または視床下核 (subthalamic nucleus; STN) の組織標本ブロックがなかったため、PSP-異常タウ蛋白蓄積スコアは判定できなかった。病的老化、アルツハイマー病、嗜銀顆粒疾患 (argyrophilic grain disease) に伴うアミロイド斑や異常タウ蛋白の有無を調べるため、標準化した方法で組織をさらに検査した。血管病変 (小血管アテローム硬化症、脂肪硝子変性、微小動脈瘤、動脈硬化症) とその後遺症 (ラクナ梗塞、血管周囲菲薄化、ビンスワンガー型びまん性白質脳症) について、前頭葉皮質、線条体、橋底部を検査した。血管病変は、軽度 (一部の血管に病変がみられる)、中等度 (小血管のかなりの部分に病変がみられるが、後遺症はほとんどない)、重度 (小血管のかなりの部分に病変がみられ、明らかな後遺症がある) に分類した。疾患に関連する脳幹部のレビー小体の病理変化の有無は、 $\alpha$ -シヌクレイン免疫組織化学法で検討した。

## 結 果

### 病理所見

今回提案した PAGF の臨床基準を満たしたのは7例 (うち男性5例) であった。一次病理診断が PSP であったのは6例であり、残りの1例ではレビー小体の病理変化が認められた。PSP と病理診断された1例は、通常の銀染色では神経原線維変化 (neurofibrillary tangle) が粗であったため、それまでは淡蒼球黒質ルイ体萎縮症

(pallidonigrolusian atrophy; PNLA) に分類されていた。しかし、その後の免疫組織化学解析にて、ニューロンおよびグリアに PSP の典型的な病理所見が確認された。PSP-異常タウ蛋白蓄積のある患者において、血管性疾患、PD、あるいはアルツハイマー病の合併を示唆する病理学的特徴は認められなかった。これらの症例でみられる病理学的変化の分布は、古典的 PSP としては非定型的であり、橋底部および歯状核の病変は比較的少なかった (Figure 1)<sup>28</sup>。十分な病理検体を利用できた患者3例では、最も軽度を1、最も重度を12として PSP-異常タウ蛋白蓄積を評価した場合<sup>20</sup>、同スコアの中央値は3であった (症例1: 罹病期間13年、スコア3、症例2: 罹病期間16年、スコア2、症例3: 罹病期間12年、スコア6 (追加資料参照\*))。Steel-Richardson-Olszewski disease (RD, 進行性核上性麻痺の別名) の PSP-異常タウ蛋白蓄積スコアの中央値は5であり、進行性核上性麻痺によるパーキンソン症候群 (progressive supranuclear palsy-parkinsonism; PSP-P) の同スコアは3であることがすでに報告されている<sup>20</sup>。レビー小体に病理変化のある患者では、内側側頭葉に Braak and Braak stage II に相当する加齢関連の神経原線維変化も認められた。また、この患者では、橋底部、STN、線条体、視床、黒質のニューロンとグリアの一部に、AT8 および RD4 染色陽性、RD3 染色陰性のタウ封入体がみられたが、PSP と診断するには数が不十分であった。

### 臨床所見

PAGF に分類された患者の平均発症年齢は61歳 (範囲: 44~78歳)、平均罹病期間は13年 (範囲: 5~21年) であった。これらの患者の自然史と臨床的特徴の漸進的变化について Figure 2 に概略を示した。小字症、発声不全または歩行緩慢といった特徴は全例にみられた。記録によると、すくみ足は緩徐に発症し、非特異的な歩行障害や小刻み歩行 (short steppage) に続いて発現することが多かった。背部痛と項部固縮も初期の特徴として報告されている。大部分の患者で罹病期間の後半に車椅子が必要となり、発症から平均9年後に眼球運動異常が出現していた。

PSP と病理診断された PAGF 症例6例のうち、3例の

\*本論文の追加資料は、<http://www.interscience.wiley.com/jpages/0885-3185/suppmat> で閲覧可能。

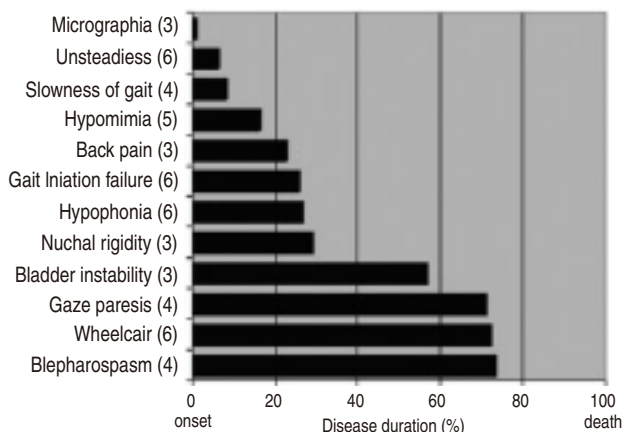


FIG. 2. Natural history of PSP-PAGF, summarized clinical features from six patients showing mean time from disease onset (expressed as percentage of total disease duration, x) to onset of clinical feature (y).

臨床診断は PSP であったが<sup>3</sup> (発症後平均 11 年の時点)、3 例の最終的な臨床診断は PD であった。これらの症例のうち 5 例は、因子分析で特定された臨床的特徴から、我々の既報告<sup>19</sup>では PSP-P に分類された。PSP の病理所見がない患者では、先行する頭部外傷やアルコール依存症が、晩発性認知症などの臨床症候群の発症を促進した可能性がある (追加資料参照)。

今回対象とした患者では、歩行困難に関する臨床的な記載にばらつきがあり、従来の「下半身パーキンソン症候群 (lower half Parkinsonism)」に伴う歩行障害<sup>32</sup>と明確に区別することはできなかった。しかし、罹病期間の後半に歩行障害やすくみ現象が認められたその他の QSBB 登録患者は、本研究の除外基準に合致したため、PAGF から除外された。孤発性血管病変がみられた 4 例では動作緩慢とともに歩行緩慢が認められ、別の 9 例では発症後 2 年以内に引きずり歩行 (shuffling gait) が発生したが、振戦、固縮、認知症あるいは急性脳卒中の病歴も認められたため、これらの患者は PAGF 患者群から除外された。さらに、血管病変とレビー小体の病理変化がともに認め

TABLE 2. Additional supportive features for distinguishing PAGF from PD and VP

PAGF	Fast micrographia Rapid hypophonia
PD	Associated rigidity Rest tremor Response to levodopa
VP	Visual hallucinations Leg rigidity Tremor Early cognitive dysfunction Pyramidal signs History of acute stroke

られた患者 10 例では歩行緩慢とすくみ現象がみられたが、振戦、固縮および L-ドパ製剤の効果が認められたために除外されている。歩行障害を示し、孤発性レビー小体病がみられた患者では、1 例を除いた全例で振戦、固縮、認知機能障害、または L-ドパ製剤への反応 (歩行改善など) が認められたため、PAGF とは分類されなかった。Table 2 に、病理学的に診断される PD や血管性下半身パーキンソン症候群による歩行開始障害およびすくみ現象がみられる患者と PAGF 患者とを鑑別するための、臨床的特徴の違いを要約する。

## 症例報告

### 症例 1 - 病理診断: PSP

68 歳女性。腰痛ならびに不安定感を伴う進行性歩行困難がみられ、近医を受診した。腰痛と臀部痛の急性増悪がみられ、3 年後に変性腰椎椎間板疾患と診断された。歩行障害は増悪し、翌年には歩行開始が著しく困難になったが、歩行をいったん開始するとスムーズに歩くことができた。筋緊張の亢進は認められず、振戦もなかった。認知機能および眼球運動は正常であった。発症の 4 年後に L-ドパが投与され、持続的ではないが軽度の改善が得られた。しかし、その翌年までには、1 日用量 1,500 mg の L-ドパ/カルビドパにも反応しなくなり、発語も弱くなった。歩行障害の発現から 5 年後、精神活動も緩慢となり、歩行杖による支持が必要となった。検査では、上下方向への衝動性眼球運動の緩徐化が認められたが、核上性注視麻痺はみられなかった。しかし、その後の 2 年間で眼球運動の範囲は徐々に小さくなり、嚥下困難も発現した。歩行は非常に不安定となり、2 人の介助者がいなければ歩行できなくなった。せん妄や幻視はなく、記憶機能も正常であった。79 歳時の再検査では、眼瞼痙攣と左右・上下方向の注視制限が認められた。前頭葉徴候 (frontal lobe release sign) や、錐体路徴候、小脳徴候はみられなかった。2 年後の死亡時には、患者は養護施設に入所しており、ほとんどの日常生活動作に介護を要していた。

### 症例 2 - 病理診断: PSP

44 歳女性。特に夜間に発現する大腿部痛が 9 ヶ月間持続した後、整形外科医に紹介された。その後の 2 年間に、顔面の無感覚ならびに腕振り低下を伴う歩行緩慢が発現した。検査では著明な頸部固縮が認められたが、四肢の

筋緊張は正常であり、安静時振戦も認められなかった。抗コリン薬は無効であった。翌年、歩行時および歩行後に左足のジストニア姿勢が認められるようになった。L-ドパ/カルピドパ 220 mg を投与開始したが、改善しなかった。患者は次第に不安定となり、特に歩行開始が困難であったが、いったん歩き出すと正常の歩幅で歩行できた。50 歳時には、患者はしばしば転倒するようになり、戸口を通過する際にはすくみ足がみられた。アマンタジン 1 日 200 mg 投与は無効であった。その翌年には発声不全、表情減少、小字症が認められたが、両上肢には他のいかなるパーキンソン症候群の症状も認められなかった。患者は依然として転倒することが多く、発症から 11 年後には、外出時の車椅子使用を余儀なくされ、屋内では一点支持杖を使用するようになった。認知機能に問題はなく、書字困難を除けば上肢機能は正常であった。錐体路徴候が発現し、57 歳までに眼瞼痙攣と上下方向の注視に一部制限が認められるようになった。その後の 2 年間で眼球運動は増悪し、随意眼球運動が不可能となった。最後には喉頭ジストニア、喘鳴、嚥下障害が発現して 60 歳で突然死したが、呼吸不全によると推定される。

## 考 察

従来 of 観察結果と同様に、本研究においても純粹無動症は PSP の稀な病態であり、RD および PSP-P との識別は臨床的に可能であった。PAGF の診断基準を後向きに適用した場合、このような状況下で PSP と混同されやすい血管病変またはレビー小体の病理変化を除外して、疾患の基礎にある PSP-異常タウ蛋白蓄積を高い信頼度で予測することが可能である。さらに、PAGF の基礎にある異常タウ蛋白蓄積は、典型的な RD よりも一貫して軽度であり、他の PSP 臨床型との識別がきわめて重要であると考えられる。PAGF 患者コホートに共通する臨床的特徴として特筆すべきは、歩行開始困難、すくみ足へと緩やかに進行する歩行不安定、歩行緩慢であり、書字困難や発語困難も合併していた。本研究では、患者 749 例からなる脳バンクコホートを検討した結果、Imai<sup>1</sup> による最初の報告以降、他の研究者により報告された小規模症例集積研究と同様の臨床病歴をもつ 7 例が<sup>3</sup>特定された。最近の多くの報告では、同様の症例が歩行開始障害あるいは原発性進行性すくみ足として紹介されている<sup>6,11,12,15,33</sup>。ここでは、本症候群に顕著な臨床的特徴を包括的にまと

める統一用語として「PAGF」を提唱したい。

今回特定した 7 例中 6 例において、PAGF の発症原因は PSP-異常タウ蛋白蓄積のみであったと考えられる。いずれの症例でも、血管性あるいはアルツハイマー型神経原線維変化などの別の病変を示す有意な所見はみられなかった。下半身パーキンソン症候群の病因については 1 世紀以上にわたり血管病変との関連が指摘されており<sup>10</sup>、同症候群はパーキンソン症候群全体の約 4% を占めている。しかし、下半身パーキンソン症候群と血管病変との臨床・病理学的な相関性は限定的で、VP の臨床診断は不正確であることが多い<sup>34-38</sup>。今回の研究では、基礎疾患として血管病変を有する多くの患者において、早期のすくみ足、小刻み歩行 (marche à petits pas)、小字症、発声不全が認められた。しかし、これらの患者は、振戦、認知症、四肢固縮の存在や、ドパミン系作動薬の持続的な効果によって PAGF との鑑別が可能であった。血管病変を有する症例で、今回提案した PAGF の基準を満たした患者はいなかった。

脳バンク登録患者集団を対象とした本研究には確認バイアス (ascertainment bias) があるため<sup>39</sup>、ここで特定した PAGF 患者の発現率は、一般集団の PSP 患者における本サブタイプの発現率を反映していない可能性がある。本研究は後向き研究であり、結果の解釈には制限があるが、本コホートのデータをもとに、PSP の病理学的特徴を伴う PAGF の自然史の概要を示すことは可能であろう (Figure 2)。今回認められた歩行緩慢、書字変化、あるいは比較的稀な発語変化は、高頻度にもみられる早期の臨床的特徴としてすでに報告されている<sup>13</sup>。その他、早期の愁訴として、歩行不安定、書字の乱れ、やや不明瞭な発語などがみられた。疾患の進行に伴い、歩行開始障害、すくみ現象、早口の吃音、「淡蒼球性」小字症 (早書きもみられる) を伴う発声不全が生じるが、これらが専門医への紹介のきっかけとなることも多かった。一部の患者では体幹の固縮と背部痛が発現し、後期には不安定膀胱も認められた。核上性注視不全麻痺と眼瞼痙攣は一部の症例で疾患の後期に認められた。他の報告と同様に、患者が死亡するのは発症から 10 年以上経過後であり、一部の患者ではそれ以前に上肢の動作緩慢や嚥下障害が発現している<sup>4,6,7,12,13</sup>。

今回の研究で PSP と病理診断された患者では、発症後 2 年以内に認知機能障害、眼球運動異常、転倒がみられないことを指標とすることで、PSP-PAGF と RD との鑑別



が可能であった。我々の既報告では、因子分析により、PSP-PAGF患者をPSP-Pと同じグループに分類していた<sup>19</sup>。現在我々が得ている感觸では、臨床的な定義によりPSP-PAGFとPSP-Pとを区別することが可能であると考えられる。ただし、PSP-Pと同じく、PSP-PAGFの罹病期間はRDよりも長く、異常タウ蛋白蓄積の程度はRDよりも軽いようである<sup>19</sup>。

病巣に関する画像研究では、淡蒼球および前頭皮質と無動症との関連が示されてきた<sup>40-45</sup>。また、病理学的研究では淡蒼球と黒質の異常が一貫して認められており、ほとんどの症例では視床下核にも病変が認められている<sup>15,17,18,46-48</sup>。さらに多くの二次性純粋無動症患者では、その原因として淡蒼球の構造変化が指摘されている<sup>49,50</sup>。RDと比較すると、PSP-PAGF患者の異常タウ蛋白蓄積は軽度であるが、罹病期間は明らかに長い<sup>19</sup>。別のある研究によると、PAGFでは、典型的なPSPに比べ、歯状核と橋核が比較的正常に保たれていることが報告されている<sup>51</sup>。PSP-PAGF症例でPSP-異常タウ蛋白蓄積の分布が限定的となる病因的機序は不明であるが、PAGFやPSP-Pといった臨床型により層別化することで、保護的ないし疾患修飾的な作用因子を特定できる可能性が高まると考えられる。

今回提案したPAGFの基準ではImaiの主張を取り入れ、四肢固縮と安静時振戦がみられないことを診断の要件とし、また、L-ドパが実質的かつ持続的に有効であれば本症候群は除外されるという点を強調しているが、後者については他の研究者も報告している<sup>1,9,11,13,52</sup>。本症候群によってPSP-異常タウ蛋白蓄積が予測される陽性適中度は、早期のすくみ足あるいは歩行開始障害の有無に関わらず、上記の絶対的除外基準を追加することで改善されるであろう<sup>8,9,13</sup>。二次性純粋無動症の原因としては他にも稀な疾患が多数報告されており、PSP患者での変化が知られている脳領域が関与する。尾状核、淡蒼球および視床の肉腫<sup>50</sup>、両側淡蒼球を冒す原発性中枢神経系リンパ腫<sup>49</sup>、褐色細胞腫<sup>53</sup>、遺伝的に証明されたHallervorden-Spatz症候群<sup>54</sup>では、PAGFと類似する症状が報告されているが、これらの症例では、疾患進行速度および画像上の特徴からPSP-異常タウ蛋白蓄積は除外されると考えられる。

今回の所見は、PAGFとPSPとの関連を指摘するこれまでの研究結果を支持するものである。本症候群の患者の基礎にはPSP-異常タウ蛋白蓄積がある可能性がきわめ

て高いが、蓄積程度は比較的軽い。PSP-異常タウ蛋白蓄積に関する高い特異性を考えれば、RD、PSP-P、大脳皮質基底核症候群と並び、PAGFも4リピートタウオパチー(4-repeat tauopathy)を示唆する独立した臨床症候群とみなす必要がある。これらの臨床疾患群の間ではPSP-異常タウ蛋白蓄積の程度と分布が異なることから、病因病理学的機序が異なる可能性がある。これらの関連性をさらに検討するためには、今回提案した絶対的除外基準を取り入れた診断基準を用いて前向き研究を実施する必要がある。

## 謝 辞

Susan Stonehamによるデータ検索の支援に感謝する。QSBB登録患者の貴重な検体提供がなければ、本研究は実現できておらず、患者各位に感謝申し上げる。KSはPSP(Europe) Associationの研究費助成を受けた。

## REFERENCES

1. Imai H, Narabayashi H. Akinesia—concerning 2 cases of pure akinesia. *Adv Neurol Sci (Tokyo)* 1974;18:787–794.
2. Mizusawa H, Mochizuki A, Ohkoshi N, Yoshizawa K, Kanazawa I, Imai H. Progressive supranuclear palsy presenting with pure akinesia. *Adv Neurol* 1993;60:618–621.
3. Barbeau A, Siegfried J. Contribution of levodopa therapy to the neuropharmacology of akinesia. In: *Parkinson's disease*. Bern: Hans Huber; 1972. p 151–174.
4. Petren K. Ueber den Zusammenhang zwischen anatomisch bedingter und funktioneller Gangstörung (besonders in der Form von trepidanter Abasie) im Greisenalter. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1901;34:444–489.
5. Baezner H, Hennerici M. From trepidant abasia to motor network failure—gait disorders as a consequence of subcortical vascular encephalopathy (SVE): review of historical and contemporary concepts. *J Neurol Sci* 2005;229–230:81–88.
6. Atchison PR, Thompson PD, Frackowiak RS, Marsden CD. The syndrome of gait ignition failure: a report of six cases. *Mov Disord* 1993;8:285–292.
7. Achiron A, Ziv I, Goren M, et al. Primary progressive freezing gait. *Mov Disord* 1993;8:293–297.
8. Quinn NP, Luthert P, Honavar M, Marsden CD. Pure akinesia due to lewy body Parkinson's disease: a case with pathology. *Mov Disord* 1989;4:85–89.
9. Imai H, Narabayashi H. A case of pure akinesia due to Lewy body parkinson's disease with pathology. *Mov Disord* 1990;5:90–91.
10. Brissaud E. *Lecons sur les maladies nerveuses*. Paris: Masson; 1895.
11. Imai H, Nakamura T, Kondo T, Narabayashi H. Dopa-unresponsive pure akinesia or freezing. A condition within a wide spectrum of PSP? *Adv Neurol* 1993;60:622–625.
12. Factor SA, Jennings DL, Molho ES, Marek KL. The natural history of the syndrome of primary progressive freezing gait. *Arch Neurol* 2002;59:1778–1783.
13. Factor SA, Higgins DS, Qian J. Primary progressive freezing gait: a syndrome with many causes. *Neurology* 2006;66:411–414.
14. Riley DE, Fogt N, Leigh RJ. The syndrome of 'pure akinesia' and its relationship to progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1994;44:1025–1029.
15. Konishi Y, Shirabe T, Katayama S, Funakawa I, Terao A. Autopsy case of pure akinesia showing pallidonigro-luysian atrophy. *Neuropathology* 2005;25:220–227.

