



Movement Disorders

INCLUDED IN THIS ISSUE

Full Articles

パーキンソン病における泌尿生殖器障害

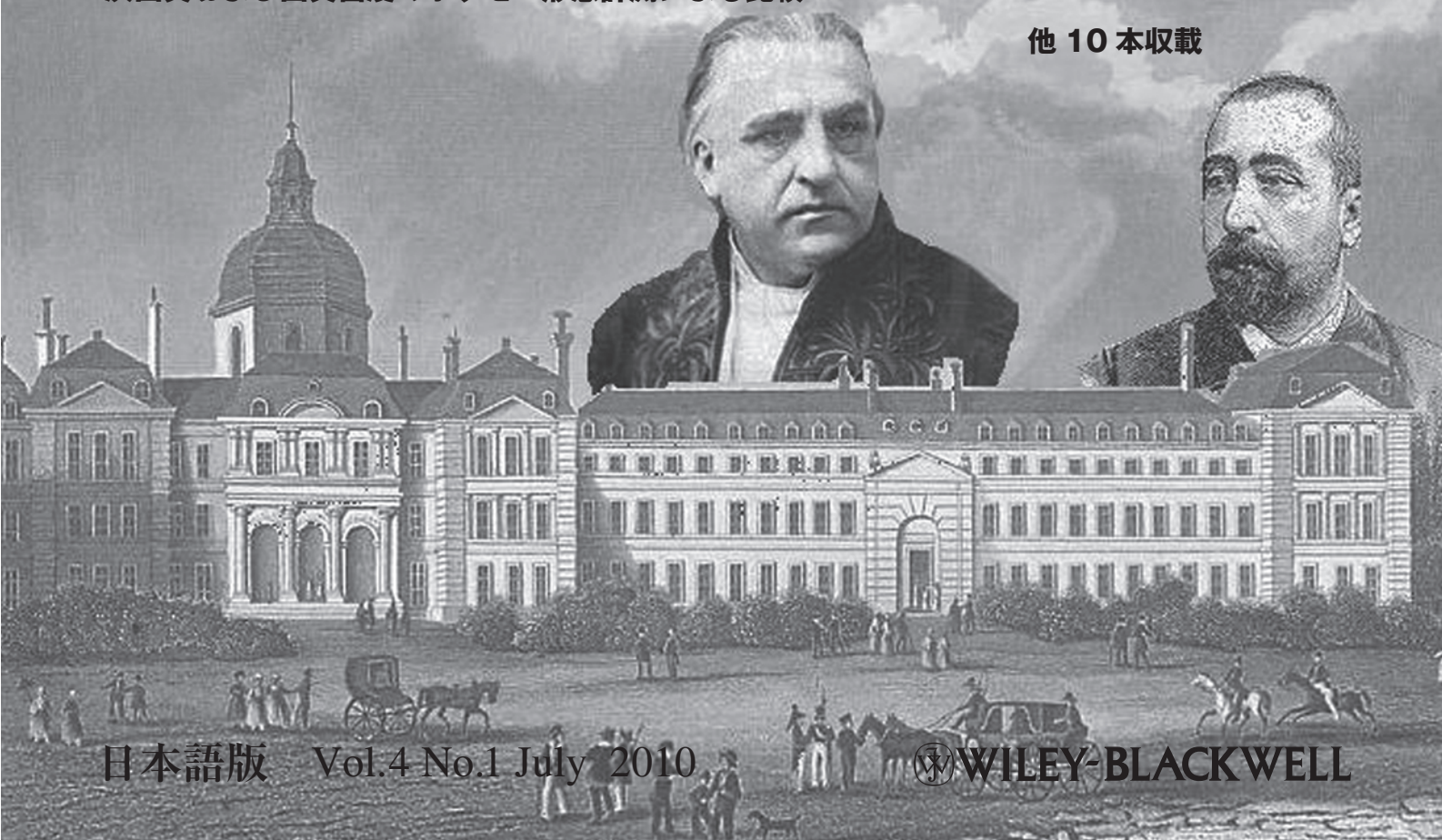
4週間の体幹リハビリテーション療法はパーキンソン病患者の体幹側屈を改善する

Abstracts

認知症を伴うパーキンソン病および Lewy 小体型認知症の患者における

灰白質および白質密度のボクセル形態計測による比較

他 10 本収録



Movement Disorders



Official Journal of the Movement Disorder Society

EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

E-mail: MovementDisordersJournal_West@rush.edu

BASIC SCIENCE REVIEWS
SUB-SPECIALTY EDITOR

Etienne Hirsch
Paris, France

HISTORICAL REVIEWS
SUB-SPECIALTY EDITOR

Andrew J. Lees
London, United Kingdom

CLINICAL REVIEWS
SUB-SPECIALTY EDITOR

David Burn
Newcastle upon Tyne, United Kingdom

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Richard P. Allen
Arnold, Maryland, USA

Angelo Antonini
Monza, Italy

Alim L. Benabid
Grenoble, France

Catherine Bergeron
Toronto, Ontario, Canada

Kailash Bhatia
London, United Kingdom

Bastiaan Bloem
Nijmegen, The Netherlands

Vincenzo Bonifati
Rotterdam, The Netherlands

Helen M. Bronte-Stewart
Stanford, California, USA

Marie-Françoise Chesselet
Los Angeles, California, USA

Carlo Colosimo
Rome, Italy

Nico Diederich
Luxembourg City, Luxembourg

Richard C. Dodel
Bonn, Germany

Bruno Dubois
Paris, France

Murat Emre
Istanbul, Turkey

Hubert Henry Fernandez
Gainesville, Florida, USA

Victor Fung
Westmead, Australia

Oscar Gershanik
Buenos Aires, Argentina

Nir Giladi
Tel Aviv, Israel

John Timothy Greenamyre
Atlanta, Georgia, USA

Donald Grosset
Glasgow, United Kingdom

Regina Katzenschlager
Vienna, Austria

Christine Klein
Luebeck, Germany

Jeffrey H. Kordower
Chicago, Illinois, USA

Patricia Limousin-Dowsey
London, United Kingdom

Hiroshi Matsuda
Saitama, Japan

Joel S. Perlmutter
St. Louis, Missouri, USA

Stephen G. Reich
Baltimore, Maryland, USA

Ludger Schoels
Tuebingen, Germany

Anette Schrag
London, United Kingdom

Harvey S. Singer
Baltimore, Maryland, USA

Glenn T. Stebbins
Chicago, Illinois, USA

Barbara C. Tilley
Charleston, South Carolina, USA

Yoshikazu Ugawa
Tokyo, Japan

Francesc Valldeoriola
Barcelona, Spain

Valerie Voon
Bethesda, Maryland, USA

Thomas T. Warner
London, United Kingdom

 **WILEY-BLACKWELL**

Published by Blackwell Publishing KK

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

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

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

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

Japanese edition 2010

ISSN 1881-901X

© 2010 Blackwell Publishing KK

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

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

Internet site: <http://www.wiley.com/wiley-blackwell>

e-mail: ProductionJapan@wiley.com

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

Wiley-Blackwell

Corporate Sales Associate Director: 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.4 No.1 July2010

監修： 水野 美邦 順天堂大学医学部附属
順天堂越谷病院院長

編集委員： 宇川 義一 福島県立医科大学医学部
(五十音順) 神経内科学講座教授

梶 龍児 徳島大学医学部神経内科教授

近藤 智善 公立大学法人和歌山県立医科大学
神経内科教授

高橋 良輔 京都大学医学研究科臨床神経学教授

野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科

病態治療内科教授

服部 信孝 順天堂大学医学部脳神経内科教授

山本 光利 香川県立中央病院神経内科主任部長

Full Articles

パーキンソン病における泌尿生殖器障害 ————— 2

4週間の体幹リハビリテーション療法はパーキンソン病患者の体幹側屈を改善する ————— 13

Abstracts

認知症を伴うパーキンソン病およびLewy小体型認知症の
患者における灰白質および白質密度の
ボクセル形態計測による比較 ————— 20

パーキンソン病患者における抑うつと大うつ病性障害 — 22

新規発症・未投薬パーキンソン病患者における
認知機能-黒質線条体の連関：[²³I]FP-CIT SPECT
による研究 ————— 24

血管性パーキンソニズムとパーキンソン病の鑑別：
系統的レビュー ————— 26

進行性非流暢性失語症として発症する進行性核上性
麻痺症候群：神経心理学的および神経画像的解析 ————— 28

Glut-1欠損症の運動障害スペクトラム ————— 30

深部脳刺激療法を受けたDYT1ジストニア患者の
長期追跡調査：非盲検試験 ————— 32

パーキンソン病における筋痛とCO₂レーザー誘発電位で
評価した侵害受容のプロセッシング ————— 34

本態性振戦に対する長期の深部脳刺激：
12年間の臨床病理学的追跡調査 ————— 36

進行性核上性麻痺-パーキンソニズム (PSP-P) の
臨床診断精度を改善する特徴は何か ————— 38

パーキンソン病およびLewy小体型認知症における
幻視と視覚情報処理障害 ————— 40

パーキンソン病における泌尿生殖器障害

Genitourinary Dysfunction in Parkinson's Disease

***Ryuji Sakakibara, MD, PhD, Tomoyuki Uchiyama, MD, PhD, Tomonori Yamanishi, MD, and Masahiko Kishi

*Neurology Division, Department of Internal Medicine, Sakura Medical Center, Toho University, Shimoshizu, Sakura, Japan

**Department of Neurology, Chiba University, Chiba, Japan

膀胱機能障害（尿意切迫 / 頻尿）と性機能障害（勃起障害）は、パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）患者によくみられる非運動障害である。運動障害とは対照的に、泌尿生殖器系の自律神経障害はレボドパ（L-ドパ）治療に無反応であることが多い。膀胱機能障害（過活動性の症状）を生じる脳の病態には、正常状態では排尿反射を抑制するドパミン - 大脳基底核回路の異常が関与する。これに対して、PDの性機能障害（性欲減退と勃起不全）の主な原因は視床下部障害であり、正常状態

では性欲と勃起を促進するドパミン - オキシトシン経路の異常が関与する。PDの泌尿生殖器障害の病態生理は、多系統萎縮症の場合とは異なるため、両者の鑑別診断に役立つ可能性がある。PDの膀胱機能障害の治療には抗コリン薬が用いられるが、認知機能が低下した高齢患者に使用する際は特に注意する必要がある。PDの性機能障害の治療にはホスホジエステラーゼ阻害薬が用いられる。これらの治療は、患者の生活の質を最大限に高める上で有用である可能性がある。

Movement Disorders Vol. 25, No. 1, 2010, pp. 2–12

Key Word パーキンソン病, 膀胱機能障害, 性機能障害, 自律神経系, ドパミン

パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）は、黒質のドパミン作動性ニューロンの変性を伴う運動障害を主な症状とする。PD患者では運動障害に加え、非運動障害もよく認められる。PDの非運動関連の障害には、神経精神障害、睡眠障害、感覚症状、自律神経障害などがある¹。泌尿生殖器障害は、最もよくみられる自律神経障害の1つである^{2,3}。泌尿生殖器障害が⁴、生活の質、早期の施設入所、医療経済に重要な影響を及ぼすことが複数の研究で示されている^{4,5}。運動障害とは異なり、泌尿生殖器障害はしばしばレボドパ（L-ドパ）に無反応である点に注意することはきわめて重要で、これは泌尿生殖器障害が複雑な病理学的機序を介して生じることを示唆している⁶。このような理由から、患者の生活の質を最大限に高めるには付加療法が必要である。本論文ではPDにおける泌尿生殖器障害、特に膀胱および生殖器の神経性調節、症状、客観的評価、治療について概説する。

PDにおける膀胱機能障害

排尿の神経性調節

正常排尿および排尿筋過活動

下部尿路（lower urinary tract; LUT）は、膀胱と尿道という2つの主要構成要素からなる。膀胱には、ムスカリン性M_{2,3}受容体およびアドレナリン作動性β₃受容体が多く存在するとともに、コリン作動性（副交感神経性）およびノルアドレナリン作動性（交感神経性）線維も分布しており、これらはそれぞれ膀胱を収縮・弛緩させる⁷。尿道には、アドレナリン作動性α_{1A/D}受容体とニコチン性受容体が多数存在し、ノルアドレナリン作動性（交感神経性；収縮）ならびにコリン作動性（体性；収縮）線維が分布している（Figure 1）。LUTは、尿の貯留と排出という2つの正反対の役割を果たしているが、両機能の遂行には、神経系のほぼ全体を含む正常な脳脊髄軸が必要である⁸。この点は、ヒトの起立性低血圧が延髄の循

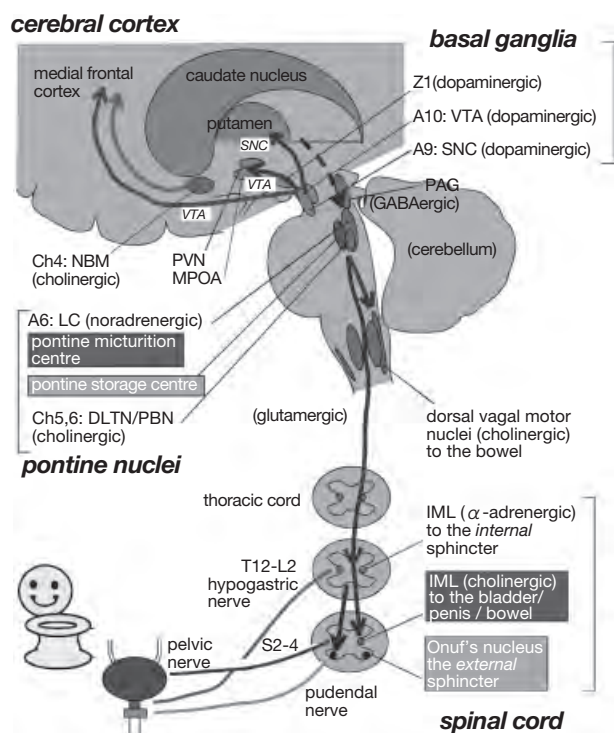


Figure 1 排尿に関連する神経回路。PAG = 水道周囲灰白質, LC = 青斑, NBM = マイネルト基底核, PVN = 室傍核, MPOA = 内側視索前野, A = アドレナリン作動性/ノルアドレナリン作動性, ZI = 不確帯, VTA = 腹側被蓋野, SNc = 黒質緻密部, DLTN = 背外側被蓋核, PBN = 傍小脳脚核, IML = 中間外側細胞柱, GABA = γ アミノ酪酸, T = 胸髄, L = 腰髄, S = 仙髄。本文参照。

環中枢より下位の病変を原因とすることは対照的である⁹。

正常な蓄尿は仙髄自律神経反射に依存する^{7,10}。蓄尿反射は、脳、特に橋の蓄尿中枢により緊張性に促進されると考えられている^{11,12}。橋の蓄尿中枢は、同じく橋にある排尿中枢 (pontine micturition center; PMC) の腹外側に存在する。蓄尿機能は橋の蓄尿中枢のほか、視床下部、小脳、大脳基底核、前頭皮質によっても促進される。機能的神経画像を用いた研究では、ヒトの蓄尿時にこれらの部位が活性化することが確認されている¹³。

一方、正常な排尿は脊髄-延髄-脊髄自律神経反射に依存し⁷、特に中脳水道周囲灰白質 (periaqueductal gray matter; PAG)¹⁴⁻¹⁷ と PMC^{7,11} が関与する。PAG は排尿調節の中核と考えられ、より高位の構造部位から幅広い入力を受けている。PMC は青斑の内部あるいは近傍に局在する¹⁸⁻²⁰。PMC はグルタミン酸により仙髄膀胱節前核を活性化し²¹、 γ アミノ酪酸 (γ -amino-butyric acid; GABA) とグリシンにより仙髄尿道運動核 (Onuf 核) を抑制すると考えられる²²。排尿機能は、例えば視床下部や前頭前

皮質のような高位脳構造により開始・促進され、これらの部位は蓄尿促進領域と重複すると考えられる^{13,23}。

膀胱 (排尿筋) 過活動 (detrusor overactivity; DO) は、尿意切迫 / 頻尿と失禁の主要原因である²⁴。脳幹よりも上位の病変の場合、排尿反射弓は無傷であり、DO は排尿反射の亢進によるものと考えられる^{24,25}。このことは、実験的脳卒中後の DO の出現には PMC の mRNA 合成が必要であるという知見と矛盾しない²⁶。排尿反射の亢進は、単に脳の抑制低下で生じると言えるほど単純なものではなく、グルタミン酸作動性および D_2 ドパミン作動性の機序によりさらに促進される可能性がある²⁷。

大脳基底核回路とドパミン

大脳基底核は最終的には排尿に対して抑制的に作用すると考えられる (Figure 2)^{7,28,29}。膀胱充満時に機能的神経画像検査を行うと、正常ボランティアでは淡蒼球の活性化³⁰が認められ、PD 患者では被殻の活性化³¹が認められる。一方、ドパミントランスポーターイメージングでは、排尿障害のある PD 患者のほうが排尿障害のない PD 患者よりもドパミントランスポーター密度が低下している^{32,33}。DO は実験的パーキンソンニズムでも再現可能である^{29,34}。黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta; SNc) を電気刺激すると排尿反射が抑制され^{35,36}、実験動物の蓄尿期では原位置 (*in situ*) で線条体ドパミン濃度の有意な上昇が認められている³⁷。

排尿反射は、ドパミン (D_1 では抑制的, D_2 では促進的) ならびに GABA (抑制的) の影響を受ける^{7,28}。SNc のニューロン発火と線条体のドパミン放出は、ともにドパミン D_1 -GABA 作動性の“直接経路 (direct pathway)” (Figure 2) を活性化すると考えられる。この経路は、大脳基底核の出力核を阻害するだけでなく、排尿回路の GABA 作動性側副経路を介して排尿反射を抑制する可能性がある³⁷⁻³⁹。ドパミンを脳室内に投与すると排尿反射は抑制され³⁵、視床下核 (subthalamic nucleus; STN) に高周波刺激を与えると実験動物の膀胱機能は抑制される^{39,40}。PD 患者ではこの経路の障害が DO につながり、尿意切迫 / 頻尿が引き起こされると考えられる。

黒質線条体線維に加えて、腹側被蓋野-中脳辺縁系ドパミン作動性線維も排尿調節に関与すると考えられる (Figure 1)。動物では腹側被蓋野病変は SNc 病変よりも高度の膀胱過活動を引き起こす⁴¹。腹側被蓋野を刺激すると排尿反射の促進と終止の両方が誘発される^{36,42}。し

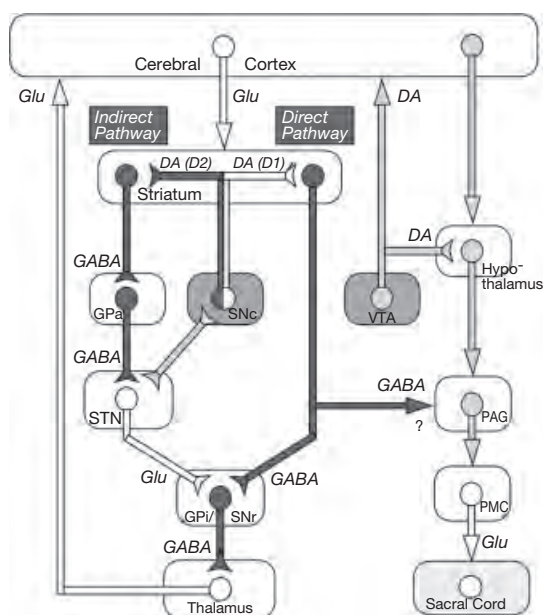


Figure 2 大脳基底核回路 (左側) および排尿回路 (右側) の考えられる関連性 (Sakakibara ら, 2003³⁹ を改変)。DA = ドパミン, GABA = γ アミノ酢酸, SNc = 黒質緻密部, GPi = 淡蒼球内節, SNr = 黒質網様部, STN = 視床下核, GPe = 淡蒼球外節, VTA = 腹側被蓋野, PMC = 橋排尿中枢, Glu = グルタミン酸。黒線 = 抑制性ニューロン, 白線 = 興奮性ニューロン, 灰色線 = 性質が未確定のニューロン。本文参照。

たがって、PD 患者の DO には、PD に伴う腹側被蓋野-中脳辺縁系ニューロンの変性が少なくとも一因として関与している可能性がある。

PD における膀胱機能障害

下部尿路症状

PD 患者における LUT 症状 (LUT symptom; LUTS) の有症率は 38 ~ 71% と報告されている⁴³⁻⁴⁸。ただし、PD がどの程度 LUTS に寄与しているかを評価するのは困難とされてきた。それは、PD 患者に限らず、60 歳を超えた男性であれば良性前立腺肥大症による閉塞症状として尿路症状を呈するからである。女性では腹圧性尿失禁を呈することがある。同様に、65 歳を超えると男性でも女性でも潜在的な脳虚血を一因とする「特発性 DO」¹⁰ が生じうる⁴⁹。上記研究データの大部分は、症状を訴えて泌尿器科、婦人科、内科クリニックを受診した患者から収集されている。また、これらの研究のなかには、多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA)⁵⁰ という診断名が認知される以前に発表されたものも含まれている。

現行の基準で診断された PD 患者を対象とする近年の

研究において^{5,51-53}、LUTS の有症率は、妥当性検証済みの質問票を用いた場合には 27 ~ 63.9%⁵¹⁻⁵³ で、尿失禁カテゴリーを含む妥当性未検証の質問票を用いた場合には男性 53%、女性 63% であった⁵。これらの有症率は、いずれも健常 (非 PD) 対照群の有症率よりも有意に高かった。患者の大部分は、運動障害の発現後に膀胱機能障害を発症していた。PD 患者の尿失禁はしばしば便失禁とともに生じたが⁵、膀胱機能障害と性機能障害との間に有意な関連性は認められなかった⁵。また、膀胱機能障害は PD 患者の生活の質に多大な悪影響を及ぼす⁵。Araki と Kuno は、PD 患者の膀胱機能障害と神経学的障害 (neurological disability) との間に相関性のあることを示した⁵¹。このような相関は、PD 患者の膀胱機能障害と神経学的障害 (neurological disability) との間、膀胱機能障害と病期との間にも認められており⁵、この相関はドパミン作動系の変性と LUTS との関連性を示唆している。ただし、Campos-Sousa らはこのような相関性を見出していない⁵³。健常 (非 PD) 集団の場合と同様に、LUTS の有症率は比較的 low 年齢の PD 群よりも高齢の PD 群で高かった⁵。LUTS の症状別では、蓄尿症状が最も多くみられる。蓄尿症状のうち、夜間頻尿 (夜間の排尿回数の増加) は PD 患者で最も報告頻度の高い症状である (> 60%)^{5,51-53}。尿意切迫 (33 ~ 54%) と日中頻尿 (16 ~ 36%) の愁訴も多い。尿失禁は、PD の男性患者では 26%、女性患者では 28% に認められている⁵。

蓄尿症状ほど一般的ではないが⁵、PD 患者では排尿症状も認められる。Sakakibara らの研究によると、対照群と比較して PD 患者で頻度が有意に高かったのは、排尿開始の遅延 (男性のみ、44%)、排尿遅延 / 尿勢低下 (男性のみ、70%)、腹圧排尿 (女性のみ、28%) であった⁵。Araki らは、排尿症状と病期の相関性に言及している⁵⁴。しかし、PD 患者の場合、排尿症状があっても残尿量は少ない⁵。したがって、PD における膀胱機能障害の特徴は過活動膀胱 (尿意切迫 / 頻尿症候群) にあると言うのが適当であろう。