16. Yoshikawa H, Oda Y, Sakajiri K, et al. Pure akinesia manifested neuroleptic malignant syndrome: a clinical variant of progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997;93:306–309.
17. Homma Y, Takahashi H, Takeda S, Ikuta F. [An autopsy case of progressive supranuclear palsy showing “pure akinesia without rigidity and tremor and with no effect by L-dopa therapy (Imai)”]. *No To Shinkei* 1987;39:183–187.
18. Matsuo H, Takashima H, Kishikawa M, et al. Pure akinesia: an atypical manifestation of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:397–400.
19. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson’s syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005;128:1247–1258.
20. Williams DR, Holton J, Strand C, et al. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson’s syndrome. *Brain* 2007;130:1566–1576.
21. Tsuboi Y, Josephs KA, Boeve BF, et al. Increased tau burden in the cortices of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome. *Mov Disord* 2005;20:982–988.
22. Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 1990;237:197–204.
23. Lantos PL. Diagnostic criteria for corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:705–706.
24. Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999;163:94–98.
25. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer’s disease. *Neurology* 1991;41:479–486.
26. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113–1124.
27. Litvan I, Hauw JJ, Bartko JJ, et al. Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:97–105.
28. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele–Richardson–Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47:1–9.
29. Daniel SE, de BV, Lees AJ. The clinical and pathological spectrum of Steele–Richardson–Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy): a reappraisal. *Brain* 1995;118:759–770.
30. Morris HR, Gibb G, Katzenschlager R, et al. Pathological, clinical and genetic heterogeneity in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2002;125:969–975.
31. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002;125:861–870.
32. Fitz Gerald PM, Jankovic J. Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. *Mov Disord* 1989;4:249–260.
33. Yamamoto M, Ujike H, Ogawa N. Effective treatment of pure akinesia with L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine (DOPS): report of a case, with pharmacological considerations. *Clin Neuropharmacol* 1985;8:334–342.
34. Foltynie T, Barker R, Brayne C. Vascular parkinsonism: a review of the precision and frequency of the diagnosis. *Neuroepidemiology* 2002;21:1–7.
35. Jellinger KA. Vascular parkinsonism—neuropathological findings. *Acta Neurol Scand* 2002;105:414–415.
36. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson’s disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42:1142–1146.
37. Jellinger KA. The pathology of Parkinson’s disease. *Adv Neurol* 2001;86:55–72.
38. Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, Revesz T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord* 2004;19:630–640.
39. Maraganore DM, Anderson DW, Bower JH, McDonnell SK, Rocca WA. Autopsy patterns for Parkinson’s disease and related disorders in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1999;53:1342–1344.
40. Kim JS, Lee KJ, Guak TH, Kim BS, Yang DW. Gait ignition failure after unilateral anteromedial pallidotomy. *Eur Neurol* 2001;46:56–57.
41. Taniwaki T, Hosokawa S, Goto I, et al. Positron emission tomography (PET) in “pure akinesia”. *J Neurol Sci* 1992;107:34–39.
42. Imai H. Clinicophysiological features of akinesia. *Eur Neurol* 1996;36 (Suppl 1):9–12.
43. Kondo S, Tanaka M, Sun X, Okamoto K, Hirai S. [Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with pure akinesia and progressive supranuclear palsy]. *Rinsho Shinkeigaku* 1994;34:531–537.
44. Ohno T, Murata M, Ishii K, Nagura H, Yamanouchi H. [Two cases of pure akinesia with unusual activation in dorsal part of the frontal lobe during gait–surface EMG and PET study]. *Rinsho Shinkeigaku* 1997;37:675–679.
45. Yener GG, Kaya GC, Ozturk V, Akdal G. Improvement in Tc-99m HMPAO brain SPECT findings during donepezil therapy in a patient with pure akinesia. *Ann Nucl Med* 2005;19:607–609.
46. Mizusawa H. [“Pure akinesia” and progressive supranuclear palsy]. *No To Shinkei* 1993;45:113–118.
47. Yoritaka A, Hattori T, Hattori Y, et al. [A 85-year-old woman with the onset of progressive gait disturbance at 80 years of the age]. *No To Shinkei* 1997;49:379–389.
48. Katayama S, Watanabe C, Khoriyama T, et al. Slowly progressive L-dopa nonresponsive pure akinesia due to nigropallidal degeneration: a clinicopathological case study. *J Neurol Sci* 1998;161:169–172.
49. Pramstaller PP, Salerno A, Bhatia KP, Prugger M, Marsden CD. Primary central nervous system lymphoma presenting with a parkinsonian syndrome of pure akinesia. *J Neurol* 1999;246:934–938.
50. Suzuki T, Yamamoto M, Saitoh M, Aoki A, Imai H, Narabayashi H. [A case of intracranial malignant lymphoma with pure akinesia and repeated regression on CT scans]. *No To Shinkei* 1984;36:689–696.
51. Mori H, Motoi Y, Kobayashi T, et al. Tau accumulation in a patient with pallidonigroluysian atrophy. *Neurosci Lett* 2001;309:89–92.
52. Imai H, Narabayashi H, Sakata E. “Pure akinesia” and the later added supranuclear ophthalmoplegia. *Adv Neurol* 1987;45:207–212.
53. Nakagawa T, Uyama E, Kumamoto T, Uchino M, Araki S. [A case of pure akinesia with pheochromocytoma]. *Rinsho Shinkeigaku* 1987;27:1150–1153.
54. Molinuevo JL, Marti MJ, Blesa R, Tolosa E. Pure akinesia: an unusual phenotype of Hallervorden–Spatz syndrome. *Mov Disord* 2003;18:1351–1353.

# パーキンソン型多系統萎縮症における線条体の中型有棘ニューロン脱落の区域性

## Compartmental Loss of Striatal Medium Spiny Neurons in Multiple System Atrophy of Parkinsonian Type

\*Kenta Sato, MD, Ryuji Kaji, MD, PhD, Sadayuki Matsumoto, MD, PhD, Shinji Nagahiro, MD, PhD, and Satoshi Goto, MD, PhD

\*Department of Clinical Neuroscience, Institute of Health Biosciences, Graduate School of Medicine, University of Tokushima, Tokushima, Japan

パーキンソン症候群を主体とする多系統萎縮症 (multiple system atrophy predominantly presenting with Parkinsonism; MSA-P) において、被殻と尾状核が局所解剖学のおよび区域化された領域としてどのように関与するかについては、未だ十分に解明されていない。本研究では、カルビンジン (calbindin; CALB) とカルシニューリン (calcineurin; CaN) を線条体の中型有棘ニューロンの神経化学的マーカーとして用いて、免疫組織化学的検討を行った。MSA-P で最も顕著な病変がみられる尾側・背外側被殻では、CALB 陽性の中型有棘

ニューロンは著しく減少していたが、CaN 陽性ニューロンはモザイク状パターンを示しながら比較的保たれていた。MSA で比較的病変が少ない背側尾状核では、残存する CALB 陽性ニューロンに区域化された分布が認められ、その分布はメチオニン (Met) - エンケファリン免疫染色で示されるストリオソーム領域と一致していた。今回の結果から、MSA-P では、神経変性に対する線条体の中型有棘ニューロンの感受性にコンパートメントによる差があることが示唆された。

*Movement Disorders*, Vol. 22, No. 16, 2007, pp. 2365–2370

**Key Word** 多系統萎縮症, 中型有棘ニューロン, ストリオソーム, マトリックス・コンパートメント, 神経変性

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) は、成人の脳にみられる散発性かつ進行性の神経変性疾患である (Reference 1 を参照)。MSA でパーキンソン症候群を主体とする症状がみられる場合は、通常、パーキンソン型多系統萎縮症 (multiple system atrophy of Parkinsonian type; MSA-P) または線条体黒質変性症と分類される<sup>2,3</sup>。MSA-P に伴うパーキンソン症候群は、進行性の無動および筋固縮、ならびにレボドパ (L-ドパ) 療法への低反応性を特徴とする<sup>1,2</sup>。パーキンソン症候群患者の 3~7% は MSA である<sup>4</sup>。MSA-P 患者の大脳基底核には、顕著な神経病理学的所見として、線条体ニューロンと黒質ドパミン作動性ニューロンに進行性的変性がみられる<sup>1,5-8</sup>。主要な病理所見として、 $\alpha$ -シヌクレインを含む希突起膠細胞 (oligodendroglia) の細胞質封入体<sup>9-11</sup> と線条体の神経変性がみられるが<sup>3</sup>、後者の発現機序は依然として不

明である。

ヒトの新線条体は、マトリックスとストリオソームという相補的かつ機能の異なる 2 つのコンパートメントに分けられるが<sup>12,13</sup>、両者は神経伝達物質との相互作用も入出力系も異なる。ハンチントン病 (Huntington's disease; HD)<sup>14-19</sup> や X 染色体性ジストニア・パーキンソン症候群 (X-linked dystonia-Parkinsonism; XDP; DYT3)<sup>20</sup> などのヒト遺伝性変性障害では、これらの線条体コンパートメントが関与して、線条体投射ニューロンの脱落に相違が生じている可能性がある。本研究により、MSA-P 患者の線条体病変部において、マトリックス・コンパートメントの中型有棘ニューロンには選択的脱落がみられるが<sup>3</sup>、ストリオソームの中型有棘ニューロンは比較的保たれていることが明らかになった。今回の結果から、MSA-P における神経変性に対する脆弱性は、コンパートメントによ

て異なることが示唆された。

## 対象および方法

### 剖検材料および組織の調製

臨床・病理学的にMSA-Pと診断された女性患者5例から、剖検時に脳組織を入手した。患者の年齢は59～72歳であった。神経学的に健常な被験者(対照)5例(年齢:57～69歳)の剖検脳も入手して検討した。MSA-Pの神経病理学的grade<sup>8</sup>は、いずれの患者もgrade IIIの線条体黒質変性症であった。ホルマリン固定脳から切り出した多数の組織片をパラフィン包埋し、6 μm切片をヘマトキシリン・エオジン、NisslおよびKlüver-Barreraの各染色法で神経病理学的に検討した。

### 免疫組織化学検査

免疫組織化学検査は既報<sup>21</sup>にしたがって実施した。簡単に説明すると、通常法による脱パラフィン、再水和、内因性ペルオキシダーゼ活性ブロックを行ったのち、すべての切片に対してマイクロ波による抗原回復処理を行った。スライドガラス上の切片を0.01 Mのクエン酸ナトリウム緩衝液(pH 6.0)に浸漬し、700 Wの電子レンジにより最大出力で15分間処理した<sup>22</sup>。一次抗体は、アフィニティ精製したウサギ抗カルシニューリン(calcineurin; CaN)ポリクローナル抗体(以前に性質が特定され、他の研究でも使用されている<sup>5,6,20</sup>)、ウサギ抗カルビンジン(calbindin; CALB)ポリクローナル抗体(Chemicon, Temecula, CA)、ウサギ抗メチオニン(Met)-エンケファリン(MEnk)ポリクローナル抗体(Chemicon)を用いた。切片は3%ウシ血清アルブミンを含むリン酸緩衝食塩水(pH 7.2)中で1時間固定したのち、一次抗体を含む3%ウシ血清アルブミン-リン酸緩衝食塩水で室温にて1晩培養した。結合抗体の可視化にはElite ABC Kit(Vector, Burlingame, CA)を用い、ジアミノベンジジンで発色した。

### デジタル画像、形態計測および統計解析

切片はOlympus BX51顕微鏡(Olympus, Tokyo, Japan)で観察し、MetaMorphソフトウェア(Molecular Devices, Tokyo, Japan)を用いてデジタル画像を得た。これらの画像をAdobe Photoshop Elements 2.0に取り込み、明るさ、コントラスト、鮮明度を調整してデジタル処理した。被殻1 mm × 1 mm視野内のCALB陽性細胞(CALB<sup>+</sup>細胞)

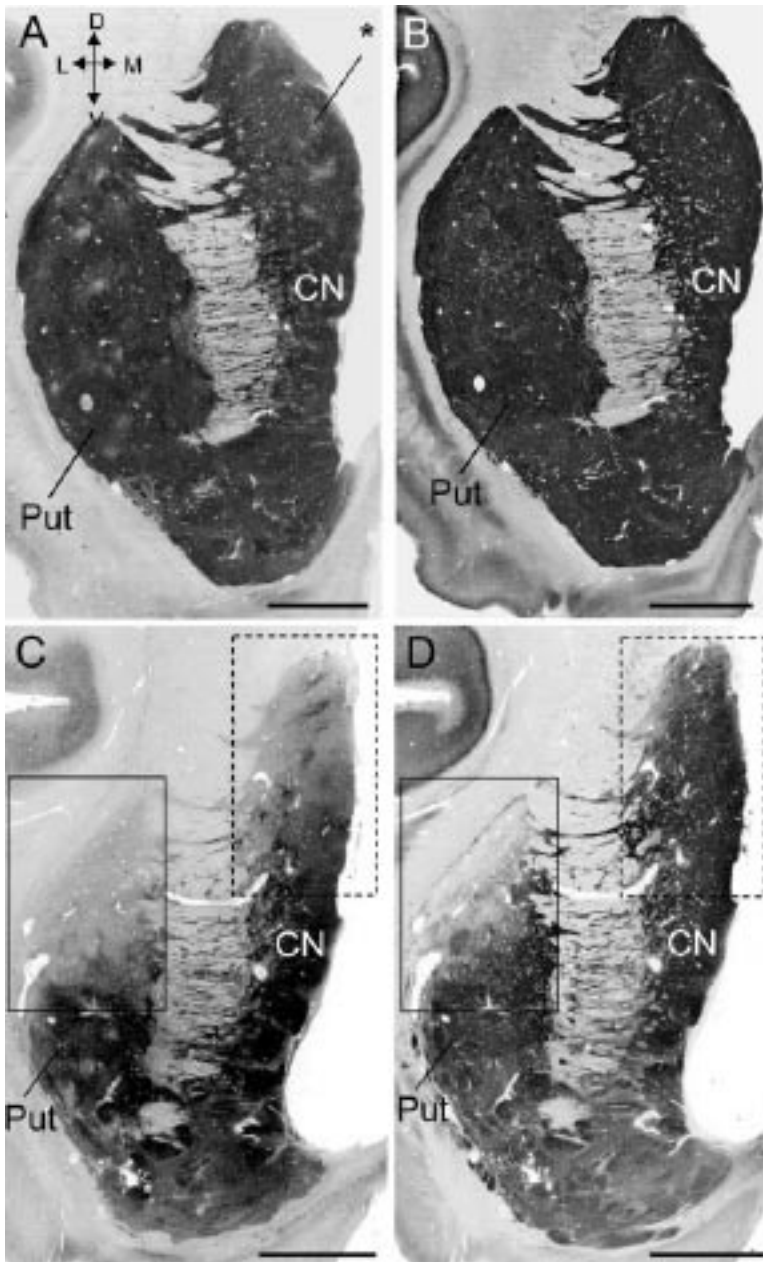
数とCaN陽性細胞(CaN<sup>+</sup>細胞)数を計測・算定して、細胞密度を決定した。MSA-P患者5例、健常対照被験者5例から無作為に20視野を選択して検討した。統計解析には両側Student *t*検定を使用し、*p*値0.05未満を統計学的有意とした。

## 結果

正常な線条体では、CALBを免疫染色するとモザイク状パターンがみられ、ストリオソームの染まりは弱く、ストリオソーム外のマトリックス・コンパートメントは強く染色された<sup>23,24</sup>。また、CaNはヒト剖検材料のストリオソームおよびマトリックス・コンパートメントの中型有棘ニューロンに関するマーカーであるが<sup>5,6,16,20</sup>、CaNに対する免疫反応は健常対照被験者では線条体全体に均一に分布していた(Figure 1B)。

MSA-P患者の被殻病変は主に尾側・背外側領域に存在し<sup>1,6,8</sup>、CALB(Figure 1C)およびCaN(Figure 1D)に対する免疫反応は著明に低かった。興味深いことに、CALBとCaNに対する免疫反応性には領域内の分布に差がみられた。連続切片を解析したところ、CALB免疫反応性を欠く被殻病変部(Figure 2A)には、残存するCaN標識にモザイク状パターンがみられ(Figure 2B)、CaNが少ない領域(CaN-poor-zone; CaN-PZ)がCaNに富む領域(CaN-rich-zone; CaN-RZ)の周囲を取り囲んでいた。鏡検の結果、被殻病変部ではCALB<sup>+</sup>ニューロンが大きく減少しており(Figure 2C)、CaN-RZは多くのCaN<sup>+</sup>ニューロンを含むのに対し(Figure 2D)、CaN-PZはほとんどCaN<sup>+</sup>ニューロンを含まないことが確認された(Figure 2E)。形態計測による解析(Figure 3参照)では、対照試料(*n* = 20)の背外側被殻ではCALB<sup>+</sup>細胞が $228 \pm 45$ 個/mm<sup>2</sup>存在していたが<sup>5</sup>、MSA-P患者の試料では $7 \pm 5$ 個/mm<sup>2</sup>であった(*p* < 0.001)。また、対照被験者の背外側被殻ではCaN<sup>+</sup>細胞は $251 \pm 36$ 個/mm<sup>2</sup>であったが<sup>5</sup>(*n* = 20)、MSA-P患者のCaN-RZおよびCaN-PZではそれぞれ $182 \pm 36$ 個/mm<sup>2</sup>(*n* = 20, *p* < 0.001)および $9 \pm 7$ 個/mm<sup>2</sup>(*n* = 20, *p* < 0.001)であった。

MSA-Pで比較的病変が少ない背側尾状核<sup>1,6,8</sup>では、CALBに対する免疫反応性が著明に低かった(Figure 4Aおよび1C)。興味深いことに、残存するCALB標識はモザイク状のパターンで区域化された分布を示し、CALB免疫反応性の低い領域にCALB<sup>+</sup>細胞patchが散在してい



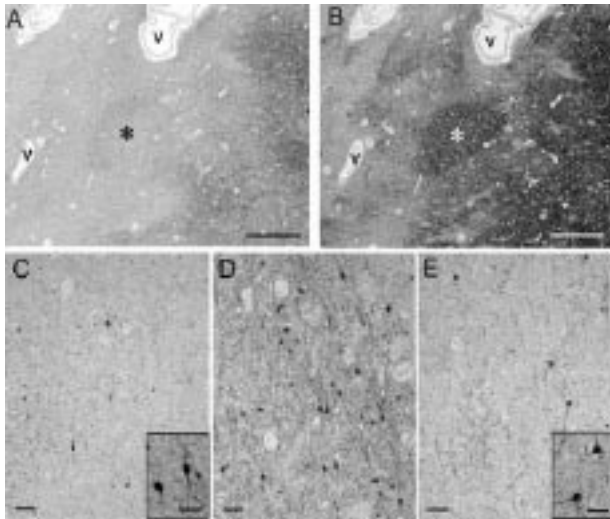
**FIG. 1.** The striatum stained for CALB and CaN. CALB immunostaining of the striatum from a healthy control (A) and an MSA-P patient (C). The asterisk indicates an example of the striosome. CaN-staining of the striatum from a healthy control (B) and an MSA-P patient (D). Putaminal- and caudate nucleus lesions in an MSA-P patient are surrounded by solid- and dotted squares, respectively. Put, putamen; CN, caudate nucleus; D, dorsal; M, medial; V, ventral; L, lateral. Scale bar (A–D) = 5 mm.