ビデオウロダイナミクス、排尿筋圧 - 尿流量測定、括約筋筋電図

膀胱 (排尿筋) 過活動

PD 患者の蓄尿期のウロダイナミクス異常には、45 ~ 93%^{43,44,54-58} の患者にみられる不随意かつ一過性の排尿筋収縮¹⁰ である DO を伴う膀胱容量の減少と、33%⁵³ の患

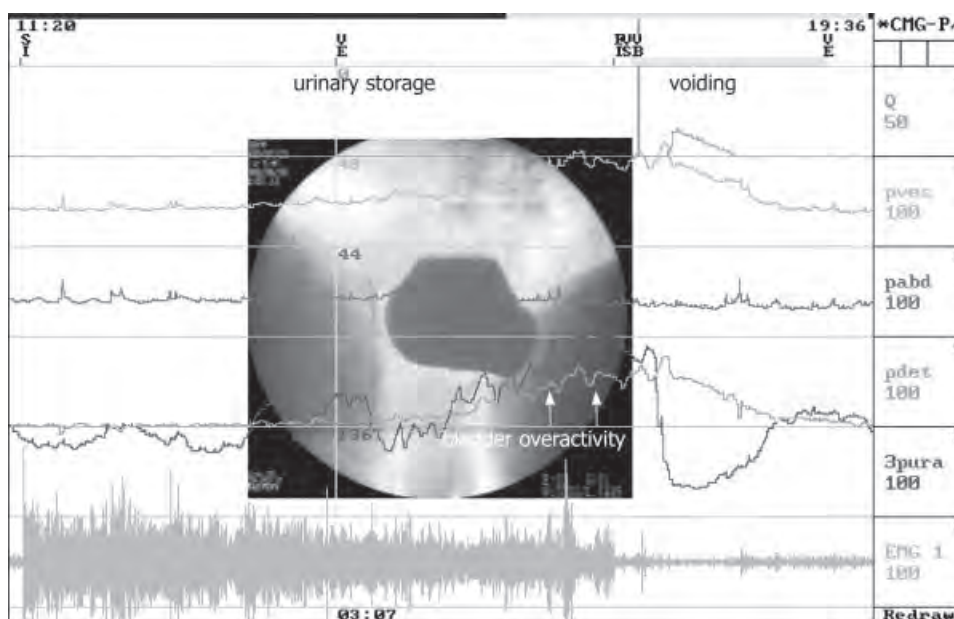


Figure 3 ウロダイナミクスによる排尿筋（膀胱）過活動

者にみられる通常 DO を伴う括約筋電図活動の不随意的低下である無抑制性外括約筋弛緩がある (Figure 3)。これらの所見は、仙髄よりも上位 (suprasacral type) の副交感神経および体性神経障害を示している。このように、DO は PD における過活動膀胱の主要寄与因子である可能性があり、男女ともに等しく認められる。DO と病期との間には相関性がある⁵⁵。これらのウロダイナミクス異常は、PD の黒質-線条体および腹側被蓋野-中脳辺縁系病変と関連すると考えられる。

軽度の排尿筋活動低下および括約筋閉塞

PD 患者における排尿期の排尿筋圧-尿流量測定^{10,59,60}では、排尿中の排尿筋活動低下が認められている (男性の 40%、女性の 66%)⁵⁶。排尿筋活動低下と病期との間には相関性がある⁵⁵。PD 患者の一部は蓄尿時に DO を示すが、排尿時の排尿筋活動は弱い。最近では、このような症状の組み合わせは PD 患者の 18% に生じると推定されている⁶¹。蓄尿時に DO を示すものの排尿時の排尿筋活動が弱いのは、単一因子ではなく多重因子に起因するためと考えられる。PD 患者にみられる蓄尿時の DO および排尿時の排尿筋活動低下という現象を説明する一つの機序として、本疾患では、膀胱に対して抑制的に働く脳領域だけでなく、促進的に働く脳領域 (PMC など) も侵されていることが考えられるであろう。以前の研究には、PD における排尿筋-外括約筋協調不全または偽性共同運

動障害に関する記述があり、四肢の寡動から類推して、これらの所見を PD によるものとしている⁶²。しかし、我々の PD 患者では、排尿筋-外括約筋協調不全はまれであった⁵⁶。一方、PD における排尿筋圧-尿流量測定では、PD 患者の半数が軽度の尿道閉塞を示した⁵⁶。PD 患者では安静時尿道内圧が高いとの報告があるが、これはおそらく α_{1AD} アドレナリン作動性受容体を介して内括約筋と接触する可能性のある薬剤、すなわち L-ドパおよびノルアドレナリンなどの L-ドパ代謝物が原因であろう。PD では、排尿症状があるにもかかわらず平均排尿後残尿量は 18 mL で、残尿量が 100 mL を超える患者はいない⁵⁶。

膀胱機能障害によるパーキンソニズムの鑑別診断

DO は疾患特異的ではなく、他のタイプの変性パーキンソニズム、脳血管性パーキンソニズムでもよくみられる。PD と MSA の鑑別診断に関しては、MSA では大量の残尿、膀胱頸部の開大、括約筋運動単位電位の神経原性変化がいずれも一般的であるが^{56,63}、臨床上典型的な PD ではこれらの所見がまれなことから、PD では腰仙部の節前ニューロンと仙髄の括約筋運動ニューロンが比較的保たれていることが示唆される。ただし、最近のエビデンスによれば、認知症を伴う PD や Lewy 小体型認知症⁶⁴では大量の残尿と括約筋運動単位電位の神経原性変化を呈する場合があります⁶⁵、この場合は MSA の所見と類似することが示唆されている。

PDにおける膀胱機能障害の治療

ドパミン作動薬

L-ドパやその他の抗パーキンソン病治療薬は、PD患者の膀胱機能に影響を及ぼす可能性がある。ArandaとCramer⁶⁶は、2例の新規発症PD患者に3～8 mgのアポモルヒネを注射して蓄尿機能に及ぼす影響を検討し、膀胱容量が増大することを見出した。患者のうち、1例ではL-ドパ経口投与により膀胱容量が増大した。我々は、新規発症PD患者とL-ドパ投与PD患者で膀胱機能障害の発症頻度を比較した。その結果、既に治療を開始した群よりも未治療群のほうがLUTSの頻度が低かった⁵⁹。別の研究では、新規発症PDにおいて、L-ドパ投与3ヵ月後の蓄尿時ウロダイナミクスパラメータにわずかな改善が認められている⁶⁷。

一方、非新規発症患者の場合、排尿に対するドパミン作動薬の影響に関する研究結果は相反している。過活動膀胱について、いくつかの報告はドパミン作動薬の蓄尿促進作用を示している⁵。これに対し、Kunoらはプロモクリプチン(D₂選択的アゴニスト)からベルゴリド(D₁/D₂アゴニスト)への薬剤変更により夜間頻尿が軽減することを示し⁶⁸、YamamotoはベルゴリドでDOが改善することを報告した⁶⁹。Bensonら⁷⁰は長期罹患PD患者2例にL-ドパ2,000 mgを投与し、2例とも膀胱容量が増加した。L-ドパ中止後、1例では膀胱容量はさらに増大したが、もう1例では減少した。他の報告ではドパミン作動薬の排尿促進効果が示されている⁷¹。Fitzmauriceら⁷²は、on-off現象を伴う進行期PDでは、L-ドパでDOが悪化する患者もいれば軽減する患者もいたことを報告している。Wingeら⁷³は、PDにおけるドパミン作動薬投与の排尿に対する影響は予測不能であると述べている。最近の研究によると、早期PD⁷⁴およびon-off現象を伴う進行期PD⁶では、L-ドパ単回用量により充満期のDOが悪化することが示されている。このような不一致の正確な理由は依然として不明である。

非新規発症PD患者には、複雑な膀胱反応の基礎をなすいくつかの因子がある。動物試験では、外部から(静脈内/腹腔内)投与したL-ドパがラットの排尿反射を促進することが知られているが⁷⁵、脳、脊髄および末梢にも作用している可能性がある。後シナプスドパミンD₁(興奮性)、D₂(抑制性)受容体はドパミンにミリモル単位の親和性を示すのに対し、樹状突起D₂(抑制性)自己受容

体はドパミンにピコモル単位の親和性を示す⁷⁶。したがって、外部からL-ドパを投与した場合、まず樹状突起D₂自己受容体が刺激され、その結果、黒質線条体ドパミン作動性ニューロン(nigrostriatal dopaminergic neuron; NSDN)が抑制され、排尿反射が促進される可能性がある。L-ドパ長期投与PD症例はドパミン受容体がダウンレギュレーションされており、潜在的な感受性亢進が生じうる⁷⁷。A11ドパミン作動性細胞群は背側後部視床下部に存在するが³、MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)誘発パーキンソニズムを有するマーマセットではその障害が認められる⁷⁸。この細胞群は、脊髄ドパミンの唯一の産生源として主に後外側束を下行し、後角浅層部ならびに仙髄の節前ニューロンと接続する⁷⁹。膀胱過活動には脊髄のD₂受容体の活性化が関与している可能性もある⁸⁰。末梢ドパミンD₁、D₂受容体は膀胱にも存在するが⁸¹、その正確な役割は明らかにされていない。

抗コリン薬

抗コリン薬⁸²は、過活動膀胱の第一選択薬として広く使用されている。ただし、抗コリン薬の使用に際しては、治療の有益性と潜在的有害作用のバランスをとることが重要である。薬剤の用量を増やすと残尿が発生する可能性がある⁷⁵。副作用としては口渇と便秘がよくみられる⁸³。抗コリン薬による認知関連有害事象は、高齢者では特に問題となる。例えば、(PDに対する)トリヘキシフェンジルや、(過活動膀胱に対する)オキシブチニンでは、中枢性副作用が認められている^{84,85}。薬剤の中枢性作用に対する寄与因子としては、受容体サブタイプ選択性と血液脳関門(blood-brain barrier; BBB)通過性が挙げられよう⁸⁶。大脳皮質にはムスカリン性M₁受容体が多く存在する。多くの抗コリン薬が受容体非選択性であるのに対して、darifenacinは選択的M₃アゴニスト活性を有し、中枢性M₁受容体を遮断する傾向が低い。BBB通過に關与する諸因子のうち、拡散は、小さい分子サイズ(<450～500 kDa)、中性または小さい極性表面積(<90 Å)、親油性または油に対する水の分配係数が小さいこと(log P < 3)により促進される⁸⁷。抗コリン薬の大部分は中性であるが³、trospiumはイオン性でありBBBを通過しにくい。特に幻覚や認知機能低下(認知症を伴うPD/Lewy小体型認知症)を伴う高齢患者では^{64,65}、抗コリン薬は細心の注意を払って使用すべきである。

他の治療

第一選択薬が無効または禁忌の場合、第二選択薬を考慮する。中枢性5-ヒドロキシトリプタミン(5-hydroxytryptamine; 5-HT またはセロトニン) 作動性ニューロンのLUTに対する主作用は、蓄尿の促進である⁸⁸。PDでは縫線核における神経細胞喪失が示されている⁸⁹。したがって、duloxetine やミルナシプラン⁹⁰のようなセロトニン作動薬(いずれもセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)は、PDにおける過活動膀胱治療の1つの選択肢となるが⁸⁷、膀胱に対するセロトニン作動薬の臨床的有効性についてはさらなる解明が必要である。これらの薬剤を処方する際は、消化管(gastrointestinal; GI)への作用や鎮静作用についても考慮すべきである。