た (Figure 4A および 1C)。CALB<sup>+</sup> 細胞 patch には相当数の CALB<sup>+</sup> 細胞が含まれていたが (Figure 4B), CALB の免疫反応性が低い領域ではこれらの細胞が脱落していた (Figure 4C)。これに対して, CaN 標識では少数の CaN<sup>+</sup> 細胞 patch が観察された程度で (Figure 4D), CaN<sup>+</sup> ニューロンはほぼ均一に分布する傾向が認められた (Figure 3)。CALB<sup>+</sup> 細胞 patch が, ストリオソームまたはマトリックスのいずれのコンパートメントに由来するかを確かめるため, ヒト剖検材料中ストリオソームの優れた標識マーカーである MENk<sup>25</sup> に対する抗体を用いて免疫染色を行った。隣接する複数の切片 (Figure 4G–J) を解析した結果,

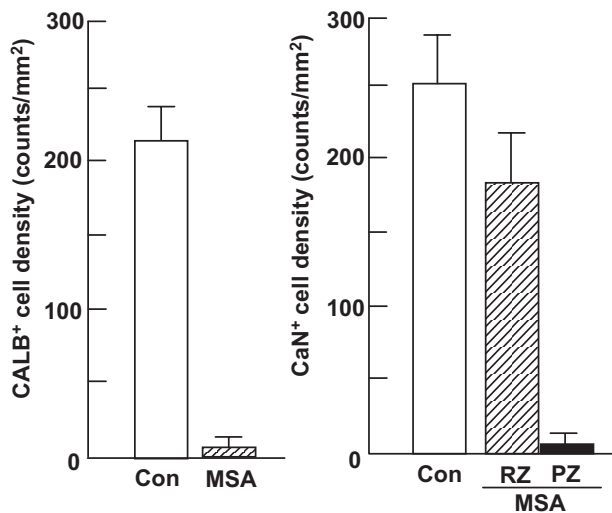
CALB<sup>+</sup> 細胞 patch の分布は MENk<sup>+</sup> 細胞 patch の分布とほぼ完全に一致していた。これらの所見から, ストリオソーム内の CALB 陽性の中型有棘ニューロンはモザイク状パターンを示しながら比較的保たれていたのに対し, マトリックス・コンパートメント内ではこれらのニューロンが大きく減少していたことが明らかになった。

## ■ ■ ■ 考 察

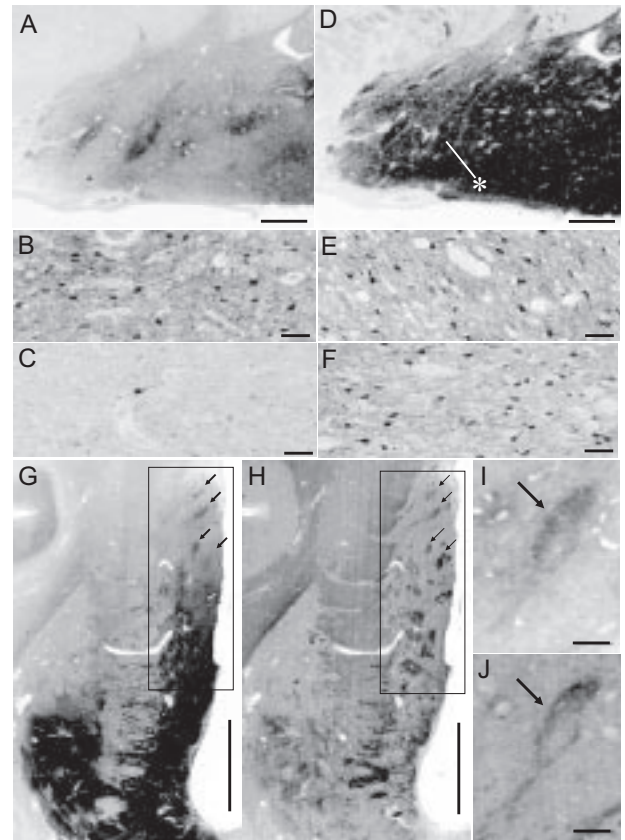
本研究で, 我々は MSA-P 患者の新線条体病変には局所解剖学的かつ区域化された特有のパターンがあること



**FIG. 2.** Immunostaining of the putaminal lesion in MSA-P. (A, B) Serial section analysis on CALB-(A) and CaN-staining (B) of a portion of the putaminal lesion shown in Figures 1C and D, respectively. CALB staining is severely depleted (A) but CaN-staining is relatively spared showing a mosaic pattern produced by CaN-rich zones surrounded by CaN-poor zones (B). The asterisk indicates an example of the corresponding area. (C-E) Microscopic findings on the putaminal lesion. (C) CALB-staining. The inset in C is a high-power image of residual CALB<sup>+</sup> neurons. (D, E) CaN-staining. The CaN-rich-(D) and CaN-poor (E) zones are shown. The inset in E is a high-power image of residual CaN<sup>+</sup> neurons. V, vessel. Scale bar (A, B) = 500  $\mu$ m: Scale bar (C-E) = 100  $\mu$ m: Scale bar (insets in C, E) = 50  $\mu$ m.



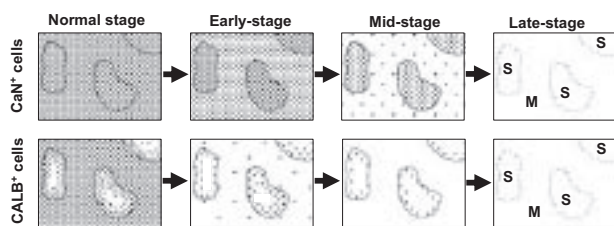
**FIG. 3.** Cell density of CALB<sup>+</sup> and CaN<sup>+</sup> neurons in the dorsolateral putamen. Left: When compared with the controls (Con) (open column), CALB<sup>+</sup> neurons were severely depleted in patients with MSA-P (MSA) (striped column). Right: When compared with the controls, CaN<sup>+</sup> neurons were relatively spared in the CaN-rich zone (RZ) (striped column), but were severely reduced in the CaN-poor zone (PZ) (solid column) in MSA patients.



**FIG. 4.** Serial-section analysis of the caudate nucleus lesion in MSA-P. (A-C) CALB staining of the dorsal caudate nucleus. CALB staining is compartmentally distributed, resulting in a mosaic pattern produced by CALB<sup>+</sup> patches interspersed with poorly stained interpatch areas (A). There is a significant number of CALB<sup>+</sup> cells (B) in the CALB<sup>+</sup> patches, but not in the interpatch area (C). (D-F) CaN staining of the dorsal caudate nucleus. There are some indications of CaN<sup>+</sup> patches (D; an example is indicated by the asterisk). However, microscopic observation shows no apparent difference in number of CaN<sup>+</sup> neurons between the patch (E) and the interpatch area (F). (G-J) Correspondence between CALB<sup>+</sup> patches and MENk<sup>+</sup> striosomes. (G,H) The striatum stained for CALB (G) and MENk (H). Caudate nucleus lesions are indicated by solid squares. Note that the CALB<sup>+</sup> patches (arrows) correspond with the striosomes visualized by MENk-labeling (arrows). (I, J) Corresponding patches stained for CALB (I) and MENk (J) are indicated by arrows. Scale bar (A, D) = 1 mm: Scale bar (B, C, E, F) = 100  $\mu$ m: Scale bar (G, H) = 5 mm: Scale bar (I, J) = 400  $\mu$ m.

を見出し、線条体病変の進行には時間的な一連の流れがあるとの仮説を立てるに至った (Figure 5 参照)。すなわち、早期には、マトリックス・コンパートメントの CALB<sup>+</sup> ニューロンが変性するものの、CaN<sup>+</sup> ニューロンは比較的保たれている。その後、マトリックス・コンパートメントの CaN<sup>+</sup> ニューロンは脱落するが、ストリオソームはまだ保たれているため、モザイク状のパターンが認められる。進行期には病変がさらに拡大し、マトリックス・コンパートメントとストリオソームの両方で高度のニューロン脱落が生じる。

細胞型に特異的な線条体ニューロンの脱落は、急性代



**FIG. 5.** Hypothesized progression of striatal neuronal pathology in MSA-P. During the initial (or early) stage, there is a predominant loss of CALB<sup>+</sup> neurons in the matrix compartment (M) with sparing of CaN<sup>+</sup> neurons and striosomes (S). Subsequently, the matrix compartment is involved to a greater degree than the striosomes. This results in the almost total loss of neurons in the matrix compartment and the relative sparing of CaN<sup>+</sup> neurons in the striosomes. During the advanced stage of MSA-P neurons in both the matrix compartment and striosomes are severely depleted.

謝関連障害（虚血／低酸素症など）後<sup>26-28</sup>や、HD<sup>14,27</sup>とXDP<sup>20</sup>のように緩徐に進行する神経変性疾患において報告されている。後者の疾患では、中型有棘ニューロンが選択的に脱落し、コリン作動性の介在ニューロンは比較的保たれていると報告されている<sup>14,20,29</sup>。我々は、MSA-Pにおいても、被殻ニューロンの細胞型特異的な脱落が生じることを観察している<sup>21</sup>。エンケファリンを含む線条体淡蒼球の中型有棘ニューロン、すなわち間接経路のニューロン<sup>30</sup>が早期かつ比較的選択的に脱落することで、HDにおける舞蹈病のような多動が生じることが示唆されている<sup>31</sup>。今回の知見から、MSA-P患者の被殻および尾状核のいずれにおいても、CALB<sup>+</sup>ニューロンの脱落がCaN<sup>+</sup>ニューロンの脱落に先行することが明らかになった。このことから、MSA-Pでは、HDで示されたように、中型有棘ニューロンの神経変性に対する脆弱性が一定でないことは明らかである。ただし、大部分のMSA-P患者では、多動ではなく寡動症状（例えば、L-ドパが無効なパーキンソン症候群）がみられるため、MSA-Pの場合、脱落の主体が直接経路ではなく間接経路のニューロンである可能性は考えにくい<sup>17</sup>。

線条体を原因とする疾患のうち、コンパートメントによってニューロン脱落に差があることが示唆されているヒト遺伝性変性疾患は2つある。すなわち、HD<sup>14-18</sup>とXDP<sup>19</sup>である。HDでは広範な研究が行われており、ストリオソーム・コンパートメントよりもマトリックス・コンパートメントで顕著な病変がみられる可能性が示されているが<sup>14-17</sup>、一部の症例ではストリオソームで大規模な神経細胞の脱落が生じていた<sup>18,19</sup>。最近のある報告では、コンパートメントによる脆弱性の差が、HD患者の各サブ

セットにおける総体的症状の違いと相関することが示唆されている<sup>19</sup>。以前、我々はXDP患者においてストリオソームの早期かつ優先的な細胞脱落を認めており、線条体コンパートメントとその投射における障害の不均一性がジストニアの基礎にある可能性が示唆された<sup>20</sup>。さらに、動物モデルでは、脳の低酸素症／虚血にストリオソームが相対的に大きく関与することが明らかにされている<sup>32</sup>。

本研究では、MSA-P患者の背外側被殻において、CALB<sup>+</sup>ニューロンはほぼ完全に脱落していたが、CaN<sup>+</sup>ニューロンは比較的保たれており、区域化されたモザイク状パターンが認められた。今回の観察結果より、MSA-P患者の線条体病変部では、CALB<sup>+</sup>細胞を含むマトリックス・コンパートメントが選択的に脱落しても、ストリオソームは保たれる可能性がある。この仮説は、背側尾状核において、マトリックス・コンパートメントではCALB<sup>+</sup>ニューロンが大きく減少していたが、CaN<sup>+</sup>ニューロンは比較的保たれていたという所見で裏付けられる。このように、MSA-Pの線条体では、マトリックス・コンパートメントが優先的に障害されると考えられる。L-ドパ療法に対するパーキンソン症候群の反応性は、被殻のニューロン脱落程度に依存すると考えられるため<sup>1,7,33</sup>、今回の知見から、臨床・病理学的には、マトリックス・コンパートメントならびにマトリックスからの投射が進行性の障害を受けた結果、「外黒質型 (extranigral form)」パーキンソン症候群が発現する可能性が示唆された。

MSAの基礎にある病因的機序としては一般に、グリア細胞質封入体を伴う希突起膠細胞 (oligodendroglia) の病理学的変化が推定されている<sup>9,10</sup>。しかし、トランスジェニックマウスにおいて、MSA様神経病変の全スペクトラムを誘発するには、 $\alpha$ -シヌクレインの過剰発現だけでなく3-ニトロプロピオン酸によるミトコンドリア阻害が必要であったことが報告されており、MSAに特異的な病理組織学的所見の成立には、ニューロンとグリアの両因子が重要な役割を果たすことが示されている<sup>34</sup>。今回の知見は、MSAのニューロン病変を理解する上で新たな洞察を可能とするものである。MSAの病因を理解するには、線条体コンパートメントにおける中型有棘ニューロンの脆弱性の差をコントロールする、ニューロン因子を特定することがきわめて重要であろう。

## 謝 辞

本研究は、21世紀COEプログラム〔21st Century Center of Excellence (COE) Program〕「ストレス制御をめざす栄養科学 (Human Nutritional Science on Stress Control)」の助成(16101J-1)を受けた。著者らは、有益な助言をくださったマサチューセッツ工科大学のDr. Graybiel, 技術的な支援をしていただいた熊本大学のMrs. Obataに謝意を表する。

## REFERENCES

1. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2004;3:93-103.
2. Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple system atrophy: an analysis of 100 cases. *Brain* 1994;117:835-845.
3. Gilman S, Low P, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 1998;8:359-362.
4. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* 1997;49:1284-1288.
5. Goto S, Hirano A, Matsumoto S. Subdivisional involvement of nigrostriatal loop in idiopathic Parkinson's disease and striatonigral degeneration. *Ann Neurol* 1989;26:766-770.
6. Goto S, Matsumoto S, Ushio Y, Hirano A. Subregional loss of putaminal efferents to the basal ganglia output nuclei may cause parkinsonism in striatonigral degeneration. *Neurology* 1996;47:1032-1036.
7. Wenning GK, Tison F, Shlomo B, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 1997;12:133-147.
8. Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK. Grading of neuropathology in multiple system atrophy: proposal for a novel scale. *Mov Disord* 2005;20 (Suppl):S29-S36.
9. Jellinger KA. Neuropathological spectrum of synucleinopathies. *Mov Disord* 2003;18 (Suppl):S2-S12.
10. Lantos PL, Quinn N. Dementia with Lewy bodies. In: Dickson DW, editor. *Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders*. Basel: ISN Neuropath Press; 2003. p 188-199.
11. Wenning GK, Jellinger KA. The role of  $\alpha$ -synuclein in the pathogenesis of multiple system atrophy. *Acta Neuropathol* 2005;109:129-140.
12. Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990;13:244-254.
13. Gerfen CR. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. *Annu Rev Neurosci* 1992;15:285-320.
14. Ferrante RJ, Kowall NW, Beal MF, Martin JB, Bird ED, Richardson EP, Jr. Morphologic and histochemical characteristics of a spared subset of striatal neurons in Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1987;46:12-27.
15. Seto-Ohshima A, Emson PC, Lawson E, Mountjoy CQ, Carrasco LH. Loss of matrix calcium-binding protein-containing neurons in Huntington's disease. *Lancet* 1988;1:1252-1255.
16. Goto S, Hirano A, Rojas-Corona RR. An immunohistochemical investigation of the human neostriatum in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1989;25:298-304.
17. Ferrante RJ, Kowall NW, Richardson EP, Jr, Bird ED, Martin JB. Proliferative and degenerative changes in striatal spiny neurons in Huntington's disease: a combined study using the section-Golgi method and calbindin D28K immunocytochemistry. *J Neurosci* 1991;11:3877-3887.
18. Hedreen JC, Folstein E. Early loss of neostriatal striosome neurons in Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54:105-120.
19. Tippett LJ, Waldvogel HJ, Thomas SJ, et al. Striosomes and mood dysfunction in Huntington's disease. *Brain* 2007;130:206-221.
20. Goto S, Lee LV, Munoz EL, et al. Functional anatomy of the basal ganglia in X-linked recessive dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 2005;58:7-17.
21. Sato K, Kaji R, Matsumoto S, Goto S. Cell type-specific neuronal loss in the putamen of patients with multiple system atrophy. *Mov Disord* 2007;22:738-742.
22. Shi SR, Key ME, Kalta KL. Antigen retrieval in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: an enhancement method for immunohistochemical staining based on microwave oven heating of tissue sections. *J Histochem Cytochem* 1991;39:741-748.
23. Holt DJ, Graybiel AM, Saper CB. Neurochemical architecture of the human striatum. *J Comp Neurol* 1997;384:1-25.
24. Feekes JA, Cassell MD. The vascular supply of the functional compartments of the human striatum. *Brain* 2006;129:2189-2201.
25. Goto S, Hirano A, Matsumoto S. Met-enkephalin immunoreactivity in the basal ganglia in Parkinson's disease and striatonigral degeneration. *Neurology* 1990;40:1051-1056.
26. Francis A, Pulsinelli WA. The response of GABAergic and cholinergic neurons to transient cerebral ischemia. *Brain Res* 1982;243:271-278.
27. Chesselet M-F, Gonzales C, Lin CS, et al. Ischemic damage in the striatum of adult gerbil: relative sparing of somatostatinergic and cholinergic interneurons contrasts with loss of efferent neurons. *Exp Neurol* 1990;110:209-218.
28. Calabresi P, Centonze D, Bernardi G. Cellular factors controlling neuronal vulnerability in the brain: a lesson from the striatum. *Neurology* 2000;55:1249-1255.
29. Ferrante RJ, Kowall NW, Beal MF, et al. Selective sparing of a class of striatal neurons in Huntington's disease. *Science* 1985;230:561-563.
30. Albin RL, Young AB, Penny JB. The functional anatomy of disorders of basal ganglia. *Trends Neurosci* 1995;18:63-65.
31. Reiner A, Albin RL, Anderson KD, et al. Differential loss of striatal projection neurons in Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:5733-5737.
32. Burke RE, Baimbridge KG. Relative loss of striatal striosome compartment, defined by calbindin-D28k immunostaining, following developmental hypoxic-ischemic injury. *Neuroscience* 1993;56:305-315.
33. Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B, Daniel SE, Lees AJ. The dopaminergic response in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:1009-1013.
34. Stefanova N, Reindl M, Neumann M, et al. Oxidative stress in transgenic mice with oligodendroglial  $\alpha$ -synuclein overexpression replicates the characteristic neuropathology of multiple system atrophy. *Am J Pathol* 2005;166:869-876.