夜間多尿(夜間尿量>1日尿量の33%)は、高齢者の夜間頻尿の要因の1つであり、過活動膀胱との鑑別を要する。PDの疾患経過中に、日中と夜間の不均衡な尿産生が観察されることがある。実験的パーキンソニズムでは、アルギニン-バソプレシンの概日リズムの消失が報告されている⁹¹。アルギニン-バソプレシンの強力な類似体であるデスマプレシンの投与は、PD患者の夜間頻尿の軽減に有効であることが実証されている⁹²。本剤を使用する場合は、低ナトリウム血症および水分貯留についてチェックする必要がある。一般に、この薬剤をPDの夜間頻尿に対して使用する際は、常に細心の注意を払う必要がある。

STNは、パーキンソン状態下で優勢に働く“間接経路(indirect pathway)”の重要部位と考えられている⁹³。STNに対して深部脳刺激(deep brain stimulation; DBS)を行うと、STN内部の多数の細胞が阻害されるが、これはおそらく脱分極の遮断と抑制性求心性線維末端の活性化によるGABA放出によるものである⁹⁴。STNについては、排尿サイクルに関連したニューロン発火がネコで観察されている³⁹。STNに対するDBSは排尿反射を抑制することが、動物^{39,40}およびPD患者⁹⁵⁻⁹⁷で証明されている。STNに対するDBSはPD患者の膀胱容量も増加させ、脳の膀胱求心性経路を促進することが報告されている^{98,99}。

PDにおける性機能障害

勃起の神経性調節

正常状態の勃起

PD患者の性機能障害は珍しいものではない^{5,100-104}。性機能障害は、生活の質の観点から非常に深刻な問題であることがいくつかの研究で示されている。しかし、PDにおける性機能障害の詳しいメカニズムはよくわかっていない。

生殖器は下部尿路とともに主に腰仙部神経の支配を受けている。勃起は血管性の現象で¹⁰⁵、海綿体らせん動脈の拡張と海綿体静脈の白膜への圧迫に続いて起こる¹⁰⁵。らせん動脈の拡張はコリン作動性神経と一酸化窒素作動性神経の活性化により生じるが、この活性化により血管内皮細胞からの一酸化窒素分泌が促進される。射精はアドレナリン作動性神経の活性化に伴う精管および膀胱頸部の収縮により引き起こされ、これにより逆行性射精が防止される(Figure 4)。健常男性の性交は次の3相に分けられる¹⁰⁶。(1) 欲求(性欲)、(2) 興奮と勃起、(3) オルガスム、精管からの精液放出、陰茎からの射精。勃起は関連する刺激に応じてさらに次の3タイプに分類できる。(1) 心理性勃起(視聴覚性刺激による)、(2) 反射性勃起(体性感覚刺激による)、(3) 夜間陰茎勃起(nocturnal penile tumescence) [急速眼球運動(rapid eye movement; REM)睡眠に随伴)]。「早朝勃起(morning erection)」は、その夜の最後にみられる夜間陰茎勃起と考えられる。

視床下部ニューロンおよびドパミン

3タイプの勃起のうち、反射性勃起には仙髄、特に中間外側細胞柱が正常である必要がある。病理学的研究によると、中間外側核の障害はMSAでは一般的であるが、PDではまれである。したがって、反射性勃起が障害されるのはMSA患者である。仙髄よりも上位(supra-sacral)の脊髄病変を有する患者では、反射性勃起は保持されていても、心理性勃起は仙髄に向かう脊髄経路の病変により高度に障害される。性欲と勃起は視床下部、とりわけ内側視索前野(medial preoptic area; MPOA)と室傍核(paraventricular nucleus; PVN)の調節を受けると考えられている(Figure 4)^{107,108}。実験動物では、MPOA/PVNを電氣的または化学的に刺激すると勃起と交尾が誘発されるが、これらの部位を破壊するとその行動は消失する。生殖器からの体性感覚入力(前部脊髄内を上行し、視床

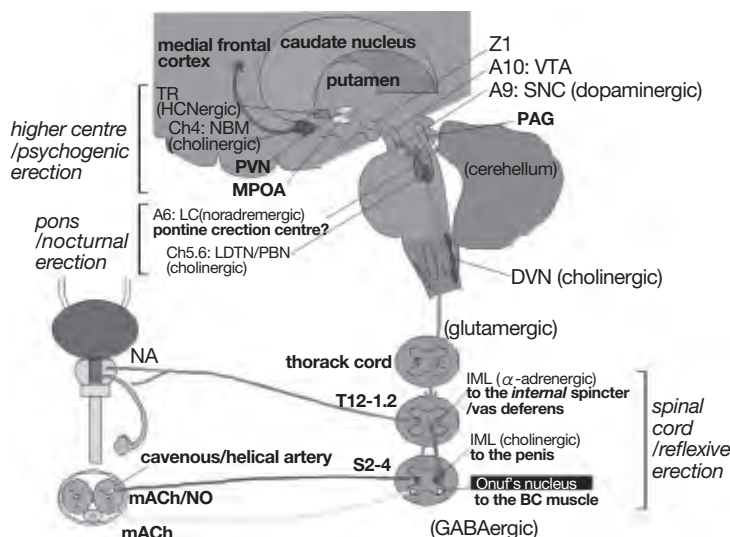


Figure 4 勃起に関連する神経回路。PAG = 水道周囲灰白質, LC = 青斑, NBM = マイネルト基底核, PVN = 室傍核, MPOA = 内側視索前野, A = アドレナリン作動性 / ノルアドレナリン作動性, ZI = 不確帯, VTA = 腹側被蓋野, SNC = 黒質緻密部, LDTN = 背外側被蓋核, PBN = 傍小脳脚核, IML = 中間外側細胞柱, GABA = γ アミノ酪酸, T = 胸髄, L = 腰髄, S = 仙髄, NA = ノルアドレナリン, Ach = アセチルコリン, NO = 一酸化窒素。本文参照。

核を通して MPOA/PVN に投射する。網膜からの性的視覚入力、乳頭体を通して MPOA に到達すると考えられる。最近の神経画像研究では、ヒトは陰茎の刺激やポルノグラフィを見ることで、これらの部位が活性化されることが確認されている¹⁰⁹。夜間陰茎勃起¹¹⁰は、視床下部の外側視索前野により調節されると考えられている¹¹¹。夜間陰茎勃起の調節に関与する候補部位は縫線核と青斑である。視床下部 PVN のオキシトシン作動性ニューロンは、仙髄への直接投射や中脳 PAG と Barrington 核 (PMC と同一) への投射により勃起を促進すると考えられる。健常男性ではマスターベーション中に血清オキシトシン濃度が上昇する。

実験動物では、ドパミンが勃起と交尾を促進することが知られている。MPOA/PVN は黒質ドパミン作動性ニューロンから投射を受ける¹¹²。微量透析法を用いた研究では、性的刺激により MPOA のドパミン濃度が上昇することが示されている。勃起には視床下部のドパミン D₁/D₂ 受容体に関与するが、射精には D₂ 受容体のみが関与するとの報告がある。病理学的研究によって PD における視床下部の障害が明らかにされている¹¹²。最近では、ドパミン D₄ 受容体の遺伝子多型がヒトの性行動の個人差に寄与することが示されている¹¹³。プロラクチン作動性ニューロンは性機能に対して抑制的に働くと考えられる。健常男性ではオルガスム後に血清プロラクチン値が

上昇する。プロラクチン産生下垂体腫瘍は、しばしば男性患者に女性化乳房と勃起障害を引き起こす。スルピリド、メトクロプラミド、クロルプロマジン (いずれもドパミン受容体アンタゴニスト) の使用後は高プロラクチン血症が生じる。このように、ドパミン作動性ニューロンはオキシトシン作動性ニューロンには促進的であるが、プロラクチン作動性ニューロンには抑制的であると考えられる。一部の新規発症 PD 患者には高プロラクチン血症があり¹¹⁴、これが PD 患者の勃起障害に寄与している可能性もある。

PD における性機能障害

性関連症状

PD 患者の性関連症状の有症率は 37 ~ 65% であると報告されている¹¹⁵⁻¹²¹。PD 患者と対照被験者で性関連症状を検討した研究はごくわずしかない。Jacobs ら¹¹⁸は、PD 患者の男性 121 例 (平均年齢 45 歳) と年齢・性別を一致させた地域住民の対照被験者 126 例を対象に検討した。現在の性機能および性的関係に対する不満は患者群のほうが大きかったが、性交自体の頻度に差は認めなかった。勃起と射精については調査されていない。Sakakibara ら⁵は、PD 患者 84 例 (男性 46 例, 女性 38 例, 年齢 35 ~ 70 歳) と健常対照被験者 356 例 (男性 258 例, 女性 98 例,

年齢 30～70 歳)の性機能を解析した⁵。性欲減退(男性 84%, 女性 83%), 性交回数(男性 55%, 女性 88%), オルガスムの低下(男性 87%), 男性の勃起(79%)および射精(79%)の低下は, PD 患者群のほうが対照群よりも有意に頻度が高かった。このように, PD において性機能障害は深刻な問題である。大部分の患者は運動障害の出現後に性機能障害を発症している。これは, 運動障害の発現前に性機能障害を示すことの多い MSA 患者とは対照的である。

対照群の 4 つの年齢サブグループ(30 歳代, 40 歳代, 50 歳代, 60 歳代)間で結果を比較すると, 性交ならびにオルガスムの頻度は高齢になるほど有意に低下した⁵。PD 群では, オルガスムの頻度だけが高齢の男性においてより低かった($p < 0.05$)。対照群の男女間で結果を比較すると, 性欲とオルガスムの低下は女性により多く認められた($p < 0.01$)。PD 群では性機能関連項目に有意差はなかった。Bronner ら¹²¹は, 薬剤(合併する抑うつに対する選択的セロトニン再取り込み阻害薬)の使用や PD 病期の進行が ED の発現に寄与すると報告している。

Rigiscan

健常男性では, 情動, 運動機能, 感覚, 自律神経などの要素が一体となって性交が遂行されると考えられる。PD 男性患者では, 抑うつ, 運動障害, 疼痛が必然的に性機能障害につながっている。一方で, 自律神経関連因子が PD の性機能障害にどの程度寄与しているかを評価するのは困難とされてきた。しかし, MSA では勃起障害が運動障害にしばしば先行し, PD における夜間陰茎勃起の異常は珍しくない。これらの知見から, PD の性機能障害に対する原疾患の関与が強示唆される。Rigiscan は勃起障害に関する客観的評価尺度で, 陰茎の周囲長と硬度の両方を測定するため, 夜間陰茎勃起の評価に適している。

夜間陰茎勃起とドパミンとの関連性について利用可能なデータは非常に少ない。しかし, 実験動物に L-ドパを投与すると, 勃起とあくびが同時に誘発されることが報告されている。また, 実験的パーキンソニズムを有する動物では, 対照動物よりも REM 睡眠期の少ないことが確認されている。

PD における勃起障害の治療

ドパミン作動薬

L-ドパやその他の抗パーキンソン病治療薬は, PD 患者の性機能に影響を及ぼす可能性がある。しかし, L-ドパが PD の性機能障害をどの程度改善するか, 完全にはわかっていない。これに対し, アポモルヒネの皮下注は PD の症状変動を改善する目的で使用されている。本剤は一般集団¹²²および PD 患者¹²³で勃起障害の治療に用いられてきたが, 用量には違いがある(2 mg から開始し, 一般集団では 3 mg まで増量¹²², PD 患者では 4 mg まで増量¹²⁴)。アポモルヒネはドパミン D₂ 受容体を刺激し, PVN のオキシトシン作動性ニューロンを活性化すると考えられる。本剤では副作用として悪心がみられる。カベルゴリン¹²⁵およびベルゴリド¹²⁶でも PD の性機能障害の改善効果が報告されている。一方, せん妄を伴い¹²⁷, または伴わずに¹²⁸, 病的な性欲過剰が出現する場合もある。これは PD のドパミン調節異常症候群によるものである。PD 患者では, STN の DBS に伴い, 性的健康度の改善¹²⁹や性欲過剰を伴う一過性躁状態¹³⁰が認められている。

ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬

PD では, ドパミン作動薬が無効であった場合, シルデナフィルやバルデナフィルなどのホスホジエステラーゼ 5 阻害薬が第一選択薬となる^{131,132}。これらの薬剤は, 一酸化窒素の分解を阻害し, 海綿体組織の平滑筋弛緩を促進する。起立性低血圧のある PD 患者の治療に際しては, これらの薬剤は細心の注意を払って処方する必要がある¹³²。

結 論

本論文では, PD の泌尿生殖器障害に関する今日の考え方を概説した。PD の中枢神経系病変は, 膀胱機能障害(尿意切迫/頻尿)および性機能障害(性欲と勃起の低下)と明らかに関連する。膀胱機能障害の治療には抗コリン薬が広く使用され, 勃起障害の治療にはホスホジエステラーゼ阻害薬が用いられている。これらの治療は患者の生活の質を最大限に高める上で有用である。

著者の役割

榊原隆次が本論文全体を執筆し, 内山智之, 山西友典, 岸雅彦の監修を仰いだ。

REFERENCES

- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-245.
- Jost WH. Autonomic dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2003;250(Suppl 1):I28-I30.
- Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res* 2005;15:76-82.
- McGrother CW, Jagger C, Clarke M, Castleden CM. Handicaps associated with incontinence: implications for management. *J Epidemiol Commun Health* 1990;44:246-248.
- Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 2001;92:76-85.
- Uchiyama T, Sakakibara R, Hattori T, Yamanishi T. Short-term effect of a single levodopa dose on micturition disturbance in Parkinson's disease patients with the wearing-off phenomenon. *Mov Disord* 2003;18:573-578.
- de Groat WC. Integrative control of the lower urinary tract: pre-clinical perspective. *BJP* 2006;147:S25-S40.
- Sakakibara R, Fowler CJ. Brain disease (Chapter 9). In: Fowler CJ, editor. *Seminars in clinical neurology (by World Federation of Neurology) neurologic bladder, bowel, and sexual function*. Boston: Elsevier; 2001. p 229-243.
- Sakakibara R, Mori M, Fukutake T, Kita K. Orthostatic hypotension in a case with multiple sclerosis. *Clin Auton Res* 1997;7:163-165.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-178.
- Blok BF, Holstege G. The central control of micturition and continence: implications for urology. *Br J Urol Int* 1999;83(Suppl 2):1-6.
- Sakakibara R, Nakazawa K, Shiba K, et al. Firing patterns of micturition-related neurons in the pontine storage centre in cats. *Auton Neurosci* 2002;99:24-30.
- Kavia RBC, Dasgupta R, Fowler CJ. Functional imaging and the central control of the bladder. *J Comp Neurol* 2005;493:27-32.
- Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T, Tojo M, Mori M. Micturitional disturbance in Wernicke's encephalopathy. *Neurourol Urodyn* 1997;16:111-115.
- Matsuura S, Downie JW, Allen GV. Volume-evoked micturition reflex is mediated by the ventrolateral periaqueductal gray in anesthetized rat. *Am J Physiol* 1998;275:R2049-R2055.
- Liu Z, Sakakibara R, Nakazawa K, et al. Micturition-related neuronal firing in the periaqueductal gray area in cats. *Neuroscience* 2004;126:1075-1082.
- Yaguchi H, Soma H, Miyazaki Y, et al. A case of acute urinary retention caused by periaqueductal grey lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1202-1203.
- Betts CD, Kapoor R, Fowler CJ. Pontine pathology and voiding dysfunction. *Br J Urol* 1992;70:100-102.
- Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturitional disturbance and pontine tegmental lesion; urodynamic and MRI analyses of the vascular cases. *J Neurol Sci* 1996;141:105-110.
- Sasaki M. Role of Barrington's nucleus in micturition. *J Comp Neurol* 2005;493:21-26.
- Matsumoto G, Hisamitsu T, De Groat WC. Role of glutamate and NMDA receptors in the descending limb of the spinobulbospinal micturition reflex pathway of the rat. *Neurosci Lett* 1995;183:58-61.
- Blok BF, de Weerd H, Holstege G. The pontine micturition center projects to sacral cord GABA immunoreactive neurons in the cat. *Neurosci Lett* 1997;233:109-112.
- Fowler CJ. Integrated control of lower urinary tract: clinical perspective. *BJP* 2006;147:S14-S24.
- Steers WD. Pathophysiology of overactive and urge urinary incontinence. *Rev Urol* 2002;4(Suppl 4):S7-S18.
- Andersson KE. Mechanisms of disease: central nervous system involvement in overactive bladder syndrome. *Nat Clin Pract Urol* 2004;1:103-108.
- Yokoyama O, Yotsuyanagi S, Akino H, et al. RNA synthesis in pons necessary for maintenance of bladder overactivity after cerebral infarction in rat. *J Urol* 2003;169:1878-1884.
- Yokoyama O, Yoshiyama M, Namiki M, de Groat WC. Changes in dopaminergic and glutamatergic excitatory mechanisms of micturition reflex after middle cerebral artery occlusion in conscious rats. *Exp Neurol* 2002;173:129-135.
- Seki S, Igawa Y, Kaidoh K, Ishizuka O, Nishizawa O, Andersson KE. Role of dopamine D1 and D2 receptors in the micturition reflex in conscious rats. *Neurourol Urodyn* 2001;20:105-113.
- Yoshimura N, Kuno S, Chancellor MB, de Groat WC, Seki S. Dopaminergic mechanisms underlying bladder hyperactivity in rats with a unilateral 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesion of the nigrostriatal pathway. *Br J Pharmacol* 2003;139:1425-1432.
- Nour S, Svarer C, Kristensen JK, Paulson OB, Law I. Cerebral activation during micturition in normal men. *Brain* 2000;123:781-789.
- Kitta T, Kakizaki H, Furuno T, et al. Brain activation during detrusor overactivity in patients with parkinson's disease: a PET study. *J Urol* 2006;175:994-998.
- Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Yoshiyama M, Hattori T, Yamanishi T. SPECT imaging of the dopamine transporter with [¹²³I]-beta-CIT reveals marked decline of nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease with urinary dysfunction. *J Neurol Sci* 2001;187:55-59.
- Winge K, Friberg L, Werdelin L, Nielsen KK, Stimpel H. Relationship between nigrostriatal dopaminergic degeneration, urinary symptoms, and bladder control in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2005;12:842-850.
- Yoshimura N, Mizuta E, Yoshida O, Kuno S. Therapeutic effects of dopamine D1/D2 receptor agonists on detrusor hyperreflexia in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned parkinsonian cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:228-233.
- Yoshimura N, Sasa M, Yoshida O, Takaori S. Dopamine D-1 receptor mediated inhibition of micturition reflex by central dopamine from the substantia nigra. *Neurourol Urodyn* 1992;11:535-545.
- Sakakibara R, Nakazawa K, Uchiyama T, Yoshiyama M, Yamanishi T, Hattori T. Micturition-related electrophysiological properties in the substantia nigra pars compacta and the ventral tegmental area in cats. *Auton Neurosci* 2002;102:30-38.
- Yamamoto T, Sakakibara R, Hashimoto K, et al. Striatal dopamine level increases in the urinary storage phase in cats: an *in vivo* microdialysis study. *Neuroscience* 2005;135:299-303.
- Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 1998;86:353-387.
- Sakakibara R, Nakazawa K, Uchiyama T, Yoshiyama M, Yamanishi T, Hattori T. Effects of subthalamic nucleus stimulation on the micturition reflex in cats. *Neuroscience* 2003;120:871-875.
- Dalmoose AL, Bjarkam CR, Sorensen JC, Djurhuus JC, Jorgensen TM. Effects of high frequency deep brain stimulation on urine storage and voiding function in conscious minipigs. *Neurourol Urodyn* 2004;23:265-272.
- Hashimoto K, Oyama T, Ukay Y, et al. Selective destruction of dopamine neurones of the ventral tegmental area, but not the substantia nigra, impairs reflex micturition in rats. *Neurourol Urodyn* 1997;16:470-471.
- Hashimoto K, Oyama T, Sugiyama T, Park YC, Kurita T. Neuronal excitation in the ventral tegmental area modulates the micturition reflex mediated via the dopamine D(1) and D(2) receptors in rats. *J Pharmacol Sci* 2003;92:143-148.
- Murnaghan GF. Neurogenic disorders of the bladder in Parkinsonism. *Br J Urol* 1961;33:403-409.
- Hattori T, Yasuda K, Kita K, Hirayama K. Voiding dysfunction in Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992;46:181-186.
- Gray R, Stern G, Malone-Lee J. Lower urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: changes relate to age and not disease. *Age Ageing* 1995;24:499-504.
- Hald T, We B. *The urinary bladder, neurology and dynamics*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1982.
- Andersen JT. Disturbances of bladder and urethral function in Parkinson's disease. *Int Urol Nephrol* 1985;17:35-41.