# Abstract

## パーキンソン病におけるレストレスレッグス症候群

### Restless Legs Syndrome in Parkinson's Disease

\*Juan C. Gómez-Esteban, MD, Juan J. Zarranz, MD, PhD, Beatriz Tijero, MD, Fernando Velasco, MD, Joseba Barcena, MD, Idoia Rouco, MD, Elena Lezcano, MD, PhD, María C. Lachen, MD, Amaia Jauregui, and Amaia Ugarte, MD

\*Neurology Service, Movement Disorders Unit, Hospital Cruces, Baracaldo, Vizcaya Department of Neurosciences, University of the Basque Country (UPV/EHU), Spain

本研究の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's Disease; PD) 患者におけるレストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome; RLS) の発現率を調査し、RLS を伴う患者と伴わない患者との臨床的相違点を検討することである。PD と診断された患者 114 例を対象に横断的研究を実施した。RLS を伴う患者では、同症候群の程度を International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale (IRLS) を用いて評価した。RLS を伴う患者と伴わない患者の臨床的特徴を Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part I~IV, および生活の質は Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39), 睡眠関連症状はパーキンソン病睡眠評価尺度 (Parkinson's Disease Sleep Scale; PDSS), 日中過眠は Epworth Sleepiness Scale (ESS) の特異的尺度を用いて比較した。PD と診断された計 114 例の患者のうち、25 例 (21.9%) が RLS の診断基準を満たした。RLS は女性に多くみられた (68%)。RLS を伴う患者では、PDSS [RLS を伴う PD 患者:

102.4 ± 15.1, RLS を伴わない PD 患者: 113.2 ± 16.4;  $p = 0.005$ ] と、PDQ-39 の身体不快感 [RLS を伴う PD 患者: 6.1 ± 3.4, RLS を伴わない PD 患者: 3.8 ± 2.6;  $p = 0.002$ ] のスコアが不良であった。PDSS の各サブスケールを解析したところ、項目 4 (夜間の RLS による睡眠障害) と項目 10 (手足のしびれ感や痛みによる睡眠障害) で両群間に有意差が認められ ( $p < 0.001$ ), 項目 5 (寝床の中での落ち着かない気分) ( $p = 0.01$ ) と項目 11 (睡眠中の筋痙攣) ( $p = 0.02$ ) でも程度はやや低いものの有意差が認められた。RLS を伴う患者群では日中過眠の発現頻度が増加することはなかった。その他の変数では両群間に差は認められなかった。RLS は PD 患者では高い頻度で認められるが、RLS による明らかな生活の質の低下や日中過眠の増加は認められない。PD 患者集団における RLS の診断基準については、さらに妥当性を検証すべきであると考え

Movement Disorders, Vol. 22, No. 13, 2007, pp. 1912–1916

**Key Word** パーキンソン病, レストレスレッグス症候群, 生活の質, パーキンソン病睡眠評価尺度 (Parkinson's Disease Sleep Scale; PDSS)

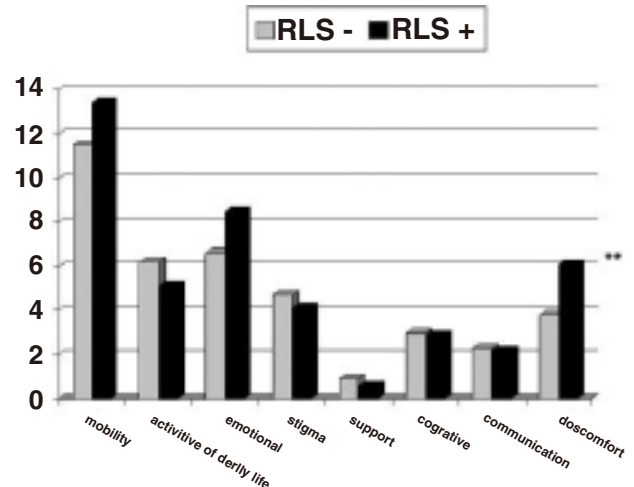
**TABLE 1.** Scores corresponding to the different scales (figures in parentheses represent SD) in the two groups of patients (PD patients with RLS (+) and without RLS (-))

	PD RLS+	PD RLS-
Age	69.8 (8.8)	68.4 (9.7)
Women/Men	17/8 <sup>b</sup>	38/51 <sup>b</sup>
Duration of PD (years)	7.1 (4.4)	8.9(9.6)
Treatment with LD (years)	4.7 (4.2)	5.9 (6.4)
No treatment	0.0%	6.8%
LD monotherapy	34.6%	28.4%
DA monotherapy	11.5%	11.4%
LD + DA	53.8%	53.4%
LD doses (mg)	575.2 (405.1)	437.9 (370.9)
Doses equivalent of DA (mg)	131.8 (154.2)	96.9 (122.1)
IRLS	16.1 (6.7)	—
PDSS	102.4 (15.1) <sup>a</sup>	113.2 (16.4) <sup>a</sup>
EPWORTH	7.8 (4.1)	8.3 (4.3)
UPDRS I	3.6 (2.5)	2.8 (2.5)
UPDRS II	12.3 (4.6)	12.2 (6.4)
UPDRS III	22.6 (10.4)	23.7 (11.0)
UPDRS IV	5.0 (4.1)	3.6 (3.2)
PDQ-39	43.1 (18.5)	39.1 (19.9)

<sup>a</sup> $P < 0.01$  (t de student)

<sup>b</sup> $P < 0.05$  year

LD: levodopa; DA: Dopamin agonist.



**FIG 1.** Mean scores in the dimensions of the PDQ-39 between the two groups (Parkinson's patients with and without RLS). Significant differences are seen in the dimension bodily discomfort ( $P = 0.002$ ).

# Abstract

## ドパミンアゴニストによる治療を受けているパーキンソン病患者の心臓弁異常に関するメタアナリシス

### Meta-Analysis of Heart Valve Abnormalities in Parkinson's Disease Patients Treated with Dopamine Agonists

\*Gregor Simonis, MD, Joerg T. Fuhrmann, and Ruth H. Strasser, MD

\*Department of Medicine/Cardiology, Heart Center, University of Technology, Dresden, Germany

麦角系ドパミンアゴニスト (ergot-derivative dopamine agonist; Ergot-DA) による治療を受けているパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では、セロトニン受容体が刺激されて心臓弁膜症を発症する例のあることが報告されている。本解析の目的は、最近発表された研究結果から心臓弁膜症の発生頻度を推定し、その臨床的関連性を検討することである。Medline にて、ドパミンアゴニストまたは対照薬を投与された患者を対象に心エコー法で心臓弁の変化を比較した横断的研究を検索した。重度心臓弁膜症の発生頻度は、PD 患者の心臓弁の変化を検討した観察研究から推定した。Ergot-

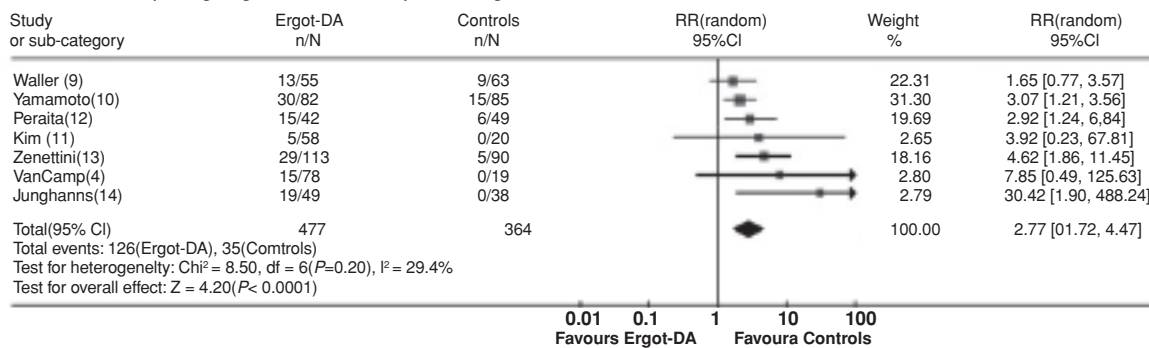
DA 投与患者 477 例、非麦角系ドパミンアゴニスト (non-Ergot-DA) 投与患者 127 例、対照患者 364 例を含む横断的研究 7 件の結果を解析した。中等度～重度の心臓弁の変化は、Ergot-DA 投与患者の 26%、non-Ergot-DA 投与患者の 10%、対照患者の 10% に認められた。横断的研究、観察研究のいずれにおいても、重度心臓弁膜症の発生頻度は 1% 未満であった。Ergot-DA 投与患者では中等度の心臓弁の変化が高率に認められたことから、これらの患者では慎重な観察が必要であると考えられる。今回行ったメタアナリシスでは、重度心臓弁膜症の発生頻度は 1% 未満であった。

Movement Disorders, Vol. 22, No. 13, 2007, pp. 1936–1942

#### Key Word

心臓弁異常, カベルゴリン, ペルゴリド, パーキンソン病, メタアナリシス

#### A: Studies comparing Ergot-derivative Dopamine agonists with controls



#### B: Studies comparing Ergot-derivative Dopamine agonists with non-Ergot-derivative Dopamine agonists

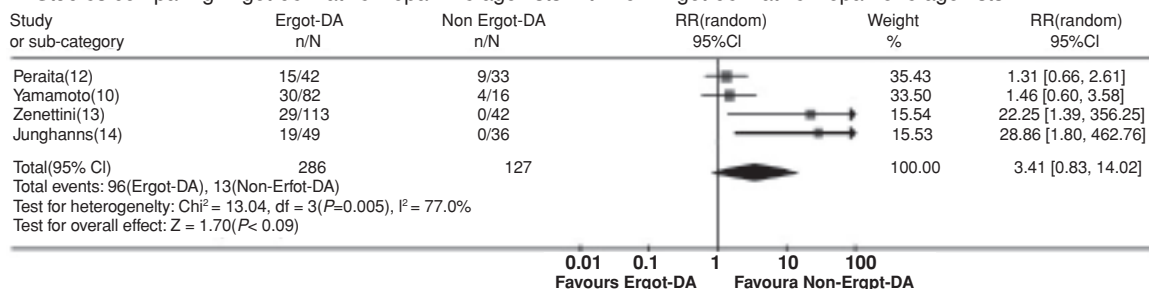


FIG. 1. Incidence of moderate or severe valvulopathy in patients being treated with Ergot-DA compared to controls (A) or compared to patients (B) being treated with non-Ergot-DA. Numbers in brackets refer to the reference list.

TABLE 1. Detailed characteristics of the studies included into the meta-analysis

Reference	Patient groups	Age (mean $\pm$ SD)	Hypertension	Diabetes	Mitral tenting area (mean $\pm$ SD [cm <sup>2</sup> ])	Pulmonary artery pressure (mmHg)	Dose dependency
Van Camp et al. <sup>4</sup>	Pergolide: 78 pts Controls: 18 pts	Ergot-DA: 71 Controls: 73			Ergot-DA: 1.72 Controls: 1.27	Ergot-DA: 38 Controls: 31	Correlation of mitral tenting area with cumulative dose of pergolide
Waller et al. <sup>9</sup>	Pergolide: 55 pts Controls: 63 pts	Ergot-DA: 67 Controls: 70	Ergot-DA: 15% Controls: 13%			Ergot-DA: 34 Controls: 31	Correlation of mitral valve regurgitation with cumulative dose of pergolide
Yamamoto et al. <sup>10</sup>	Pergolide: 66 pts Cabergoline: 16 pts Pranipexole: 16 pts Controls: 85 pts	Ergot-DA: 66 $\pm$ 10 Non-Ergot-DA: 70 $\pm$ 7 Controls: 70 $\pm$ 9					Correlation of valvular regurgitation with cumulative dose only of cabergoline, not of pergolide
Kim et al. <sup>11</sup>	Ergot DA: 58 pts Controls: 20 pts	Ergot-DA: 63 $\pm$ 9 Controls: 64 $\pm$ 9			Ergot-DA: 2.2 $\pm$ 0.91 Controls: 1.96 $\pm$ 0.36		Correlation of mitral tenting area with cumulative dose of pergolide
Peralta et al. <sup>12</sup>	Pergolide: 29 pts Cabergoline: 13 pts Non-Ergot-DA: 33 pts Controls: 49 pts	Ergot-DA: 65 $\pm$ 7 Non-Ergot-DA: 62 $\pm$ 8 Controls: 64 $\pm$ 5 Ergot-DA: 63 $\pm$ 7					No correlation of valvular regurgitation with cumulative dose of pergolide or cabergoline
Zanettini et al. <sup>13</sup>	Pergolide: 64 pts Cabergoline: 49 pts	Non-Ergot-DA: 63 $\pm$ 10 Controls: 64 $\pm$ 10 Ergot-DA: 64 $\pm$ 8	Ergot-DA: 28% Non-Ergot-DA: 24% Controls: 29% Ergot-DA: 33%	Ergot-DA: 7% Non-Ergot-DA: 5% Controls: 4% Ergot-DA: 6%	Ergot-DA: 3.02 $\pm$ 0.87 Non-Ergot-DA: 2.8 $\pm$ 0.6 Controls: 2.4 $\pm$ 0.4 Ergot-DA: 2.75 $\pm$ 0.7	Ergot-DA: 30 $\pm$ 5 Non-Ergot-DA: 28 $\pm$ 4 Controls: 29 $\pm$ 5 Ergot-DA: 33 $\pm$ 5	Correlation of valvular regurgitation with cumulative dose of pergolide and cabergoline
Jungmanns et al. <sup>14</sup>	Pergolide: 25 pts Cabergoline: 24 pts Non-Ergot-DA: 36 pts Controls: 38 pts	Non-Ergot-DA: 61 $\pm$ 9 Controls: 63 $\pm$ 7	Non-Ergot-DA: 44% Controls: 47%	Non-Ergot-DA: 8% Controls: 13%	Non-Ergot-DA: 2.53 $\pm$ 0.87 Controls: 2.83 $\pm$ 0.59	Non-Ergot-DA: 31 $\pm$ 2 Controls: 31 $\pm$ 3	No correlation of valvular regurgitation with cumulative dose of pergolide or cabergoline

Empty fields – no information available.

## Abstract

# 脆弱 X 関連振戦／運動失調症候群：臨床像，遺伝的特徴，検査法に関するガイドライン

## Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome: Clinical Features, Genetics, and Testing Guidelines

\*, \*\*, \*\*\*Elizabeth Berry-Kravis, MD, PhD, Liane Abrams, MS, CGC, Sarah M. Coffey, MPH, Deborah A. Hall, MD, Claudia Greco, MD, Louise W. Gane, MS, Jim Grigsby, PhD, James A. Bourgeois, OD, MD, Brenda Finucane, MS, CGC, Sebastien Jacquemont, MD, James A. Brunberg, MD, Lin Zhang, MD, PhD, Janet Lin, MD, Flora Tassone, PhD, Paul J. Hagerman, MD, PhD, Randi J. Hagerman, MD, and Maureen A. Leehey, MD

\*Department of Pediatrics, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois

\*\*Department of Neurological Sciences, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois

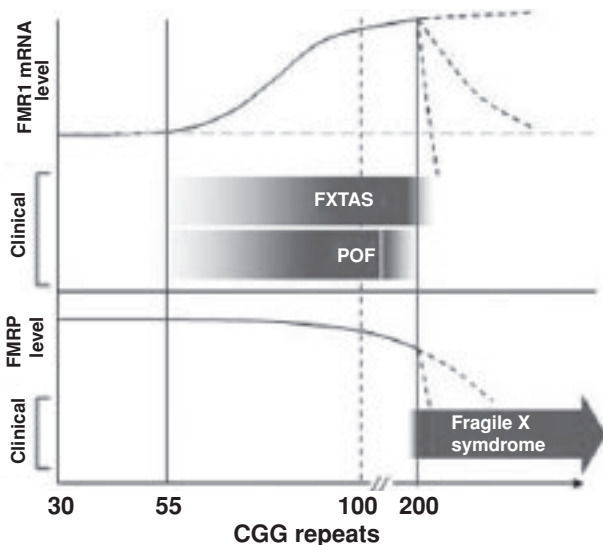
\*\*\*Department of Biochemistry, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois

脆弱 X 関連振戦／運動失調症候群 (fragile X-associated tremor/ataxia syndrome; FXTAS) は、動作時振戦と小脳性歩行運動失調を中核的特徴とする神経変性障害である。高頻度に見られる合併所見として、パーキンソン症候群、実行機能障害と認知症、神経障害、自律神経障害がある。MRI 検査では、ほとんどの FXTAS 患者の中小脳脚 (middle cerebellar peduncles; MCP) に T2 信号強度の増加が認められる (MCP 徴候)。同様の信号の変化は深部および上衣下の大脳白質にも認められ、広汎な皮質・皮質下萎縮も存在する。FXTAS の主な神経病理学的特徴として、脳および脳幹部に広く分布する神経細胞内および星状細胞内の核内封入体が挙げられる。FXTAS は、脆弱 X 精神遅滞 1 (fragile X mental retardation 1; *FMR1*) 遺伝子の

CGG トリヌクレオチドの中等度伸長 (55 ~ 200 回のリピート, 前変異状態の範囲) を原因とし、同遺伝子の伸長が完全変異範囲 (200 回以上の CGG リピート) となった場合には脆弱 X 症候群が生じる。疾患の発現機序には *FMR1* mRNA 自体の過剰発現と毒性が関与する。FXTAS はごく最近になって発見されたため、現状では十分診断されていないものの、男性では神経変性を引き起こす最も一般的な単一遺伝子疾患の 1 つであると考えられる。本論文では、FXTAS の臨床像、X 線所見、病理学的特徴、ならびに罹率と治療法について、入手可能な情報をレビューする。また、FXTAS の DNA 検査を実施すべき患者の見分け方、FXTAS 確定診断後の遺伝カウンセリングに関する指針など、臨床医に役立つガイドラインも提供する。

*Movement Disorders*, Vol. 22, No. 14, 2007, pp. 2018–2030

**Key Word** 脆弱 X 関連振戦／運動失調症候群, 振戦, 運動失調, *FMR1*, 脆弱 X 症候群



**FIG. 3.** Graphs of the relative levels of *FMR1* mRNA and protein (FMRP) as a function of the number of CGG repeats, and the associated clinical phenotypes. FXTAS and POF are largely confined to the premutation range, and are thought to occur through an RNA toxic gain-of-function due to excess *FMR1* mRNA; however, occasional patients with full mutation alleles continue to express mRNA and are at risk of developing FXTAS. By contrast, fragile X syndrome is caused by reduced/absent FMRP, due to silencing of the *FMR1* gene in the full mutation range, and is generally confined to the full mutation range. Features of the fragile X syndrome spectrum may occur in the upper premutation range due to reduced protein production. Dashed lines for mRNA levels in the full mutation range reflect variations in degree of silencing; dashed lines for FMRP levels represent reductions due to both lowered mRNA levels and intrinsic reductions in translational efficiency. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com).]