48. Berger Y, Blaivas JG, DeLaRocha ER, Salinas JM. Urodynamic findings in Parkinson's disease. *J Urol* 1987;138:836–838.
49. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Urinary function in the elderly with and without leukoaraiosis; in relation to cognitive and gait function *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:658–660.
50. Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst* 1998;74:189–192.
51. Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:429–433.
52. Lemack GE, Dewey RB, Roehrborn CG, O'Suilleabhain PE, Zimmern PE. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology* 2000;56:250–254.
53. Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, De CR, Jr, Ribeiro SC, de Carvalho DF. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61: 359–363.
54. Araki I, Kitahara M, Oida T, Kuno S. Voiding dysfunction and parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol* 2000;164:1640–1643.
55. Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M, et al. Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62: 507–511.
56. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:600–606.
57. Pavlakis AJ, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ. Neurourologic findings in Parkinson's disease. *J Urol* 1983;129:80–83.
58. Fitzmaurice H, Fowler CJ, Rickards D, et al. Micturition disturbance in Parkinson's disease. *Br J Urol* 1985;57:652–656.
59. Uchiyama T, Sakakibara R, Hattori T. Lower urinary tract dysfunctions of Parkinson's disease model rat (6-hydroxydopamine treated rat) and effects of drugs. *Autonom Nerv Syst* 2006; 43:302–308 (in Japanese, review with clinical data)
60. Griffiths D. Basics of pressure-flow studies. *World J Urol* 1995; 13:30–33.
61. Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, et al. Neurological diseases that cause detrusor hyperactivity with impaired contractile function. *Neurourol Urodynam* 2006;25:356–360.
62. Pavlakis AJ, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ. Neurourologic findings in Parkinson's disease. *J Urol* 1983;129:80–83.
63. Chandiramani VA, Palace J, Fowler CJ. How to recognize patients with parkinsonism who should not have urological surgery. *Br J Urol* 1997;80:100–104.
64. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65:1863–1872.
65. Sakakibara R, Ito T, Uchiyama T, et al. Lower urinary tract function in dementia of Lewy body type (DLB). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:729–732.
66. Aranda B, Cramer P. Effect of apomorphine and l-dopa on the parkinsonian bladder. *Neurourol Urodynam* 1993;12:203–209.
67. Sakakibara R, Uchiyama T, Hattori T, Yamanishi T. Urodynamic evaluation in Parkinson's disease before and after levodopa treatment. 9th International Catecholamine Symposium, Kyoto, Japan; 2001.
68. Kuno S, Mizuta E, Yamasaki S, Araki I. Effects of pergolide on nocturia in Parkinson's disease: three female cases selected from over 400 patients. *Parkinsonism Related Disord* 2004;10: 181–187.
69. Yamamoto M. Pergolide improves neurogenic bladder in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:328.
70. Benson GS, Raezer DM, Anderson JR, Saunders CD, Corriere JN, Jr. Effect of levodopa on urinary bladder. *Urology* 1976;7: 24–28.
71. Christmas TJ, Chapple CR, Lees AJ, Kempster PA, Frankel JP, Stern GM. Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction. *Lancet* 1998;Dec 24/31:1451–1453.
72. Fitzmaurice H, Fowler CJ, Rickards D, et al. Micturition disturbance in Parkinson's disease. *Br J Urol* 1985;57:652–656.
73. Winge K, Werdelin LM, Nielsen KK, Stimpel H. Effects of dopaminergic treatment on bladder function in Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn* 2004;23:689–696.
74. Brusa L, Petta F, Pisani A, et al. Central acute D2 stimulation worsens bladder function in patients with mild Parkinson's disease. *J Urol* 2006;175:202–206.
75. Ishizuka O, Igawa Y, Nishizawa O, et al. Role of supraspinal tachykinins for volume- and L-dopa-induced bladder activity in normal conscious rats. *Neurourol Urodyn* 2000;19:101–109.
76. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. The biochemical basis of neuropharmacology, 8 ed, Chapter 9, Dopamine. Oxford: Oxford University press; 2003, p 225–270.
77. Obeso JA, Olanow CW, Nutt JG. Levodopa motor complications in Parkinson's disease. *Trend Neurosci* 2000;23:S2–S7.
78. Gibb WR, Lees AJ, Jenner P, Marsden CD. The dopamine neurotoxin 1-methyl-4-phenyl- 1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) produces histological lesions in the hypothalamus of the common marmoset. *Neurosci Lett* 1986;65:79–83.
79. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006;67:125–130.
80. Ishizuka O, Mizusawa H, Nishizawa O. Roles of dopaminergic receptors in bladder and erectile function at the spinal level. *Asian J Androl* 2002;4:287–290.
81. El-Masu MM, Elmallah AI, Amal G, Omar AG, Sharabi F. Dopamine modulates peripheral purinergic neurotransmission through multiple presynaptic receptors: tissue-dependent effects. *Pharmacol Res* 1999;39:11–19.
82. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol* 2006;175:S5–S10.
83. Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol* 2006;148:565–578.
84. Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 2001;41:636–644.
85. Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS, Jr, Murphy DG, Tsao JW, Ouslander JG. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:2195–2201.
86. Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther* 2005;27:144–153.
87. Andersson KE. Treatment of overactive bladder: other drug mechanisms. *Urology* 2000;55:51–57.
88. Ito T, Sakakibara R, Nakazawa K, et al. Effects of electrical stimulation of the raphe area on the micturition reflex in cats. *Neuroscience* 2006;142:1273–1280.
89. Halliday GM, Blumbergs PC, Cotton RG, Blessing WW, Geffen LB. Loss of brainstem serotonin- and substance P-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain Res* 1990;510:104–107.
90. Ito T, Sakakibara R, Uchiyama T, et al. The effect of milnacipran hydrochloride on urge incontinence due to neurogenic diseases. *J Japan Neurogenic Bladder Society* 2005;16:208–212 (in Japanese with English abstract).
91. Hineno T, Mizobuchi M, Hiratani K, Inami Y, Kakimoto Y. Disappearance of circadian rhythms in Parkinson's disease model induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in dogs. *Brain Res* 1992;580:92–99.
92. Suchowersky O, Furtado S, Rohs G. Beneficial effect of intranasal desmopressin for nocturnal polyuria in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995;10:337–340.
93. Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 1998;86:353–387.
94. Dostrovsky JO, Lozano AM. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 3):S63–S68.
95. Finazzi-Agro E, Peppe A, d'Amico A, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation on urodynamic findings in patients with Parkinson's disease. *J Urol* 2003;169:1388–1391.
96. Seif C, Herzog J, van der HC, et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder. *Ann Neurol* 2004;55:118–120.
97. Winge K, Nielsen KK, Stimpel H, Lokkegaard A, Jensen SR,

- Werdelin L. Lower urinary tract symptoms and bladder control in advanced Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2007;22:220-225.
98. Herzog J, Weiss PH, Assmus A, et al. Subthalamic stimulation modulates cortical control of urinary bladder in Parkinson's disease. *Brain* 2006;129:3366-3375.
99. Herzog J, Weiss PH, Assmus A, et al. Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation. *Brain* 2008;131:132-145.
100. Papatsoris AG, Deliveliotis C, Singre C, Papapetropoulos S. Erectile dysfunction in Parkinson's disease. *Urology* 2006;67:447-451.
101. Brown E, Brown G, Kofman O, Quarrington B. Sexual function and affect in parkinsonian men treated with L-dopa. *Am J Psychiatry* 1978;135:1552-1555.
102. Brown RG, Jahanshahi M, Quinn N, Marsden CD. Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:480-486.
103. Lipe H, Longstreth WT, Jr, Bird TD, Linde M. Sexual function in married men with Parkinson's disease compared to married men with arthritis. *Neurology* 1990;40:1347-1349.
104. Welsh M, Hung L, Waters CH. Sexuality in women with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:923-927.
105. Argiolas A, Melis MR. Central control of penile erection: role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Prog Neurobiol* 2005;76:1-21.
106. Singer C, Weiner WJ, Sanchez-Ramos JR, Ackerman M. Sexual dysfunction in men with Parkinson's disease. *J Neurol Rehab* 1989;3:199-204.
107. van Furth WR, Wolterink G, van Ree JM. Regulation of masculine sexual behavior; involvement of brain opioids and dopamine. *Brain Research Reviews* 1995;21:162-184.
108. Dominguez JM, Hull EM. Dopamine, the medial preoptic area, and male sexual behavior. *Physiol Behavior* 2005;86:356-368.
109. Tsujimura A, Miyagawa Y, Fujita K, et al. Brain processing of audiovisual sexual stimuli inducing penile erection: a positron emission tomography study. *J Urol* 2006;176:679-683.
110. Fisher C, Gross J, Zuch AJ. Cycle of penile erection synchronous with dreaming (REM) sleep. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:29-45.
111. Hirschkowitz M, Schmidt MH. Sleep-related erections: clinical perspectives and neural mechanisms. *Sleep Med Rev* 2005;9:311-329.
112. Langston JW, Forno LS. The hypothalamus in Parkinson disease. *Ann Neurol* 1978;3:129-133.
113. Ben Zion IZ, Tessler R, Cohen L, et al. Polymorphisms in the dopamine D4 receptor gene (DRD4) contribute to individual differences in human sexual behavior: desire, arousal and sexual function. *Mol Psychiatry* (in press) [Epub ahead of print].
114. Bellomo G, Santambrogio L, Fiacconi M, Scarponi AM, Ciuffetti G. Plasma profiles of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, growth hormone and prolactin in patients with untreated Parkinson's disease. *J Neurol* 1991;238:19-22.
115. Brown RG, Jahanshahi M, Quinn N, Marsden CD. Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:480-486.
116. Basson R. Sexuality and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1996;2:177-185.
117. Welsh M, Hung L, Waters CH. Sexuality in women with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:923-927.
118. Jacobs H, Vieregge A, Vieregge P. Sexuality in young patients with Parkinson's disease: a population based comparison with healthy controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:550-552.
119. Moore O, Gurevich T, Korczyn AD, Anca M, Shabtai H, Giladi N. Quality of sexual life in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8:243-246.
120. Papatsoris AG, Deliveliotis C, Singer C, Papapetropoulos S. Erectile dysfunction in parkinson's disease. *Urology* 2006;67:447-451.
121. Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *J Sex Marital Ther* 2004;30:95-105.
122. MacLennan KM, Boshier A, Wilton LV, Shakir AW. Examination of the safety and use of apomorphine prescribed in general practice in England as a treatment for erectile dysfunction. *BJU Int* 2006;98:125.
123. O'Sullivan JD. Apomorphine as an alternative to sildenafil in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:681.
124. Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine : an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2004;21:687-709.
125. Safarinejad MR. Salvage of sildenafil failures with cabergoline: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Impot Res* 2006;18:550-558.
126. Pohankaa M, Kanovsky P, Bares M, Pulkrabek J, Rektorb I. The long-lasting improvement of sexual dysfunction in patients with advanced, fluctuating Parkinson's disease induced by pergolide: evidence from the results of an open, prospective, one-year trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:509-512.
127. Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Related Disord* 2005;11:381-396.
128. Kessel BL. A case of hedonistic homeostatic dysregulation. *Age Ageing* 2006;35:540-541
129. CastelliL, PerozzoP, Genesia ML, et al. Sexual well being in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1260-1264.
130. Romito LM, Raja M, Daniele A, Contarino MF, et al. Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:1371-74.
131. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:371-374.
132. Raffaele R, Vecchio I, Giammusso B, Morgia G, Brunetto MB, Rampello L. Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in depressed patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur Urol* 2002;41:382-386.

4 週間の体幹リハビリテーション療法は パーキンソン病患者の体幹側屈を改善する

Four-Week Trunk-Specific Rehabilitation Treatment Improves Lateral Trunk Flexion in Parkinson's disease

*Michelangelo Bartolo, MD, Mariano Serrao, MD, PhD, Cristina Tassorelli, MD, PhD, Romildo Don, MD, Alberto Ranavolo, Eng, Francesco Draicchio, Eng, Claudio Pacchetti, MD, Simona Buscone, MD, Armando Perrotta, MD, PhD, Anna Furnari, MD, Placido Bramanti, MD, Luca Padua, MD, Francesco Pierelli, MD, and Giorgio Sandrini, MD

*Neurorehabilitation Unit, Institute of Neurology Casimiro Mondino Foundation IRCCS, Pavia, Italy

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者はしばしば体幹側屈姿勢を示し、抗パーキンソン病治療薬に対する反応性が乏しい。リハビリテーションプログラム (1日あたり90分間の個別セッション、週5日、連続4週間) の体幹の側屈と可動性に対する効果を評価するため、軽度～重度の体幹側屈のあるPD患者22例と体幹側屈のないPD患者22例を対象に検討した。患者は Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動能力) のスコアで評価し、体幹の運動学的挙動に関してはオプトエレクトロニクスシステムを用いて、a) 直立位での体幹の屈曲、傾斜、回旋、b) 体幹運動中の体幹の屈曲・傾斜の可動域を記録した。リハビリテーション治療後、静止時の体幹の屈曲 [24° (4) 対 14° (3), $p < 0.001$] と傾斜 [23° (5) 対 12° (4),

$p < 0.001$] に有意な軽減が認められ、6ヵ月時の追跡調査でも、ともに軽減が維持されていた。体幹屈曲課題の施行中、体幹屈曲可動域の有意な増加 [64° (15) 対 83° (15), $p < 0.001$] が認められた。同様に、側屈課題の施行中、体幹傾斜の可動域は体幹の偏位側 [29° (8) 対 42° (13), $p < 0.01$] と反対側 [14° (6) 対 29° (11), $p < 0.01$] の両方で有意に増加していた。6ヵ月時の追跡調査では、さらなる有意な変化は認めなかった。直立位での体幹の屈曲・傾斜の測定値は、UPDRS Part III (運動能力) スコアとわずかに相関していた。本知見から、ここに報告した4週間のリハビリテーションプログラムにより体幹姿勢と体幹可動性が有意に改善し、これと並行して臨床状態も改善することが示された。