## Abstract

# 心因性振戦における二重課題干渉 (dual task interference)

## Dual Task Interference in Psychogenic Tremor

\*. \*\*Hatice Kumru, MD, Maaïke Begeman, MD Eduardo Tolosa, MD, and Josep Valls-Sole, MD,

\*Institute Guttmann, Badalona, Barcelona, Spain

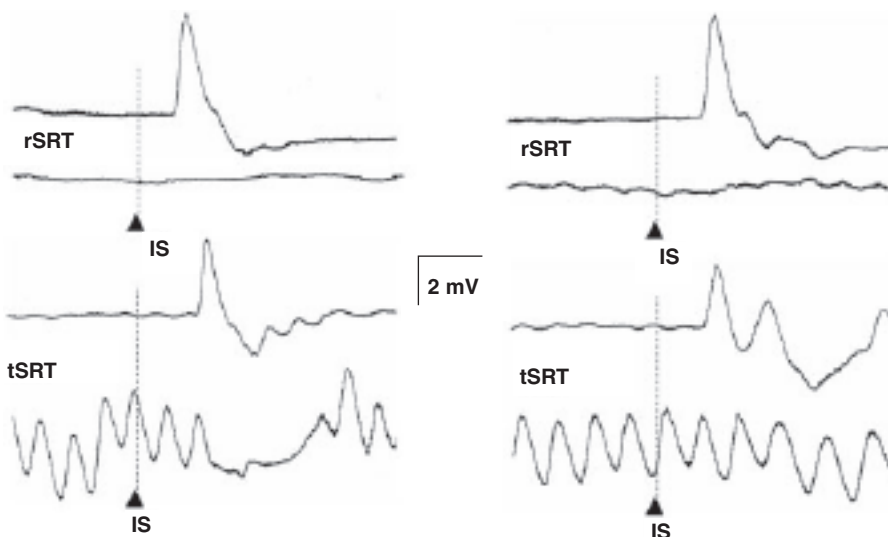
\*\*Unitat d'EMG, Servei de Neurologia, Hospital Clinic, Centro de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

心因性振戦 (psychogenic tremor; PT) と随意的に振戦を模倣した動きとを外見だけで区別するのは困難である。ボランティアの健常被験者に2つの課題を与えた場合、同時に2つを行うことは難しく、この原因は二重課題干渉 (dual task interference) という現象にあると考えられている。したがって、一方の手で行う律動的な随意運動は、もう一方の手で急速なバリスティック運動を遂行する際の障害となると考えられる。健常被験者に律動的な運動をさせた場合と同様、PT患者も二重課題干渉の影響を受けるはずであり、このような課題によりPT患者と他の種類の振戦患者とを区別できるという仮説を立てた。PT患者6例と、主に一側性の振戦を示すパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者9例、本態性振戦 (essential tremor; ET) 患者11例、振戦を模倣する健常ボランティア (normal volunteer; NV) 10例を対象に検討した。被験者には、2つの異なる状

況下、すなわち安静時 (SRT at rest; rSRT) および片方の手に振戦がある状態 (SRT during contralateral hand tremor; tSRT) の時に、もう一方の手で視覚的な指示シグナルに対する単純反応時間課題 (simple reaction time task; SRT) を遂行させた。PT患者群およびNV群の反応時間はrSRTよりもtSRTのほうが有意に長かった (両群とも $p < 0.01$ )。しかし、PD患者群とET患者群では、rSRTとtSRTの間に有意差は認められなかった。片方の手によるtSRTとrSRTとを比べた際にみられる反応時間の遅れは、振戦様振動性運動が反応時間に影響することを示唆している。この影響は二重課題干渉の概念と矛盾せず、NVあるいはPT患者でみられるが、PD患者やET患者ではみられない。これらの観察所見は、心因性運動障害の評価に有用な役割を果たすと考えられる。

*Movement Disorders*, Vol. 22, No. 14, 2007, pp. 2077–2082

**Key Word** 心因性振戦, 反応時間, 二重課題干渉, パーキンソン病, 本態性振戦



**FIG. 1.** Graphs from the left side show selected recordings from a representative PT patient, reacting with the right hand in rSRT (left upper) and in tSRT trials (left bottom). Graphs from the right side show similar recordings from a patient with essential tremor. rSRT: Reaction time at rest; tSRT: Reaction time while trembling with the contralateral hand. IS: Imperative signal.

## Abstract

# 良性遺伝性舞蹈病の再検討：理解への道のり

## Benign Hereditary Chorea Revisited: A Journey to Understanding

\*Galit Kleiner-Fisman, MD and Anthony E. Lang, MD

\*Morton and Gloria Shulman Movement Disorders Center, Toronto Western Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

良性遺伝性舞蹈病(benign hereditary chorea; BHC)は、認知症を伴わない非進行性の舞蹈運動を臨床的特徴とする常染色体優性遺伝性疾患としてとらえられてきた。しかし、BHCが独立した疾患単位か否かについては議論のあるところである。診断はもっぱら臨床基準に基づくが、「非定型的な」特徴を示す患者や家族も多く、最近まで診断を確定するための検査法もなかった。2002年以降、甲状腺転写因子(thyroid transcription factor;

*TITF-1*) 遺伝子の変異が、一部のBHC症例の原因として特定されている。また、BHCの臨床スペクトラムが拡大されて甲状腺および肺の異常も含まれるようになり、疾患の発現機序として遺伝子のハプロ不全とタンパク産生低下が推定されている。本レビューでは、BHCの歴史的な変遷と現在までに得られている知見を要約する。

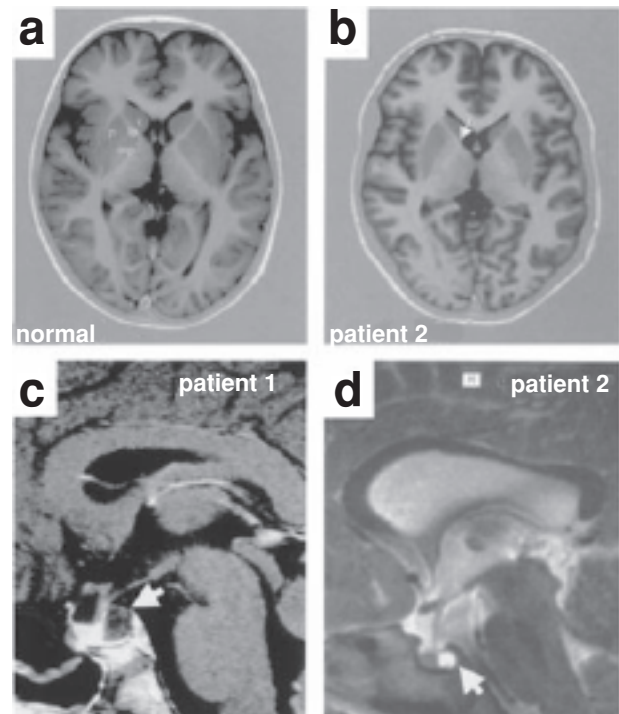
*Movement Disorders*, Vol. 22, No. 16, 2007, pp. 2297–2305

**Key Word** 良性遺伝性舞蹈病 (BHC), *TITF-1*, レビュー, 脳・甲状腺・肺症候群

**TABLE 1.** Clinical features of the classic BHC phenotype prior to gene testing

Age of onset	Early infancy Around 1 yr of age Late childhood and adolescence
Chorea	
Body part	Face, tongue, neck, torso, limb
Clinical course	Stabilization during adolescence, possible reduction of movements in adulthood
Exacerbating features	Stress, excitement
Penetrance	Variable; some family members with subtle movements, others severely disabled compromising ADLs
Cognitive function	Generally normal; one report of minimally lower IQ scores in affected family members No cognitive decline/dementia
Congenital hypothyroidism	None
Pulmonary abnormalities	None

ADLs, activities of daily living.



**FIG. 2.** MRI findings in 2 patients identified with *TITF-1* mutations compared to normal brain where there is clear distinction of the caudate, putamen, and the lateral and medial GP. Reprinted from Krude et al. (Ref. 20) with permission.

**TABLE 2.** All mutations identified in *TITF-1* to date with phenotypic correlation

Reference	Number of affected individuals	Mutation	Transmission mode	Phenotype				
				Classic BHC	Brain-thyroid-lung syndrome	Neurological	Thyroid dysfunction	Pulmonary alteration
31	1	Heterozygous deletion of 14q13-21: includes <i>TITF-1</i> and <i>PAX-9</i> genes	De novo	No	Yes	Developmental delay, chorea <sup>a</sup>	CH	Respiratory distress at birth
35	2	Heterozygous deletion of chromosome 14q12-13.3	AD	No	Yes	Hypotonia, developmental delay	CH	Severe; recurrent acute respiratory distress
1,33	36	Heterozygous mutation ( $\Delta$ G713T)	AD	Yes	No	Chorea-all: Delayed walking (34/36), cognitive deficits (3/13 <sup>b</sup> ), pyramidal signs (7/36), tandem gait difficulty (26/36), slow saccades (20/36)	1 family member with CH	–
1,33	31	Heterozygous mutation ( $\Delta$ C727A)	AD	Yes	No	Chorea-all: Delayed walking (13/31), cognitive deficit (4/31), pyramidal signs (2/31), Tandem gait difficulty (7/31)	–	–
1	3	Heterozygous deletion ( $\Delta$ G908) (frameshift mutation)	AD	Yes	No	Chorea	–	–
1,36	2	1.2-Mb heterozygous deletion of Chr 14q13.1 (complete allele loss)	AD	Yes	No	Chorea	–	–
37	1	Heterozygous mutation (frameshift) (255insG)	De novo	No	Yes	Chorea, hypotonia, delayed motor development	CH	Respiratory distress requiring mechanical ventilation 1st 2 weeks of life
29	5	Heterozygous point mutation (–2A>G splice acceptor site; intron 2)	AD	Yes	No	Chorea	–	–
20	1	Heterozygous interstitial deletion of 14q11.2-q13.3 (includes entire gene)	NA	No	Yes	Chorea, hypotonia in infancy	CH	Respiratory distress, frequent pulmonary infections
20	1	Heterozygous missense mutation (G2626T)	De novo	No	Yes	Chorea, hypotonia in infancy	CH	Respiratory distress, pulmonary infections
20	1	Heterozygous nonsense mutation (2595insGG)	De novo	No	Yes	Chorea, hypotonia in infancy	CH	Few pulmonary infections
20	1	Heterozygous nonsense mutation (C2519A)	NA	No	Yes	Chorea, hypotonia in infancy	CH	–
20	1	Heterozygous nonsense mutation (C1302A)	NA	No	Yes	Hypotonia	CH	Respiratory distress
38	4	Heterozygous point mutation (2A > G splice of intron 2)	AD	No	Yes	Global developmental delay, ataxia, dysarthria, chorea	CH	Neonatal respiratory distress; pulmonary infections
30	1	Heterozygous insertion mutation (859-860insC)	De novo	No	Yes	Global developmental delay, hypotonia, mental retardation, chorea	CH	Neonatal respiratory distress; pulmonary alveolar proteinosis; fibrotic lung disease; and frequent pulmonary infections

<sup>a</sup>Personal communication, K. Devriert.<sup>b</sup>Number affected vs. number examined for that sign.

## Abstract

# パーキンソン病における認知症の診断手順： Movement Disorder Society Task Force の勧告

Diagnostic Procedures for Parkinson's Disease Dementia: Recommendations from the Movement Disorder Society Task Force

\*Bruno Dubois, MD, David Burn, MD, Christopher Goetz, MD, Dag Aarsland, MD, PhD, Richard G. Brown, PhD, Gerald A. Broe, HB, BS, Dennis Dickson, MD, Charles Duyckaerts, MD, PhD, Jefferey Cummings, MD, Serge Gauthier, MD, Amos Korczyn, MD, MSc, Andrew Lees, FRCP, Richard Levy, MD, PhD, Irene Litvan, MD, Yoshikuni Mizuno, MD, Ian G. McKeith, MD, C. Warren Olanow, MD, Werner Poewe, MD, Cristina Sampaio, MD, PhD, Eduardo Tolosa, MD, and Murat Emre, MD

\*INSERM-UPMC UMRS 610, Federation of Neurology, AP-HP, Salpêtrière Hospital; Université Paris6, Paris, France

既報の論文では、パーキンソン病における認知症 (Parkinson's disease dementia; PD-D) の臨床的特徴が説明されるとともに、「PD-Dの疑い (probable PD-D)」および「PD-Dがほぼ確実 (possible PD-D)」の臨床診断基準が提案されている。本論文の主な目的は、PD-Dの実際的な診断手順を示すことと、想定される臨床場面および評価に携わる医師の専門知識に応じた2段階 (Level I, II) の臨床ガイドラインを提案することである。Level Iの主な対象は神経心理学的手法に関する専門知識のない医師で、あまり時間を要さずに簡便かつ実用的な検査法を必要とする場合に用いる。Level Iは単独での使用、またはLevel IIとの併用が可能であ

る。Level IIは、臨床モニタリング、臨床研究あるいは薬理学的治験において、PD-D患者の認知症のパターンと重症度を特定する必要がある場合に適している。Level IIで挙げた検査法は、Level Iの評価を完了してもPD-Dの診断が不確定あるいはあいまいな場合にも使用できる。いくつかの検査法はPD-Dの臨床診断に関してエビデンスに基づく基準がないため、我々は入手可能な文献とTask Force全体の経験を踏まえ、実用的かつ明確な勧告を作成した。ただし、今後の研究を通じ、一部の検査法では妥当性をさらに検証するとともに、本稿で勧告したカットオフ値を修正する必要があると考えられる。

*Movement Disorders*, Vol. 22, No. 16, 2007, pp. 2314–2324

### Key Word

パーキンソン病, パーキンソン病における認知症, 診断基準, 遂行機能, Movement Disorder Society Task Force

**TABLE 2.** Diagnostic rating sheet for probable PD-D, recommended by the Movement Disorder Task Force

	YES	NO
1. Parkinson's disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Parkinson's disease developed before dementia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. MMSE <26	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Dementia has Impact on ADLs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Impaired cognition (For Yes, at least of 2 of 4 tests below are abnormal)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mark which Tests are abnormal		
<input type="checkbox"/> Months reversed or Sevens backwards		
<input type="checkbox"/> Lexical fluency or clock drawing		
<input type="checkbox"/> MMSE pentagons		
<input type="checkbox"/> 3-word recall		
6. Absence of Major Depression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Absence of delirium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Absence of other abnormalities that obscure diagnosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Probable PD-D (items 1–8 must all be YES)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



## Abstract

# 頭頸部ジストニア (Meige 症候群) 患者に対する 淡蒼球深部脳刺激療法

## Pallidal Deep Brain Stimulation in Patients with Cranial–Cervical Dystonia (Meige Syndrome)

\*, \*\*Jill L. Ostrem, MD, William J. Marks, Jr., MD, Monica M. Volz, MS, RN, Susan L. Heath, MS, RN, and Philip A. Starr, MD, PhD

\*Department of Neurology, University of California, San Francisco, California, USA

\*\*Parkinson's Disease Research, Education, and Clinical Center (PADRECC), San Francisco Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, California, USA

特発性頭頸部ジストニア (idiopathic cranial-cervical dystonia; ICCD) は、眼輪筋、顔面、口顎部および頸部筋群に症状がみられる成人発症型のジストニア症候群である。ICCD 患者は内科的治療が困難な場合が多い。淡蒼球内節 (globus pallidus internus; GPi) への深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) は、特発性全身性ジストニアの治療にきわめて有効であるが、ICCD に対する GPi DBS の効果についてはあまり知られていない。本論文では、連続する ICCD 患者を対象に GPi DBS の効果を評価した予備的研究の結果を報告する。患者 6 例を対象に、感覚運動領域の両側 GPi に DBS リードを埋め込む定位脳手術を施行した。術前および術後 6 カ月の時点で、Burke-Fahn-Marsden

dystonia rating scale (BFMDRS) と Toronto western spasmodic torticollis rating scale (TWSTRS) により患者を評価した。術後 6 カ月時には、BFMDRS の総合運動スコアに平均 72% の改善が認められた ( $p < 0.028$ , Wilcoxon の符号付き順位検定)。BFMDRS の生活動作の平均スコアは改善傾向にあった ( $p < 0.06$ )。TWSTRS の総合スコアは 54% 改善した ( $p < 0.043$ )。4 例の患者では DBS によってジストニアは改善したが、以前ジストニア症状がみられなかった身体部位に軽度の運動機能低下が認められた。本患者集団において GPi DBS は有効であったが、ジストニア症状のない身体部位に及ぼす GPi DBS の影響については、今後さらに検討する必要がある。

*Movement Disorders*, Vol. 22, No. 13, 2007, pp. 1885–1891

**Key Word** ジストニア, 深部脳刺激, Meige 症候群, 淡蒼球, 頭頸部ジストニア

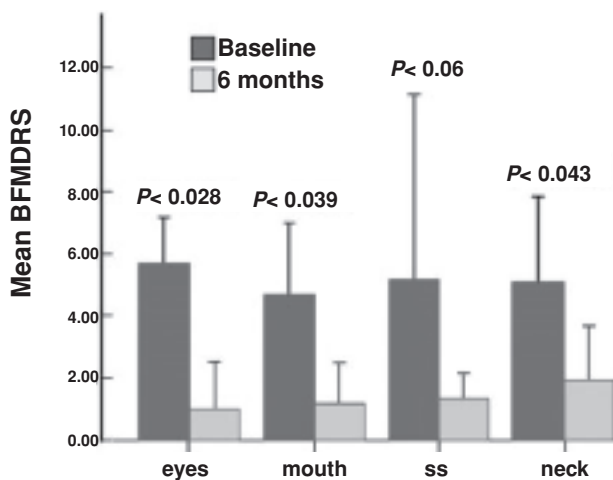


FIG. 1. Mean (+SD) score for the relevant subscores (eyes, mouth, speech and swallowing, and neck) of the movement subscale of the Burke-Fahn-Marsden dystonia rating scale before and at 6 months after surgery.

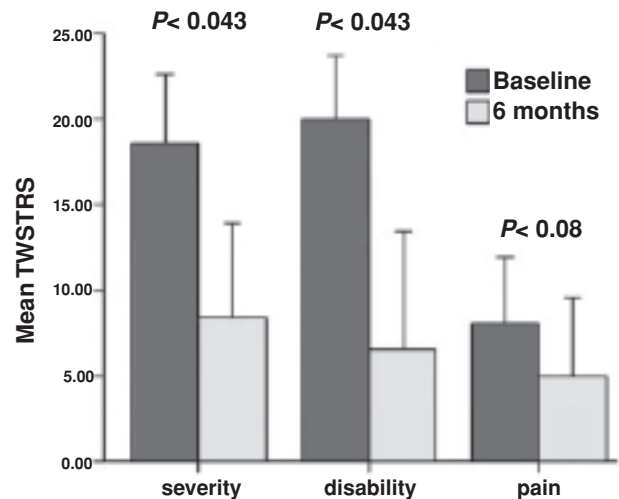


FIG. 2. Mean (+SD) scores for the subscales (severity, disability, and pain) of the Toronto western spasmodic torticollis rating scale before and at 6 months after surgery.

## Abstract

# 臨床的に診断が確定されないパーキンソン症候群患者における DAT SCAN ( $^{123}\text{I}$ -Ioflupane) SPECT の診断精度：非盲検試験における 2 年間の追跡調査

Accuracy of DaTSCAN ( $^{123}\text{I}$ -Ioflupane) SPECT in Diagnosis of Patients with Clinically Uncertain Parkinsonism: 2-Year Follow-Up of an Open-Label Study

\*Eduardo Tolosa, MD, Thierry Vander Borght, MD, PhD, and Emilio Moreno, MD, PhD, on behalf of the DaTSCAN Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes Study Group

*\*Parkinson's Disease and Movement Disorders Unit, Neurology Service, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Universitat de Barcelona, Spain*

臨床的に診断が確定されないパーキンソン症候群 (clinically uncertain parkinsonian syndrome; CUPS) 患者の精密検査において、ドパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) を標的とする SPECT が重要な役割を果たすことは、すでに報告した通りである。CUPS Study の結果、CUPS 患者集団を正確に診断する上で DAT SCAN ( $^{123}\text{I}$ -Ioflupane) SPECT が有用であることが裏付けられた。本論文では CUPS Study の 2 年間の追跡調査結果を報告する。この追跡調査の目的は、DAT SCAN SPECT の結果の妥当性を検証すること、また、診断が確定できなかった患者に 2 回目の SPECT を行うことで診断上の不確定要素を減らすことができるかどうかを評価することである。追跡調査が可能であったのは 118 例中 85 例 (72%) であった。85 例中 8 例は、神経内科医による臨床診断が確定できなかった (診断不確定例)。診断が確定した患者 77 例中

69 例 (90%) では、追跡調査時の臨床診断と 2 年前の DAT SCAN SPECT の結果とが一致した。追跡調査時の臨床診断が 2 年前の検査結果による診断と異なる場合 (8 例)、もしくは臨床診断が確定できなかった場合 (8 例) には 2 回目の SPECT を実施した。臨床診断が DAT SCAN SPECT 画像所見と一致しなかった 8 例中 6 例 (2 例は拒否) では、2 回目の SPECT により 4 例で最終的な臨床診断が支持された。臨床診断が確定できなかった患者 8 例中 7 例 (87.5%) では、追跡調査時の DAT SCAN SPECT が診断確定に有効であった。DAT SCAN SPECT の画像所見は、2 年後の追跡調査時の臨床診断と高い確率で一致する。2 年後の追跡調査時に 2 回目の SPECT を実施することで、長期の経過観察後もなお残る診断上の不確定要素を減らすことができる。

*Movement Disorders, Vol. 22, No. 16, 2007, pp. 2346–2351*

**Key Word** DAT, 診断, パーキンソン症候群, SPECT, CUPS

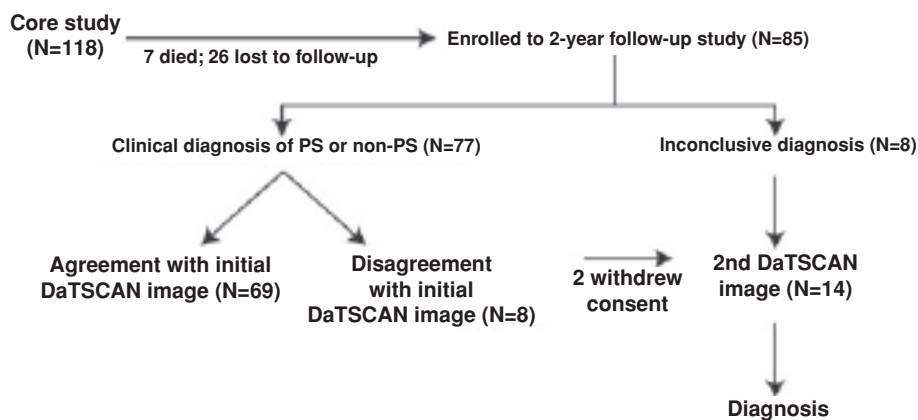


FIG. 1. Patients flow through the study.

TABLE 1. Population characteristics at inclusion in the core study and differentiated according to their inclusion or not in the follow-up study

		Core study	Follow-up	Lost to follow-up
Total number		118	85	33
Gender	Male	59 (50%)	43 (51%)	16
	Female	59 (50%)	42 (49%)	17
Race	Oriental/Asian	1	1	0
	Black	1	0	1
	Caucasian	116 (98%)	84 (99%)	32 (97%)
Age (Yrs)	Mean ± SD	65.5 ± 11.2	64.7 ± 12.0	67.4 ± 8.9
Weight (kg)	Mean ± SD	71.7 ± 14.9	73.1 ± 15.0	68.4 ± 14.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean ± SD	26.3 ± 4.7	26.7 ± 4.8	25.2 ± 4.6
Symptoms	Unilateral	73 (62%)	59 (69%) <sup>a</sup>	14
	Symmetrical	45 (38%)	26 (31%) <sup>a</sup>	19
Bradykinesia	Definite/possible	81 (69%)	56 (66%)	25
	None	37 (31%)	29 (34%)	8
Tremor	Definite/possible	87 (74%)	67 (79%)	20
	None	31 (26%)	18 (21%)	13
Rigidity	Definite/possible	74 (63%)	53 (62%)	21
	None	44 (37%)	32 (38%)	12
Postural instability	Definite/possible	43 (36%)	27 (32%)	16
	None	75 (64%)	58 (68%)	17
Diagnosis after initial DaTSCAN SPECT	Presynaptic PS	63 (53%)	45 (53%)	18
	Non-presynaptic PS	33 (28%)	23 (27%)	10
	Inconclusive	22 (19%)	17 (20%)	5

All differences are non-statistically significant except those with <sup>a</sup>*P* < 0.05.

## Abstract

# REM 睡眠行動障害のスクリーニングを目的とした質問票： 新たな診断法

## The REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire—A New Diagnostic Instrument

\*Karin Stiasny-Kolster, MD, Geert Mayer, MD, Sylvia Schäfer, MD, Jens Carsten Möller, MD, Monika Heinzel-Gutenbrunner, PhD, and Wolfgang H. Oertel, MD

\*Department of Neurology, Center of Nervous Diseases, Philipps-University, Marburg, Germany

特発性REM睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder; RBD) と推定された患者では、その多くが $\alpha$ -シヌクレイノパチー、パーキンソン病、多系統萎縮症などの神経変性疾患で見られる発症早期の臨床像を示している可能性が高い。これらの患者の早期発見は、長期前向き研究および将来の神経保護に関する研究のために臨床的意義がある。患者の早期発見を目的として、我々はRBDの臨床的特徴に関する10項目の患者自己評価式質問票 (最高合計得点13点) を開発し、その妥当性を検証した。開発したRBDスクリーニング質問票 (RBD screening questionnaire; RBDSQ) を、睡眠ポリグラフィ (polysomnography; PSG) で確認されたRBD患者54例 (うち男性29例, 平均年齢: 53.7 ± 15.8歳) と、病歴およびPSGでRBDが除外された対照被験者160例 (うち男性81例, 平均年齢: 50.8 ±

15.5歳, 対照群1 (PSGあり)), 無選択の健常被験者133例 (うち男性58例, 平均年齢: 46.9 ± 12.3歳, 対照群2 (PSGなし)) に適用した。対照群1の大部分の被験者 (153例) では、RBD以外の睡眠・覚醒障害が認められた。RBD患者群の平均RBDSQスコアは9.5 ± 2.8点であったのに対し、対照群1では4.6 ± 3.0点であった ( $p < 0.0001$ )。RBDSQスコア5点以上を検査結果が陽性とみなすと、感度は0.96, 特異度は0.56であった。RBDSQは、鑑別診断が最も困難な睡眠時遊行症やてんかん患者に関する判別力は低かった。対照群2の平均RBDSQスコア (2.02 ± 1.78) はRBD群よりも有意に低く ( $p < 0.0005$ ), 特異度は0.92であった。RBDSQの感度は高く、スクリーニング手段として特に有用であると考えられる。

*Movement Disorders*, Vol. 22, No. 16, 2007, pp. 2386–2393

**Key Word** REM 睡眠行動障害, パーキンソン病, スクリーニング質問票, 感度, 特異度

TABLE 1. RBD Screening Questionnaire

	Question	Answer
<b>English</b>		
1.	I sometimes have very vivid dreams.	yes/no
2.	My dreams frequently have an aggressive or action-packed content.	yes/no
3.	The dream contents mostly match my nocturnal behaviour.	yes/no
4.	I know that my arms or legs move when I sleep.	yes/no
5.	It thereby happened that I (almost) hurt my bed partner or myself.	yes/no
6.	I have or had the following phenomena during my dreams:	
6.1.	speaking, shouting, swearing, laughing loudly	yes/no
6.2.	sudden limb movements, "fights"	yes/no
6.3.	gestures, complex movements, that are useless during sleep, e.g., to wave, to salute, to frighten mosquitoes, falls off the bed	yes/no
6.4.	things that fell down around the bed, e.g., bedside lamp, book, glasses	yes/no
7.	It happens that my movements awake me.	yes/no
8.	After awakening I mostly remember the content of my dreams well.	yes/no
9.	My sleep is frequently disturbed.	yes/no
10.	I have/had a disease of the nervous system (e.g., stroke, head trauma, parkinsonism, RLS, narcolepsy, depression, epilepsy, inflammatory disease of the brain), which?	yes/no
<b>German</b>		
1.	Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume.	ja/nein
2.	Meine Träume haben des öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt.	ja/nein
3.	Die Traumhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein.	ja/nein
4.	Mir ist bekannt, dass ich meine Arme oder Beine im Schlaf bewege.	ja/nein
5.	Es ist dabei vorgekommen, dass ich meinen Partner oder mich selbst (beinahe) verletzt habe.	ja/nein
6.	Bei mir treten oder traten während des Träumens folgende Erscheinungen auf:	
6.1.	laut Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen	ja/nein
6.2.	plötzliche Bewegungen der Gliedmaßen,,Kämpfen"	ja/nein
6.3.	Gesten, Bewegungsabläufe, die im Schlaf sinnlos sind wie z.B. winken, salutieren, Mücken verscheuchen, Stürze aus dem Bett	ja/nein
6.4.	um das Bett herum umgefallene Gegenstände wie z.B. Nachttischlampe, Buch, Brille	ja/nein
7.	Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde.	ja/nein
8.	Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern.	ja/nein
9.	Mein Schlaf ist häufiger gestört.	ja/nein
10.	Bei mir liegt/lag eine Erkrankung des Nervensystems vor (z.B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung, Parkinson, RLS, Narkolepsie, Depression, Epilepsie, entzündliche Erkrankung des Gehirns), welche?	ja/nein

TABLE 3. Sensitivity and specificity of single RBDSQ items

RBDSQ item	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Item-test correlation
1	94.4	47.1	0.636 ( $P < 0.0005$ )
2	83.0	71.9	0.730 ( $P < 0.0005$ )
3	80.0	75.2	0.732 ( $P < 0.0005$ )
4	88.7	57.4	0.719 ( $P < 0.0005$ )
5	68.5	85.3	0.693 ( $P < 0.0005$ )
6.1	90.7	62.5	0.752 ( $P < 0.0005$ )
6.2	82.7	59.2	0.739 ( $P < 0.0005$ )
6.3	56.0	91.1	0.635 ( $P < 0.0005$ )
6.4	49.1	88.4	0.627 ( $P < 0.0005$ )
7	71.7	49.3	0.527 ( $P < 0.0005$ )
8	74.1	42.2	0.366 ( $P < 0.0005$ )
9	81.1	23.9	0.343 ( $P < 0.0005$ )
10	56.6	56.3	0.367 ( $P < 0.0005$ )

## Abstract

# 幻覚を伴うまたは伴わないパーキンソン病患者を対象とした神経心理学的縦断研究

## A Neuropsychological Longitudinal Study in Parkinson's Patients With and Without Hallucinations

\*,\*\*Gabriella Santangelo, PhD, Luigi Trojano, MD, Carmine Vitale, MD, PhD, Marta Ianniciello, MD, Marianna Amboni, MD, Dario Grossi, MD, and Paolo Barone, MD, PhD

\*Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Napoli Federico II, Naples, Italy

\*\*Laboratorio di Neuropsicologia, Dipartimento di Psicologia, Seconda Università Studi di Napoli, Naples, Italy

本研究の目的は、幻覚を伴うまたは伴わないパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者において、認知障害の進行度を評価することである。PD 患者 36 例を、初回評価から 2 年後に、前頭葉機能検査 (Frontal Assessment Battery; FAB) を含む神経心理学的検査、ならびに認知機能全般、機能的自律性、行動障害の各評価尺度を用いて再評価した。このうち、9 例では初回評価と 2 年後の追跡調査の両時点で幻覚がみられ、12 例では追跡調査中に幻覚が発現し、15 例では試験期間を通じて幻覚は認めなかった。これら 3 群の患者は、いずれも認知能力は有意に低下していたが、追跡調査時の評価では、幻覚のある PD 患者は幻覚のない患者に比べ、音声的および文意的言語流暢度検査、即時自由想起検査、FAB の go/no-go 課題のスコアが有意に低かった。

さらに、幻覚のある患者にみられる無感情 (apathy) の所見は、幻覚のない患者よりも重度であった。初回評価時に認められた音声的言語流暢度の低下 [オッズ比 (odds ratio; OR) : 13.5, 95% CI : 1.34 ~ 135.98,  $p = 0.027$ ] は、2 年後の幻覚発現に関する唯一の独立した予測因子であった。一方、幻覚 (OR : 10.1, 95% CI : 1.94 ~ 51.54,  $p = 0.006$ ) と音声的言語流暢度の低下 (OR : 6.1, 95% CI : 1.04 ~ 35.03,  $p = 0.045$ ) は、広汎性認知障害の独立した予測因子であった。結論として、PD 患者の幻覚の発現は言語流暢度スコアの低下によって予測でき、認知症の発現は幻覚と音声的言語流暢度の低下によって予測できると考えられる。

*Movement Disorders*, Vol. 22, No. 16, 2007, pp. 2418–2425

**Key Word** パーキンソン病, 幻覚, 認知症, 認知機能, 前頭葉機能不全

**TABLE 3.** Behavioral characteristics (mean  $\pm$  SD) at follow-up in patients without hallucinations at baseline and at follow-up ( $H^-H^-$ ), patients with hallucinations only at follow-up ( $H^-H^+$ ), and patients with hallucinations at baseline and at follow-up ( $H^+H^+$ )

	$H^-H^-$	$H^-H^+$	$H^+H^+$	F	P
HAM-D	10 $\pm$ 5.9	16.3 $\pm$ 8.2	16.7 $\pm$ 9.8	2.662	0.086
CDR	0.4 $\pm$ 0.6	1.05 $\pm$ 0.7	1.3 $\pm$ 1	3.857	0.032
ADL (lost functions)	1.3 $\pm$ 1.3	2.6 $\pm$ 2.1	2.6 $\pm$ 2.3	1.807	0.181
IADL (lost functions)	1.4 $\pm$ 2.1	2.6 $\pm$ 2.3	3.2 $\pm$ 2.9	1.222	0.309
NPI—Caregiver distress score	11.7 $\pm$ 9.9	20.9 $\pm$ 15.1	20.2 $\pm$ 14.2	2.290	0.119
NPI—Total score	20.5 $\pm$ 19.9	40.8 $\pm$ 32.7	43.6 $\pm$ 33.9	2.799	0.077
NPI—Delusions	0.5 $\pm$ 1.6	2.1 $\pm$ 4.1	1.1 $\pm$ 2.3	1.006	0.377
NPI—Hallucinations	0 $\pm$ 0	3.4 $\pm$ 4 <sup>a</sup>	2.9 $\pm$ 4.6 <sup>a</sup>	4.236	0.023
NPI—Agitation/aggression	1.5 $\pm$ 3.2	3.7 $\pm$ 4.2	2.3 $\pm$ 4.1	1.071	0.355
NPI—Depression or dysphoria	3.5 $\pm$ 3.7	4.8 $\pm$ 5.3	4.7 $\pm$ 4.7	0.315	0.732
NPI—Anxiety	3.4 $\pm$ 4.5	3 $\pm$ 4.1	5 $\pm$ 5.6	0.492	0.616
NPI—Elation or euphoria	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1.9	1.3 $\pm$ 4	1.146	0.331
NPI—Apathy or indifference	0.8 $\pm$ 2.4	6 $\pm$ 6 <sup>a</sup>	6.7 $\pm$ 5.6 <sup>a</sup>	6.078	0.006
NPI—Disinhibition	2.1 $\pm$ 3.7	2.7 $\pm$ 4.8	3 $\pm$ 5.2	0.141	0.869
NPI—Irritability or lability	2.5 $\pm$ 3.5	2.5 $\pm$ 4.2	4.2 $\pm$ 4.5	0.623	0.543
NPI—Motor disturbances	0.6 $\pm$ 2.3	2.3 $\pm$ 4.8	2.9 $\pm$ 5.2	1.051	0.361
NPI—Night-time behavior	4.5 $\pm$ 4.7	7.1 $\pm$ 5.1	6.6 $\pm$ 4.5	1.038	0.366
NPI—Appetite and eating	1.7 $\pm$ 3.5	2.4 $\pm$ 4.2	3.8 $\pm$ 5.3	0.689	0.509

<sup>a</sup>Significantly different from  $H^-H^-$ .

HAM-D, Hamilton Depression Scale; CDR, Clinical Dementia Rating Scale; ADL, Activities of Daily Living; IADL, Instrumental Activities of Daily Living; NPI, Neuropsychiatric Inventory.