Movement Disorders Vol. 25, No. 3, 2010, pp. 325–331

Key Word パーキンソン病, リハビリテーション, 体幹姿勢のコントロール, 姿勢異常, 運動学

緒言

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者は、体幹の側屈・前屈など体軸の軽度～重度の変形を示す場合が多く、その原因には原疾患の進行だけでなく、抗パーキンソン病治療薬も関与する^{1,3}。一般に、姿勢異常はPD患者の臨床および機能状態に悪影響を及ぼす場合が非常に多い^{4,5}。実際のところ、体幹の変形は、疼痛、不快感、平衡障害、歩行障害、傷害を伴う転倒リスクの増加といった症状発現に寄与すると考えられる⁶⁻¹¹。したがって、さらなる機能障害の予防および/または遅延を図る

には、PD患者の変形や姿勢異常をできるだけ早期に把握して治療することがきわめて重要である。

PD患者の臨床状態を改善するには、通常、薬物療法という手段がとられる。しかし、薬物療法はPDの主要運動症状のコントロールには有効であるが³、姿勢異常に対する効果には限界がある^{12,13}。したがって、PD患者の治療的管理には、非薬物的介入を含む集学的アプローチが望ましいと考えられる¹⁴。

PDの運動障害の管理では、理学療法と薬物療法との関連性については数多く研究されており、理学療法、特に早期理学療法の有益性が示されている¹⁵⁻²⁶。太極拳や

ダンス（タンゴ、ワルツ、フォックストロット）といった他の種類の運動も、PD 患者の生活の質や運動能力の改善に役立つことが報告されている^{27,28}。一方、体幹機能を特異的に扱う理学療法の有効性を検討した研究は少なく²³⁻²⁶、中でも体幹運動能力を定量的に評価した研究は行われていない。

本研究の目的は、PD 患者集団に体幹リハビリテーション療法を行い、治療後に記録した体幹姿勢および動作の変化を定量的に解析することである。本研究では体幹の側屈性変形に焦点を当てたが、この症状は PD 患者に高頻度にみられることが報告され^{1,3}、我々の実地臨床でもよく観察されている。

被験者および方法

被験者

2006 年 1 月～2007 年 12 月に University of Pavia, “C. Mondino Institute of Neurology” で UK Parkinson’s Disease Brain Bank の PD 診断基準²⁹により孤発性 PD と診断された患者を対象に、本試験参加の適格性を評価した。適格基準は、(i) 軽度～重度の異常な体幹側屈があること、(ii) Mini Mental State Examination のスコアが 24 点以上であることとした。一方、除外基準は、背部手術、脊椎の腫瘍または感染、硬膜内または硬膜外血腫、強直性脊椎炎、脊椎狭窄、ミオパチー、傍腫瘍性症候群、もしくは PD 以外の変性性神経疾患の病歴を有する者とした。

基準を満たす計 22 例の患者を試験群として組み入れた。被験者の臨床的特徴を Table 1 に示す。

体幹側屈のある PD 患者と体幹側屈のない PD 患者との特徴の違いを明らかにするため、側屈のない PD 患者 22 例を対照群とした。対照群は、試験群の患者と年齢、罹病期間、疾患重症度を一致させた患者からなり (Table 1)、試験群と同一の適格基準および除外基準を満たしている。検討した患者の中にパーキンソン・プラス症候群 (Parkinson-plus syndrome) の者はなく、両群の患者はいずれも主として筋強剛-無動型のパーキンソン病であった。

年齢を一致させた健常被験者 10 例 (女性 4 例、男性 6 例; 平均年齢 69 歳、範囲 59～80 歳) も健常群として登録した。

本研究はヘルシンキ宣言に準拠して実施した。本研究のプロトコルは地域倫理委員会の承認を受けた。また、

Table 1 PD 患者の臨床的特徴

Clinical variables	Study group	Control group
Sex, M/F	12/10	12/10
Mean age (SD); range	71.9 (6.6); 57–84	72.2 (7.1); 55–85
Disease duration [mean (SD); range]	7.9 (3.0); 2–14	8.6 (4.3); 3–15
UPDRS-III score [mean (SD); range]	32.9 (5.4); 26–45	31.0 (6); 25–46
Hoehn-Yahr stage (I/II/III/IV)	7/8/7/0	8/7/7/0
Latency between initial symptoms and onset of lateral trunk flexion [mean (SD), range]	4.2 (1.8); 1–7	–
Duration of lateral trunk flexion, [mean (SD); range]	3.6 (2.3); 1–8	–
Side of deviation (right / left)	9/13	–

最初に全参加者に本試験の手順内容を詳しく説明したのち、参加に関する文書によるインフォームド・コンセントを得た。

試験デザイン

全患者で、試験参加時 (t_0)、4 週時 (t_1 、試験群で施行したりハビリテーションプログラムの終了時点に相当)、6 ヶ月時 (t_2) に臨床的動作解析評価を行った。

治療薬の投与法を本質的に変更 [レボドパ (L-ドパ) の使用開始、別の L-ドパ製剤への変更、あるいはドパミンアゴニストの使用開始または変更] する必要のあった患者を検出・除外するため、全患者で薬剤使用変更の有無をモニターした。

健常被験者の動作解析評価は試験参加時 (t_0) においてのみ実施した。

臨床評価

臨床および診断評価は、錐体外路系疾患を専門とする 2 名の臨床医 (CT, GS) が行い、PD の診断もこの両名が確定した。全患者に詳細な神経学的検査を行い、Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動能力)³⁰ と Hoehn and Yahr (HY) scale³¹ も評価した。

すべての登録患者が、それぞれの必要性に応じて安定かつ至適用量の抗パーキンソン病治療薬 (L-ドパおよび/またはドパミン作動薬) を投与されていた。各評価は、通常その日の抗パーキンソン病治療薬 (L-ドパ) 服用約 1 時間後の「on」期に行った。

患者の臨床データを Table 1 に要約する。

動作解析手順

運動学的な体幹の挙動は、6 カメラ-オプトエレクトロニクスシステム (ELITE, BTS Engineering, Milan, Italy) を用いてサンプリングレート 100 Hz にて記録した。7 つの球形 (直径 15 mm) の反射マーカー (spherical reflective marker) を各被験者の次の部位に装着した。右・左の肩峰突起 (AC_r , AC_l), 第 7 頸椎棘突起 (C_7), 第 9 胸椎棘突起 (T_9), 仙骨隆起 (sacral prominence) (S_a), 右・左の前上腸骨棘 ($ASIS_r$, $ASIS_l$)。Analyzer ソフトウェア (BTS, Milan, Italy) を用いてデータの同期取得・処理を行った。

患者を静止した直立位と 2 つの動作課題 (体幹屈曲と側屈) 実施時に検査した。データの記録開始に先立ち、1 名の熟練した理学療法士が被験者に課題について説明・実演してみせた。直立位では、各被験者に 10 秒間にわたり両足を 10 cm 離して両腕を体幹に沿えて立ち、まっすぐ前方を見るよう指示した。体幹運動課題では、まず直立位となり、次に十分な体幹屈曲もしくは側屈を行ってから立位に戻るよう指示した。この際、両膝は伸ばしたままとし、股関節は前方を向くようにした。各運動課題は 10 回反復した。疲労を防ぐため、10 分ごとに 1 分間の休息をとらせた。

リハビリテーションプログラム

試験群の患者には、1 日あたり 90 分間の個別セッションを週 5 日、連続 4 週間行うリハビリテーションプログラムを実施した。各セッションは、次の 2 つの主要目標を設定して特別にデザインした。第 1 に体幹の姿勢偏位の是正、第 2 に複雑度の異なる運動課題実施中の体幹姿勢コントロールの改善である。各セッションの具体的な構成は、心血管系に対する準備運動 (10 分)、ストレッチ運動 (15 分)、機能的内容を含む強化運動 (15 分)、地上歩行訓練 (20 分)、バランス訓練 (15 分)、筋弛緩運動 (relaxation exercise) (15 分) とした (オンライン版 Supporting Information 参照)。

データ解析

体幹の姿勢および動作は、次の 2 つの基準系モデルで評価した (Figure 1)。

1. 骨盤に関する局所基準系。原点：仙骨隆起マーカー

(S_a), x_p 軸： S_a マーカーと、 $ASIS_r$ および $ASIS_l$ マーカーの中点を結ぶ直線, z_p 軸：骨盤横断面 π_p (S_a , $ASIS_l$, $ASIS_r$ の各マーカーで定義される) において $ASIS_r$ および $ASIS_l$ マーカーを結ぶ直線と平行な軸, y_p 軸： x_p および z_p と直交する軸。

2. 体幹に関する基準系。原点：仙骨隆起マーカー (S_a), y_r 軸： S_a マーカーと C_7 マーカーを結ぶ直線, x_r 軸：平面 π_t (S_a , T_9 , C_7 の各マーカーで定義される) において y_r 軸と直交する軸, z_r 軸： y_r および x_r と直交する軸。

各 2 軸対間に生じる回旋は、骨盤に対する体幹の屈曲-伸展 (y_r 対 y_p), 傾斜 (z_r 対 z_p), 回旋 (x_r 対 x_p) としてそれぞれ検討した。

本モデルを用いて、(a) 直立位での体幹の屈曲、傾斜、回旋と、(b) 体幹屈曲および側屈の各課題実施中の体幹の屈曲・傾斜の可動域を評価した。各パラメータについて、各被験者の 10 回の反復検査値から平均値を算出した。

統計解析

統計解析には SAS 8.2 統計パッケージ (SAS Institute Inc., Cary, NC) を用いた。全解析を通じ、第 1 種過誤率 0.05 を統計学的有意性の指標とした。

Shapiro-Wilkes 検定を実施したのち、パラメトリック (非正規性の確証なし) およびノンパラメトリック (非正規性の確証あり) な分散分析 (analysis of variance; ANOVA) を用いて、 t_0 における試験群、対照群、健常群間の臨床ならびに動作解析パラメータ値の差を検出した。試験期間中に試験群内に生じた臨床ならびに動作解析パラメータ値の変化を評価するため、反復測定 ANOVA を行い、必要に応じて事後解析を用いた。試験群では、対応のある t 検定もしくは Wilcoxon 検定のいずれかを用い、2 つの条件 (すなわち、体幹偏位側への側屈課題と、反対側への側屈課題) 間における体幹屈曲可動域の差を検討した。試験群内で Pearson 相関検定を行い、直立位で記録したパラメータ値が UPDRS Part III (運動能力) スコアならびに動作課題時の記録値と有意に相関するか否かを検討した。

結果

臨床評価

試験参加時 (t_0) には、試験群と対照群との間に

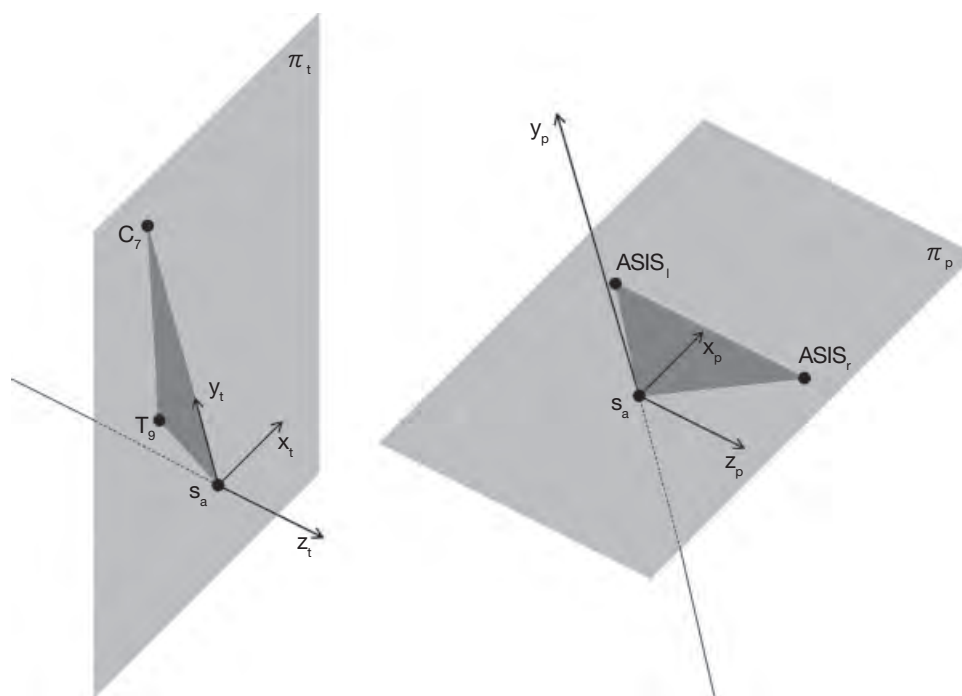


Figure 1 体幹の姿勢および運動に関する運動学的モデル。右：骨盤関連の基準系，左：体幹関連の基準系。 C_7 = 第7頸椎マーカ、 T_9 = 第9胸椎マーカ、 S_a = 仙骨隆起マーカ、 $ASIS_l$ および $ASIS_r$ = 右および左の前上腸骨棘マーカ、 x_t, y_t, z_t = 体幹関連基準系の軸、 x_p, y_p, z_p = 骨盤関連基準系の軸、 π_t = 体幹矢状面、 π_p = 骨盤横断面。詳細は本文参照。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