## Abstract

# 淡蒼球内節刺激療法により進行期パーキンソン病患者の運動および非運動機能における生活の質が改善される

## Globus Pallidus Stimulation Improves Both Motor and Nonmotor Aspects of Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease

\*Julian P. Rodrigues, MD, Susan E. Walters, BAppSci (Physio), Peter Watson, MD, Rick Stell, MD, and Frank L. Mastaglia, MD

\*Centre for Neuromuscular and Neurological Disorders, Australian Neuromuscular Research Institute, University of Western Australia, Nedlands, Western Australia, Australia

本研究の目的は、進行期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者に淡蒼球内節への深部脳刺激 (deep brain stimulation of the globus pallidus interna; GPi-DBS) を行い、生活の質 (quality of life; QOL) の変化を評価するとともに、PD の運動症状の変化との関連性を明らかにすることである。患者 11 例 (年齢 54 ~ 69 歳, 女性 2 例) に GPi-DBS (一側 4 例, 両側 7 例) を施行した。アウトカム評価項目は、Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) による PD 特異的 QOL (平均で術後 8 ヶ月時) ならびに標準的な運動機能評価とした。Off 期の Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動) スコアは  $43 \pm 8\%$  (平均  $\pm$  SEM) 低下した。ジスキネジアの重症度は、異常不随意運動の尺度 (abnormal

involuntary movement scale) で  $80 \pm 3\%$ , UPDRS Part IV A (ジスキネジア) では  $58 \pm 8\%$  低下した。PDQ-39 Summary Index (SI) で評価した QOL は  $30 \pm 5\%$  改善し、可動性, 日常生活動作, 身体不快感, 情緒安定性, コミュニケーション, 認知の各サブスケールで有意な改善が認められた。両側 DBS および一側 DBS を受けた患者群では、ともに PDQ-39 SI に同等の改善が認められた。QOL の改善はジスキネジアの軽減と強く関連していたが、UPDRS スコアの低下や手術時年齢とは関連していなかった。GPi-DBS により進行期 PD 患者の QOL は著しく改善することが明らかになった。その効果は多岐にわたり、PD の運動症状が直接影響しない QOL 領域も改善された。GPi-DBS による QOL の改善には、ジスキネジアの軽減が重要な役割を果たす。

*Movement Disorders*, Vol. 22, No. 13, 2007, pp. 1866–1870

**Key Word** パーキンソン病, 生活の質, 深部脳刺激, 淡蒼球内節, ジスキネジア

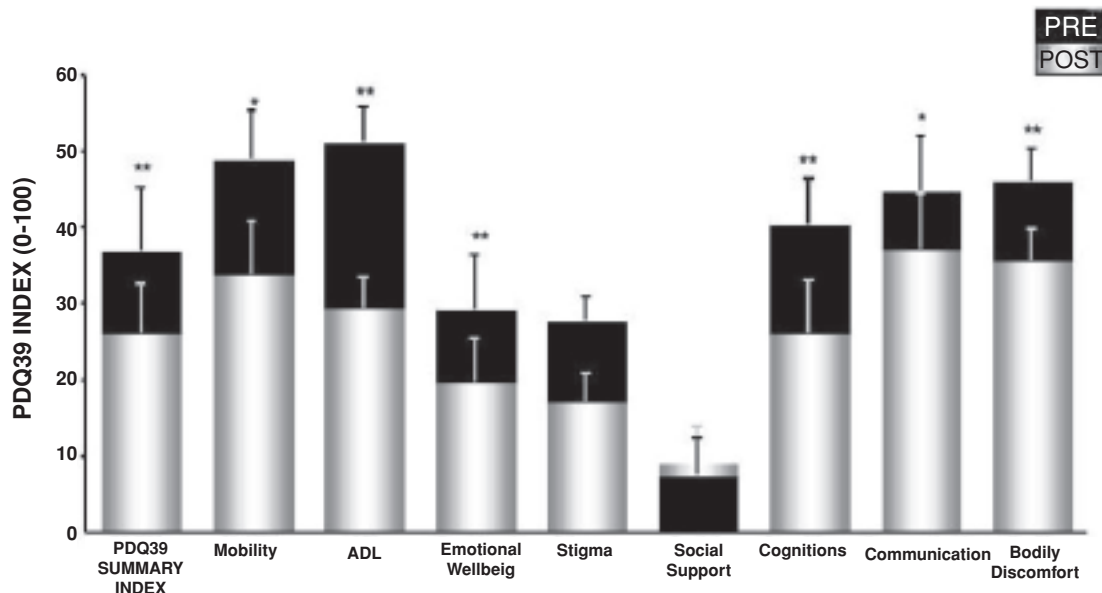


FIG. 1. QOL change (mean + SEM) for 11 GPi DBS patients assessed at mean 8 months post surgery (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , ADL, activities of daily living).

## Abstract

# パーキンソン病患者の転倒に関する 6 つの前向き研究のメタアナリシス

## A Meta-Analysis of Six Prospective Studies of Falling in Parkinson's Disease

\*Ruth M. Pickering, RM, BSc, MSc, PhD, CStat, Yvette A.M. Grimbergen, YAM, MD, Una Rigney, BSc, MSc, Ann Ashburn, PhD, MPhil, FCSP, Gordon Mazibrada, MD, Brian Wood, MBChB, MD, FRCP, Peggy Gray, RN, BScN, Graham Kerr, BSc, MPhEd, PhD, and Bastiaan R. Bloem, MD, PhD

*\*Public Health Sciences and Medical Statistics, University of Southampton, Southampton, United Kingdom*

頻回の転倒は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) でみられる機能障害の 1 つである。本研究では、大規模なサンプルサイズにおいて 3 カ月間の前向き追跡調査中の転倒発生率を推定するとともに、PD 患者の転倒の予測因子を特定し (転倒歴のない患者群でも解析を反復)、疾患重症度の上昇に伴う転倒リスクを検討した。PD 患者 (473 例) の転倒に関する 6 つの前向き研究をプールし、多くの研究で共通して検討された変数について、転倒予測能力を評価した。3 カ月間の転倒発生率は 46% (95%信頼区間:38 ~ 54%) であった。興味深いことに、転倒歴のない患者でも転倒発生率は 21% (95%信頼区間:12 ~ 35%) に達した。転倒に関する最も優れた予測因子は、前年の 2 回以上の転倒歴であった (感度 68%, 特異度 81%)。Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) スコア

が高いほど転倒のリスクは増大し、UPDRS スコアが 25 ~ 35 の場合、転倒の危険性は約 60% であった。ただし、UPDRS スコアがこれ以上であっても転倒リスクは同じであり、PD が末期へと進行するにしたがってリスクが漸減する傾向がみられた。本研究の結果から、PD 患者では転倒の発生頻度が高いことが確認され、わずか 3 カ月という短期間にはほぼ 50% の患者が転倒を経験していた。転倒の最も強力な予測因子は前年の複数回の転倒歴であったが、転倒歴のまったくない患者でも、将来の転倒に関して高いリスクが認められた。疾患の重症度は転倒の優れた予測因子ではなかったが、その原因として、重症度と転倒との間にみられる複雑な U 字型の相関性が考えられる。したがって、患者にとって最初の転倒を未然に予測することは依然として困難であり、新たな予測法を開発する必要がある。

*Movement Disorders, Vol. 22, No. 13, 2007, pp. 1892-1900*

**Key Word** 転倒, 予測, 感度, 特異度, パーキンソン病, メタアナリシス, UPDRS



**TABLE 2.** Summary statistics and numbers missing in each study and combined.  
Figures are number (%) unless stated otherwise

VARIABLE	Ottawa (n = 118)	Leiden (n = 59)	Southampton (n = 63)	North Tyneside (n = 109)	Brisbane (n = 56)	London (n = 68)	Overall (n = 473)
Subsequent faller in 3 mo							
Yes	70 (59%)	21 (36%)	22 (38%)	49 (46%)	23 (44%)	28 (41%)	213 (46%)
No	48 (41%)	38 (64%)	35 (61%)	58 (54%)	29 (56%)	40 (59%)	248 (54%)
Missing			6	2	4		12
Subsequent injurious faller in 3 mo							
Yes	(92 falls amongst the 118)	14 (24%)				18 (27%)	
No		45 (76%)				50 (74%)	
Missing			63	109	56		
Age in years							
Mean (SD)	71 (10)	61 (10)	71 (8)	75 (8)	65 (9)	64 (9)	69 (10)
Min to max	43 to 90	39 to 80	46 to 87	54 to 92	46 to 84	35 to 81	35 to 92
Missing	2						2
Sex							
Male	73 (62%)	38 (64%)	33 (52%)	52 (48%)	35 (63%)	42 (62%)	273 (58%)
Female	45 (38%)	21 (36%)	30 (48%)	57 (52%)	21 (38%)	26 (38%)	200 (42%)
Hoehn and Yahr stage							
Mean (median)	2.6 (2.5)	2.3 (2.5)	2.8 (3.0)	2.0 (2.0)	2.7 (3.0)	2.5 (2.5)	2.4 (2.5)
Min to max	1 to 4	1 to 4	1 to 4	1 to 4	1.5 to 4	1 to 5	1 to 5
Missing					12	1	13
UPDRS							
Mean (median)	33.3 (33.0)	31.9 (30.5)	38.4 (38.0)	29.3 (29.0)	20.1 (20.0)	23.8 (21.5)	30.1 (29.0)
Min to max	2.5 to 64	7 to 64	4 to 74	6 to 58	8 to 41.5	2 to 69	2 to 74
Missing	12	1	3		13	4	33
Reported number of falls in previous year							
Mean (median)		1.3 (0)	2.8 (1)	11.0 (1)			6.3 (1)
Min to max		0 to 20	0 to 20	0 to 500			0 to 500
Missing	118				56	68	231
Reported falls in the previous year							
Yes		23 (39%)	40 (64%)	68 (62%)			131 (57%)
No		36 (61%)	23 (36%)	41 (38%)			100 (43%)
Missing	118				56	68	242
Reported repeat falls in the previous year							
Yes		11 (19%)	29 (46%)	53 (49%)			93 (40%)
No		48 (81%)	34 (54%)	56 (51%)			138 (60%)
Missing	118				56	68	242
Reported near falls in the previous year							
Yes			47 (75%)			50 (74%)	97 (131%)
No			16 (25%)			18 (26%)	34 (26%)
Missing	118	59		109	56		342
Fear of falling							
Yes		27 (46%)	23 (36%)			39 (58%)	89 (47%)
No		32 (54%)	40 (64%)			28 (42%)	100 (53%)
Missing	118			109	56	1	284

**TABLE 4.** Performance of various predictors of falling at 3 mo in each study and overall. Figures are number (%)

Predictor	Ottawa*		Leiden		Southampton		North Tyneside		Brisbane**		London		Overall	
	Sens	Spec	Sens	Spec	Sens	Spec	Sens	Spec	Sens	Spec	Sens	Spec	Sens	Spec
2 or more previous falls	39/70 (56%)	42/48 (88%)	8/21 (38%)	35/38 (92%)	19/22 (86%)	30/35 (86%)	35/49 (71%)	41/58 (72%)	Na	Na	Na	Na	62/92 <sup>a</sup> (68%)	106/131 <sup>a</sup> (81%)
1 or more previous falls	51/70 (73%)	36/48 (75%)	12/21 (57%)	27/38 (71%)	21/22 (95%)	22/35 (63%)	38/49 (78%)	29/58 (50%)	13/23 (57%)	26/29 (90%)	Na	Na	71/92 <sup>a</sup> (77%)	78/131 <sup>a</sup> (60%)
Hoehn and Yahr >2	54/70 (77%)	20/48 (42%)	16/21 (75%)	24/38 (63%)	20/22 (91%)	18/35 (57%)	26/49 (53%)	40/58 (69%)	13/16 (81%)	9/27 (33%)	24/28 (86%)	24/39 (62%)	86/120 (72%)	106/171 (62%)
Optimal cut point for combined score	Na	Na	11/20 (55%)	35/38 (92%)	17/20 (85%)	25/34 (74%)	36/49 (73%)	43/58 (74%)	Na	Na	Na	Na	64/89 (72%)	103/130 (79%)
Fear of falling	Na	Na	14/21 (67%)	25/38 (66%)	12/22 (54%)	28/35 (80%)	Na	Na	Na	Na	22/28 (79%)	22/39 (56%)	48/71 (68%)	75/112 <sup>b</sup> (67%)

\*Previous falls and near falls in the Ottawa study over 3 mo.

\*\*Previous falls and near falls in the Brisbane study over 6 mo, only the presence of falls not the number was available.

<sup>a</sup>Combined over Leiden, Southampton, and North Tyneside.

<sup>b</sup>Combined over Leiden, Southampton, and London

## Abstract

# 希突起膠細胞 (oligodendroglia) の $\alpha$ - シヌクレイノパチーによる神経変性にはミクログリアの活性化が関与する： 多系統萎縮症との関連性

Microglial Activation Mediates Neurodegeneration Related to Oligodendroglial  $\alpha$  -Synucleinopathy: Implications for Multiple System Atrophy

\*Nadia Stefanova MD, PhD, Markus Reindl PhD, Manuela Neumann MD, Philipp J. Kahle PhD, Werner Poewe MD, and Gregor K. Wenning MD, PhD

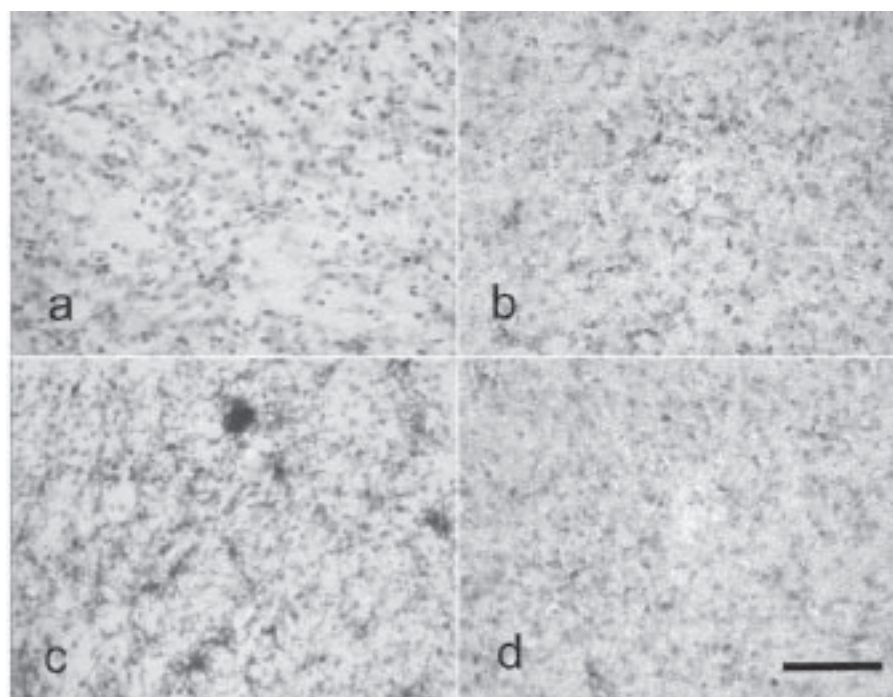
\*Clinical Neurobiology Unit, Neurodegeneration Research Laboratory, Department of Neurology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

希突起膠細胞 (oligodendroglia) 内の  $\alpha$  - シヌクレイン封入体形成と中脳ドパミン作動性ニューロンの脱落を特徴とするトランスジェニックマウスを用い、多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) におけるミクログリア活性化の役割を病理組織学的解析および形態計測により検討した。本研究では、iNOS の発現上昇に伴う黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta; SNc) における早期かつ進行性のミクログリア活性化と、これに対応するドパミン作動性ニューロンの脱落が認められた。早期のミノサイクリン長期投与によってミクログリアの活性化を抑制すると、SNc のドパミン作動性ニュー

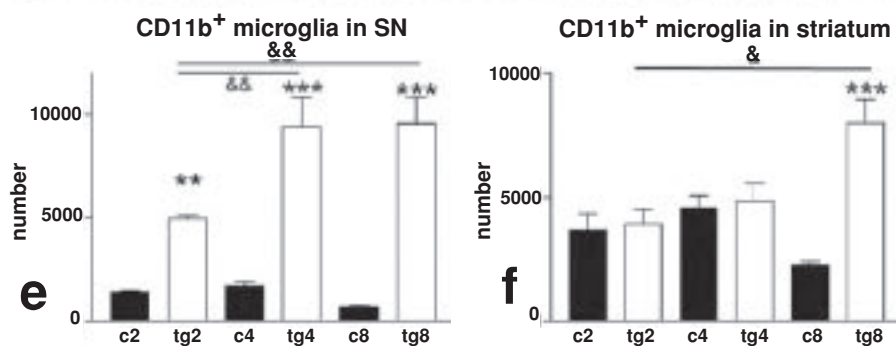
ロンが保護された。この結果から、希突起膠細胞 (oligodendroglia) の  $\alpha$  - シヌクレイン過剰発現により、一酸化窒素ストレス (nitrosive stress) に関連する神経炎症が誘発され、これが MSA における神経変性の一因となっている可能性が高いと考えられる。さらに、トランスジェニックマウスと MSA 患者の脳では toll 様受容体 4 に対する免疫反応性が亢進しており、MSA におけるシグナル伝達経路が示唆された。Toll 様受容体 4 のシグナル伝達経路は神経保護療法の標的となる可能性があり、今後のさらなる研究が必要と考える。

*Movement Disorders*, Vol. 22, No. 15, 2007, pp. 2196–2203

**Key Word**  $\alpha$  - シヌクレイン, 多系統萎縮症, ミクログリアの活性化, トランスジェニックマウス, 神経変性



**FIG. 1.** Microglia demonstrated by CD11b-immunohistochemistry (brown, counterstaining with cresyl violet) in the SNc of 2 months old transgenic (a) and C57Bl/6 (b) and 8 months old transgenic (c) and C57Bl/6 (d) mice indicating microglial activation in older transgenic but not C57Bl/6 animals. (e) Age-related changes of microglia numbers in SN of transgenic and control C57Bl/6 mice ageing 2, 4, and 8 months; (f) Age-related changes of microglia numbers in the striatum of transgenic and control C57Bl/6 mice ageing 2, 4, and 8 months. Data present means  $\pm$  SEM. \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$  (tg vs. same age control); &  $P < 0.05$ , &&  $P < 0.001$ . Bar, 100  $\mu$ m.



## Abstract

# パーキンソン病の進行に関する予後因子：総説

## Prognostic Factors for the Progression of Parkinson's Disease: A Systematic Review

\*Bart Post, MD, Maruschka P. Merkus, PhD, Rob J. de Haan, PhD, and Johannes D. Speelman, MD, PhD, on behalf of the CARPA Study Group

\*Department of Neurology, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

本総説の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の経過に関する研究を総括し、運動障害、身体能力障害、生活の質の変化に関する予測因子を特定することである。文献は、使用言語を英語、フランス語、ドイツ語、スペイン語およびオランダ語に限定し、MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web of Science にて検索した。研究報告は、PD 患者を被験者とし、アウトカムの評価項目に運動障害、身体能力障害、または生活の質が含まれ、少なくとも 6 ヶ月以上追跡調査したものを選択した。すべての研究を、試験方法の質をスコア化して評価した。データは best evidence synthesis 法で抽出・要約した。論文名と抄録を検討した 1,535 件の文献のうち、今回の選択基準を満たしたのは 27 件であった。各研究で使用されたアウトカムの評価項目は多岐にわたり、試験対象集団も均一でなかったため、運動障害と身体能力障害の進行度スコアを定量的に集計するメタアナリシスは実施できなかった。将来の運動障害

に関する予後因子としては、限定的なエビデンスではあるが、ベースライン時の Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Motor Examination (UPDRS-ME) 低値、認知症, SE Scale (UPDRS-ME) < 70% が認められた。身体能力障害の進行に関する予後因子として強力なエビデンスが認められたのは、発症時に高齢であることと姿勢保持反射障害/歩行障害 (postural instability/gait difficulty; PIGD) スコア高値であり、さらに動作緩慢スコア高値、非振戦優位型サブタイプ、ベースライン時の対称性障害、抑うつが限定的なエビデンスとして認められた。本研究によって運動障害および身体能力障害の予後因子が特定された。PD の予後に関する過去の論文では、最近の研究にみられるような高水準の試験方法が用いられていない。今後、疾患早期の同じ段階にある PD 患者集団において、長期間の追跡調査を行う前向きコホート研究が必要である。

*Movement Disorders*, Vol. 22, No. 13, 2007, pp. 1839–1851

**Key Word** 予後, パーキンソン病, 運動障害, 身体能力障害, 生活の質

**TABLE 4.** Evidence on prognostic factors in Parkinson's disease

Prognostic factors	Motor impairment	Disability
Higher age at onset	Conflicting evidence	Strong evidence
Older age at baseline	Conflicting evidence	
Non-tremor dominant subtype at onset		Limited evidence
Lower UPDRS-ME scores at baseline	Limited evidence	
Longer disease duration at baseline	Conflicting evidence	
Dementia	Limited evidence	
SE < 70%	Limited evidence	
PIGD-score		Strong evidence
Bradykinesia-score		Limited evidence
Symmetrical disease at baseline		Limited evidence
Sex		Conflicting evidence
Depression		Limited evidence

Empty cells mean there is no evidence available.

The outcome measure quality of life was left out because no prognostic factor good be identified.

UPDRS-ME, Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Motor Examination; SE, Schwab and England disability scale; PIGD-score, postural instability/gait difficulty-score.

## Abstract

# パーキンソン病の非運動症状に関する新規評価尺度の測定特性：国際予備試験の結果

The Metric Properties of a Novel Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease: Results from an International Pilot Study

\*, \*\*, \*\*\*Kallol Ray Chaudhuri, Pablo Martinez-Martin, Richard G. Brown, Kapil Sethi, Fabrizio Stocchi, Per Odin, William Ondo, Kazuo Abe, Graeme MacPhee, Doug MacMahon, Paolo Barone, Martin Rabey, Alison Forbes, Kieran Breen, Susanne Tluk, Yogini Naidu, Warren Olanow, Adrian J. Williams, Sue Thomas, David Rye, Yoshio Tsuboi, Annette Hand, and Anthony H.V. Schapira<sup>4</sup>

\*National Parkinson Foundation Centre of Excellence, Kings College Hospital, London, United Kingdom

\*\*Department of Neurology, University Hospital Lewisham, London, United Kingdom

\*\*\*Kings College, Institute of Psychiatry, London, United Kingdom

通常、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者は非運動症状 (non-motor symptoms; NMS) を伴い、NMS により患者の生活の質は有意に低下する。しかし、現在のところ、NMS の進行度や治療効果を評価するための妥当性が検証された臨床的尺度はない。そこで、著者らは PD 患者の NMS に関する 30 項目の評価尺度 (Non-Motor Symptoms Scale; NMSS) を新たに開発した。NMSS は、心血管系、睡眠/疲労、気分/認知、知覚障害、注意/記憶、消化器系、尿路系、性機能、その他の 9 領域から構成される。本研究ではこの NMSS の測定特性を解析した。あらゆる病期の PD 患者 242 例のデータを欧州、米国、日本の各施設から収集した。患者の平均年齢は  $67.2 \pm 11$  歳、罹病期間は  $6.4 \pm 6$  年、男性の割合は 57.3% であった。NMSS の平均スコアは  $56.5 \pm 40.7$  (範囲: 0 ~ 243) で、NMS がないと申告した患者は 1 例のみであった。NMSS では解析に必要なデータがほぼ完全に得られ (99.2%)、総スコアには床効果も天井効果もみられなかった。NMSS の大部分の領域において、各質問項目の分類に関する scaling

assumption (「その他」を除く全領域で多特性解析の scaling success rate が 95% を上回った) と内部整合性 (Cronbach の  $\alpha$  係数の平均値: 0.61) は良好であった。因子分析では、演繹的に設定した 9 領域からなる質問票の構成が支持され (分散の 63% が 9 因子によって説明可能)、一部の患者を対象とした再テスト法による再現性の検討では、「心血管系」[級内相関係数 (intraclass correlation coefficient; ICC) = 0.45] を除くすべての領域で良好な結果 (ICC > 0.80) が得られた。NMSS の妥当性を検討したところ、運動症状の重症度および疾患の進行度に関する指標との相関性はあまり高くなかったが、別の NMS 評価尺度 (NMSQuest) や健康関連の生活の質に関する尺度 (Parkinson's Disease Questionnaire-8; PDQ-8) とは高い相関性が認められた (いずれも Spearman  $r = 0.70$ )。結論として、NMSS は、最近妥当性が確認された非運動症状の質問票とともに、病期を問わず PD 患者の NMS の発現頻度および重症度の評価に使用できる。

Movement Disorders, Vol. 22, No. 13, 2007, pp. 1901–1911

**Key Word** PD, 非運動症状, UPDRS, 質問票, 生活の質

TABLE 2. Multitrait scaling results

Domain	Number of correlations*	Success	Probable success	Failure	Success rate (%)
Cardiovascular	16	16	0	0	100
Sleep/fatigue	32	22	9	1	97
Mood	48	48	0	0	100
Perceptual problems	24	23	1	0	100
Attention/memory	24	24	0	0	100
Gastrointestinal	24	8	15	1	96
Urinary	24	23	1	0	100
Sexual Function	16	16	0	0	100
Miscellany	32	4	11	17	47

\*Discounting item-own domain correlations.

TABLE 4. Convergent validity of the Non-Motor Symptoms Scale

Variable	Spearman $r^*$
Hoehn and Yahr staging	0.33
UPDRS- section 3	0.35
UPDRS- section 4	0.49
UPDRS4-dysk & flct.	0.43
UPDRS4-other compl.	0.45
Fatigue-VAS	-0.30
CIRS-G index	0.27
HADS-anx	0.23 <sup>a</sup>
HADS-dep	0.28
FAB-total	0.31
NMSQ-total	0.70
PDQ-8	0.70

\*All,  $P < 0.0001$ , except <sup>a</sup> $P < 0.001$ .

UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Dysk & Flct, Dyskinesias and fluctuations; Other compl, Other complications; VAS, Visual analog scale; CIRS-G, Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; FAB, Frontal assessment battery; NMSQ, Non-Motor Symptoms Questionnaire; PDQ-8, Parkinson's Disease Questionnaire- 8 items.

## Abstract

# 非定型パーキンソン症候群に類似する原発性側索硬化症

## Primary Lateral Sclerosis Mimicking Atypical Parkinsonism

\*, \*\*Ibrahim M. Norlinah, MB, Kailash P. Bhatia, MD, Karen Østergaard, MD, Robin Howard, PhD, Gennarina Arabia, MD, and Niall P. Quinn, MD

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

\*\*Neurology Unit, Department of Medicine, Universiti Kebangsaan Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia

原発性側索硬化症 (primary lateral sclerosis; PLS) は上位運動ニューロン型の運動ニューロン疾患であり、わずかな運動機能低下 (motor weakness) を伴う脊髄性ないし球性の進行性痙縮を特徴とする。PLS 患者ではパーキンソン症候群に類似する臨床的特徴が稀にみられ、非定型パーキンソン症候群の 1 つとして誤診される場合がある。本稿では、レボドパ (L-ドパ) 不応性非定型パーキンソン症候群 (4 例) あるいは原発性進行性多発性硬化症 (1 例) との診断で当院に紹介され、その後、PLS に一致する特徴が認められた患者 5 例について報告する。患者の発症時の年齢は 49 ~ 67 歳であった。患者 4 例の最初の愁訴は一側肢の動作緩慢または動作のぎこちなさであり、1 例では球症状であった。反復フィンガー/フットタッピング検査では 5 例すべてで緩慢な動作が認められたが、疲労や振幅の減衰はみられなかった。反射亢進を伴う痙縮、下顎反射亢進、趾

伸筋足底反応は最終的にすべての患者で認められた。3 例では前角細胞の病変徴候が認められた。患者全例で早期の歩行障害と転倒がみられ、いずれの患者もドパミン系作動薬に反応しなかった。2 例で SPECT によりドパミントランスポーター (dopamine transporter; DaT) の密度を調べたが、結果は正常であった。他の特徴として、情動不安定 (5 例) と前頭皮質下系が関与する認知障害 (1 例) がみられた。結論として、これらの症例は PLS 患者のサブグループを形成しており、錐体路障害による動作緩慢が誤って無動と判断され、同様に痙縮が固縮として解釈される結果、非定型パーキンソン症候群と誤診される可能性がある。しかしながら、反復フィンガー/フットタッピング検査では疲労や振幅の減衰は認められず、この所見が PLS 患者と真の非定型パーキンソン症候群の患者とを鑑別する上で役立つと考えられる。

*Movement Disorders*, Vol. 22, No. 14, 2007, pp. 2057–2062

**Key Word** 原発性側索硬化症, 非定型パーキンソン症候群, 無動, 錐体外路

**TABLE 1.** *Clinical features*

Case	1	2	3	4	5
Sex/onset age (yr)	F/54	M/51	F/49	F/67	M/64
Onset site	L arm/leg	R arm/leg	Bulbar/L arm	L leg	R hand
Pseudobulbar affect	+	+	+	+	+
Spasticity	+	+	+	+	+
Hyper-reflexia	+	+	+	+	+
Weakness	+	+	+	+	+
Wasting	+	–	–	–	+
Fasciculations	+	–	–	–	+
Slow movements	+	+	+	+	+
True akinesia	–	–	–	–	–
Axial rigidity	–	–	–	+	–
Postural instability	+	+	+	+	n.k.
Freezing	+	–	–	+	–
Gait apraxia	–	–	–	+	–
Falls	+	+	+	+	+
Cognitive impairment	–	–	–	n.k.	–
Levodopa/DA response	–	–	–	n.k.	–

M, male; F, female; +, present; –, absent; n.k., not known.

**TABLE 2.** *Investigations*

Case	1	2	3	4	5
MRI Brain	N	Minor deep wm ischaemic changes	Focal hyperintensities of corticospinal tracts	Two small non-specific white matter lesions	N
MRI cervical spine	N	n.d.	Mild spondylitic changes	N	n.k.
DaT SPECT scan	n.d.	N	N	n.d.	n.d.
NCS	N	Mild axonal sensory neuropathy	N	N	N
EMG	Active and chronic partial denervation	N	N	Denervation and reinnervation	Deneveration and reinnervation
CMCT	n.d.	Prolonged latencies to arms and legs	Absent to both arms and legs	n.d.	n.d.
CSF	N	N	N	N	N

Deg, degenerative; N, normal; n.d., not done; n.k., not known; wm, white matter.

## Abstract

# 立位時のミオクローヌスと振戦：パーキンソン病患者の不安定感の原因として十分に認識されていない

Myoclonus or Tremor in Orthostatism: An Under-Recognized Cause of Unsteadiness in Parkinson's Disease

\*Smaranda Leu-Semenescu, MD, Emmanuel Roze, MD, Marie Vidailhet, MD, André-Pierre Legrand, PhD, Jean-Marc Trocello, MD, Vaérie Cochen, MD, Sophie Sangla, MD, and Emmanuelle Apartis, MD, PhD

\*Department of Neurology, Saint-Antoine Hospital, AP-HP, Paris, France

パーキンソン病 (Parkinson's Disease; PD) 患者は不安定感を訴えることが多い。この不安定感は、姿勢調節の変化、姿勢反射の消失、体幹の無動と固縮、すくみ現象および／または体位性低血圧など、様々な神経機能障害を原因として生じうる。一部の症例ではこれらの症状は依然として解明されておらず、稀に不安定感の原因として立位時の振戦が報告されている症例がある。この病態を解明するために、立位時の振戦による原因不明の不安定感がみられる PD 患者で、著者らの施設で 6 年間診療している連続症例 11 例について検討した。すべての患者を対象に、表面筋電図ポリグラフ記録を用いて詳細な臨床的・電気生理学的検査を行った。患者 4 例

では速い (13 ~ 18 Hz) 立位時振戦がみられ、1 例では中等度 (8 ~ 9 Hz) の立位時振戦が、3 例では遅い (4 ~ 6 Hz) 立位時振戦がみられた。残りの 3 例では立位時のミオクローヌスを認めたが、この症状がこれまで PD 患者で報告されたことはない。速い振戦を伴う患者はクロナゼパム投与により改善した。遅い振戦およびミオクローヌスを伴う患者はレボドパ (L-ドパ) 投与により改善し、クロナゼパム追加投与によってさらなる改善をみた例もあった。本研究の観察結果から、PD 患者における原因不明の不安定感を診断・治療する上で、神経生理学的検査が有用であることが示された。

*Movement Disorders*, Vol. 22, No. 14, 2007, pp. 2063–2069

**Key Word** 不安定感, 立位時振戦, ミオクローヌス, パーキンソン病, 神経生理学



TABLE 1. Clinical data and drugs OT response

	Patient: age*/gender	Duration of PD (yr)/ Daily dopa dose equivalent*	Age at OT onset (yr)	PD before unsteadiness; laps (yr)	Unsteadiness*	Feeling of tremor-shaking*	Tremor-jerks/ legs stiffness, at physical examination*	Unsteadiness improvement when walking*	UPDRS (on) total score/axial score*	OT clonazepam response/ dose**	OT L-Dopa/DA agonists response**
Fast OT	1: 72/F	5/600	72	yes, 4	3	yes	yes/yes	no	11/4	2/0.4	0
	2: 77/F	6/300	76	yes, 5	3	no	yes/yes	yes	7/4	2/0.4	0
	3: 79/M	10/600	78	yes, 9	2	no	yes/yes	yes	7/3	2/0.4	0
	4: 75/F	5/400	74	yes, 4	3	no	no/yes	yes	11/4	na/0.4	0
	<i>m: 75.7</i>		<i>m: 75</i>						<i>m: 9/3.76</i>		
Intermediate OT	5: 76/F	9/450	68	yes, 8	2	no	yes/no	yes	11/2	1/0.7	0
	6: 85/F	0.5/300	85	no, 0	2	no	yes/yes	no	7/0	1/0.3	2
	7: 57/F	0.5/300	57	no, 0	2	no	yes/no	no (falls)	14/1	1/1	1
	8: 54/F	6/600	48	no, 0	3	no	yes/no	na	6/1	2/0.5	1
	<i>m: 65.2</i>		<i>m: 63.3</i>						<i>m: 9/0.66</i>		
Orthostatic myoclonus	9: 75/M	8/600	75	no, 0	3	no	yes/yes	yes	9/1	2/0.5	1
	10: 67/M	3/300	67	no, 0	2	no	no/no	no	1/1	1/0.4	1
	11: 33/M	5/0	28	no, 0	3	yes	no/yes	yes	8/1	2/0.6	na
		<i>m: 57.6</i>		<i>m: 56.6</i>						<i>m: 6/1</i>	

Drugs response: 0, none; 1, mild; 2, marked; 3, total improvement.

Unsteadiness: 1, mild; 2, moderate; 3, severe.

\*At the time of electrophysiological examination.

\*\*Clinical evaluation.

na, data not available; *m*, mean value.

TABLE 2. Electrophysiological parameters of tremor and myoclonus

	OT and OM characteristics						Rest tremor characteristics			
	Patient	Frequency (Hz)	Regularity	Bursts length (ms)	Symmetry	r/l bursts synchrony	R/L Coherence	Location**	Frequency (Hz)	Bursts length (ms)
Fast OT	1	18.0	+++	25	+	++	na	no	–	–
	2	16.0	+++	30	+	++	0.99/16 Hz	LLl	5.5	110
	3	13.5	++	40	+	++	0.95/13.5 + Hz	no	–	–
	4	17.0	++	35	+	++	0.8/17 Hz	no	–	–
Intermediate OT	5	7.5–9.0	+	80–100	+	–	na	UL r & l	6.8	100
Slow OT	6	5.0	+	110–120	+	+	na	UL l	6	80
	7	5.0–6.0	++	80–100	r only	ne	ne	UL l	na	na
	8	4.3–5.0	+	90–120	+	R/L alternance	0.59/4.8 Hz	UL l	na	na
Orthostatic myoclonus	9	9.0–11.5*	+/-	30–70	+	–	no	UL r	na	na
	10	10.0*	+/-	55–60	+	+/-	na	no	–	–
	11	11–15*	+/-	30–60	+	–	no	no	–	–

Frequency: \* when rhythmic epochs.

Regularity (evaluation on visual inspection): +/-: possible but inconstant; +, almost constant; ++, permanent; +++ permanent and hyper rhythmic.

na: non available, ne: non-evaluable due to unilateral tremor

r, right; l, left

UL, upper limb; LL, lower limb

Location \*\*: rest tremor location on clinical examination during the following of the disease and/or at the time of electrophysiological examination.

## Abstract

# パーキンソン症候群患者の側方屈曲を伴う体幹ジストニアに対するボツリヌス毒素治療

## Botulinum Toxin Treatment of Lateral Axial Dystonia in Parkinsonism

\*,\*\*Laura Bonanni, MD, PhD, Astrid Thomas, MD, PhD, Sara Varanese, MD, Vincenzo Scorrano, MD, and Marco Onofri, MD

\*Neurophysiopathology, University G. D'Annunzio of Chieti-Pescara, Italy

\*\*G. D'Annunzio Foundation, Aging Research Center, CE.S.I., University G.D'Annunzio of Chieti, Pescara, Italy

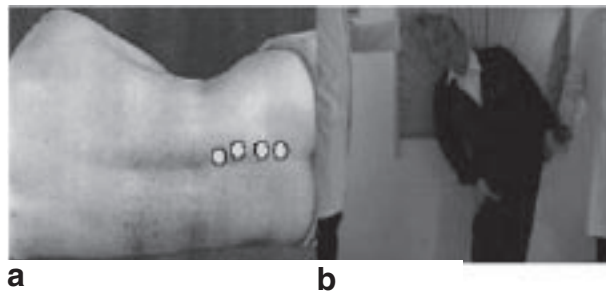
側方屈曲を伴う体幹ジストニア (lateral axial dystonia; LAD) は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者において以前から報告されているが、他の神経疾患の LAD に比べると治療法に関する見解は一致していない。PD 患者の LAD に対するボツリヌス毒素 (botulinum toxin; BTX) の有効性を検討するため、BTX とプラセボを用いた盲検クロスオーバー試験を実施した。内服治療が奏効しなかった LAD 患者 9 例を無作為に 2 群に割り付け、まず 4 例に BTX、5 例にプラセボを投与した。最初の投与から 3 カ月後に各群の投与薬剤を入れ替えて BTX またはプラセボを投与した。ベースライン時、BTX 注射後 2 週、4 週、3 カ月の追

跡調査時点において、Trunk Dystonia Disability Scale (TDDS)、Visual Analogue Scale (VAS)、角度計による側方屈曲の測定により各患者を評価した。各患者の受診時にはビデオ撮影した。プラセボ群の患者では投与による効果は得られなかった。BTX 治療は 6 例で有効であった。自覚症状が改善したと報告した 1 例では、VAS スコアの改善と TDDS スコアの軽度改善が認められたが、屈曲度は改善していなかった。2 例ではいかなる改善も報告されなかった。4 例は、本クロスオーバー試験終了後も 2 年間 BTX 治療を継続することを選択した。本試験の結果、BTX はパーキンソン症候群患者の LAD の治療法となりうることを示された。

*Movement Disorders*, Vol. 22, No. 14, 2007, pp. 2097–2103

### Key Word

側方屈曲を伴う体幹ジストニア, パーキンソン症候群, ボツリヌス毒素, パーキンソン病



**FIG. 2.** Points of injection in the paraspinal muscles. Patient 7 at the goniometer (baseline).



ドパミン作動性パーキンソン病治療剤



**ビ・シフロール<sup>®</sup>錠** 0.125mg  
0.5mg

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

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品<sup>注)</sup>

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

薬価基準収載

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

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハム株式会社

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

資料請求先: メディカルアフェアーズ部 DIセンターグループ

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

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

 **Boehringer  
Ingelheim**



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社