UPDRS Part III (運動能力) スコアの有意差は認められなかった [平均 (SD) 33 (5) 対 31 (6), $p = 0.614$]。これに対し、4週時 (t_1) では、試験群の UPDRS Part III (運動能力) スコア [平均 (SD) 24 (5), $p < 0.005$] は対照群 [平均 (SD) 32 (7), $p < 0.001$] に比べて有意に低かった。6ヵ月時 (t_2) では、さらなる変化は検出されなかった [平均 (SD) 25 (5), $p = 0.593$]。UPDRS Part III (運動能力) スコアの低下に寄与する改善については、本スケールの「筋強剛」「椅子からの立ち上がり」「姿勢」「歩行」の項目で記録した。

直立姿勢

試験参加時 (t_0) では、試験群の全患者の姿勢の特徴として、体幹の屈曲 [平均 (SD) 24° (4), 範囲 $15 \sim 36^\circ$]、傾斜 [平均 (SD) 23° (5), 範囲 $14 \sim 30^\circ$]、体幹偏位側とは反対側への回旋 [平均 (SD) 13° (3), 範囲 $8 \sim 17^\circ$] が認められた。試験群のすべての値で、対照群および健常群の記録データと有意差が認められた (いずれも $p < 0.001$)。対照群と健常群では、体幹の傾斜と回旋に有意差は認められなかったが (いずれも $p > 0.05$)、体幹屈曲では2群間にわずかな有意差がみられた [平均 (SD) 12° (3)

対 4° (1), $p < 0.05$]。

試験群の群内では、試験期間中に体幹の屈曲 ($p < 0.01$) と傾斜 ($p < 0.001$) で有意な変化が記録されたが、回旋では有意な変化は認められなかった ($p = 0.09$)。具体的には、体幹屈曲では4週時 (t_1) で観察された有意な軽減が6ヵ月時 (t_2) でも維持されており [それぞれ平均 (SD) 14° (3), 範囲 $7 \sim 21^\circ$ および 15° (4), 範囲 $7 \sim 21^\circ$]、さらに体幹傾斜でも4週時 (t_1) で観察された有意な軽減が6ヵ月時 (t_2) でも維持されていた [それぞれ平均 (SD) 12° (4), 範囲 $6 \sim 18^\circ$ および 14° (5), 範囲 $7 \sim 21^\circ$] (Figure 2 および 3)。体幹回旋では4週時 (t_1) と6ヵ月時 (t_2) の両方で軽減傾向が認められた [それぞれ平均 (SD) 10° (4), 範囲 $5 \sim 13^\circ$ および 10° (4), 範囲 $5 \sim 14^\circ$]。

体幹屈曲課題

試験参加時 (t_0) では、試験群および対照群の患者は、いずれも健常被験者に比べ体幹屈曲の可動域が有意に小さかった [それぞれ平均 (SD) 64° (15), 89° (23), 98° (13), いずれも $p < 0.01$]。試験群と対照群の間でも有意差が認められた ($p < 0.01$)。試験群では、4週時 (t_1) で体幹屈曲可動域に有意な増加が認められたが [平均 (SD) 83°

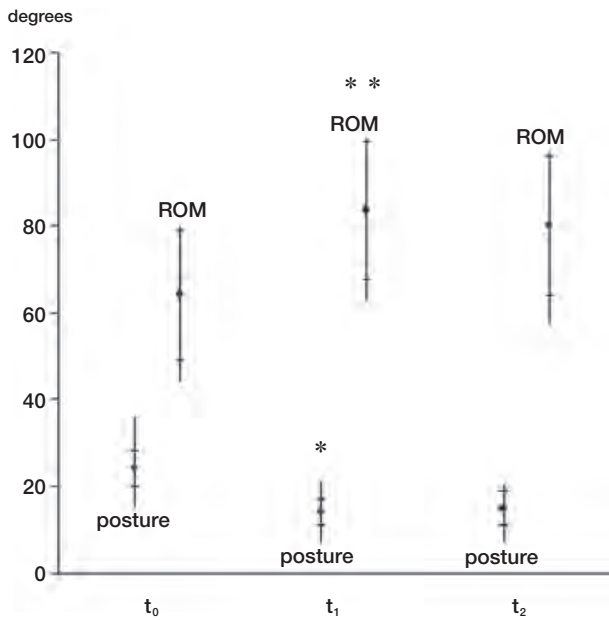


Figure 2 試験期間中の試験群の直立位での体幹屈曲 (posture) と屈曲可動域 (ROM) の平均値 (丸印), 範囲 (垂直線), 標準偏差 (水平線)。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

(15), $p < 0.001$], 6 ヶ月時 (t_2) ではさらなる有意な変化は認められなかった [80° (16), $p = 0.794$] (Figure 2)。

体幹側屈課題

試験参加時 (t_0) では, 試験群の患者は, 対照群および健常群に比べ体幹偏位側 [それぞれ平均 (SD) 29° (8), 55° (14), 65° (13), いずれも $p < 0.001$] ならびに反対側 [それぞれ平均 (SD) 14° (6), 58° (15), 65° (14), いずれも $p < 0.001$] への側屈時の体幹傾斜の可動域が有意に小さかった。体幹偏位側とその反対側との比較では, 試験群のみに有意差が認められた ($p < 0.001$)。4 週時 (t_1) では, 試験群で体幹偏位側および反対側の双方で体幹傾斜の可動域に有意な増加が認められたが [それぞれ平均 (SD) 42° (13), 29° (11), いずれも $p < 0.01$], 6 ヶ月時 (t_2) ではさらなる有意な変化は認められなかった [それぞれ平均 (SD) 39° (12), 26° (10), いずれも $p > 0.05$] (Figure 3)。

相関

直立位での体幹の屈曲と傾斜の角度は, UPDRS Part III (運動能力) スコアと軽度に相関し (それぞれ $R^2 = 0.438$, $p = 0.048$, $R^2 = 0.401$, $p = 0.044$), 体幹屈曲可動域 ($R^2 = 0.846$, $p < 0.001$), 2 つの側屈条件下の傾斜の可動域

と強く相関していた (偏位側への側屈: それぞれ $R^2 = 0.731$, $p < 0.005$, $R^2 = 0.790$, $p < 0.005$, 反対側への側屈: それぞれ $R^2 = 0.857$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.849$, $p < 0.001$)。

考 察

本研究は, 我々が知る限り, 体幹側屈のある PD 患者での特異的リハビリテーション治療後の体幹姿勢と動作の変化に関する定量的なデータの最初の報告である。

体幹姿勢コントロールは, バランス制御, 歩行, 機能的自立を維持する上で, 非常に重要な要素の 1 つであることが知られている³²⁻³⁵。いくつかの神経疾患では, 姿勢異常ならびに体幹姿勢コントロールの異常が患者の運動能力を強く障害することから³⁶⁻³⁹, このような患者では, 運動機能全体の改善を目指した特異的な体幹リハビリテーションが必要になると考えられる。

PD における姿勢異常や変形は, 頸部, 体幹, 手, つま先など全身にみられる。体幹については, 前屈と側方および前側方に傾いた姿勢が観察されている^{3,40,41}。前屈症 (camptocormia) やいわゆるピサ症候群など, 重度のジストニア姿勢の報告もある^{42,43}。しかし, PD 患者の運動機能全体に対する姿勢異常の影響や, 体幹機能の改善に特

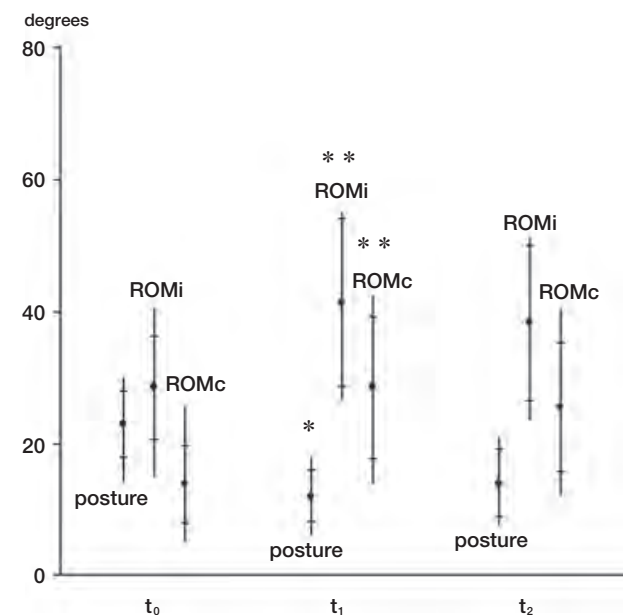


Figure 3 試験期間中の試験群の直立位での体幹傾斜 (posture) ならびに偏位側 (ROMi) および反対側 (ROMc) への傾斜の可動域の平均値 (丸印), 範囲 (垂直線), 標準偏差 (水平線)。

化したリハビリテーション介入の有効性については、今なおほとんど明らかにされていない。

本研究では3つの重要な知見が得られた。(i) 体幹側屈を特徴とする姿勢はPD患者の体幹可動性に悪影響を及ぼす。(ii) 4週間の特異的リハビリテーション療法により、体幹姿勢と体幹可動性の両者が有意に改善される。(iii) これらの変化はUPDRS Part III (運動能力) スコアの低下を伴い、臨床状態も並行して改善する。

詳述すると、試験群の患者では、直立条件下での体幹の前屈、傾斜、回旋が複合的に認められた(いずれも程度は様々)。さらに、これらの患者では、対照群および健常被験者と比較して体幹可動域が著しく低下していた。体幹側屈とUPDRS Part III (運動能力) スコアとの間には、有意性はわずかではあるが相関がみられたことから、体幹偏位がPD患者の運動障害程度を規定する一因となっている可能性が示唆される。この観察結果は、体幹の姿勢異常(体幹側屈姿勢)と運動異常(体幹の屈曲・傾斜の可動域の低下)との間に強い相関がみられたことでさらに裏付けられる。これらの結果を総合すると、体幹側屈のあるPD患者は、特異的リハビリテーション管理を必要とする身体機能的患者サブグループであることが示唆される。他の研究者は、体幹姿勢異常に加えて体幹筋強剛、歩行障害、姿勢不安定性、L-ドパへの反応性不良が認められる患者は、追加的な非薬物治療が非常に有益と考えられる特殊なPD病型である可能性が高いことを示唆しており⁴⁴、こうした成績からも本見解が支持される。

本研究で提唱した4週間のリハビリテーションプログラムは、特に体幹の筋強剛の軽減、体幹の柔軟性と可動性の改善を目的としたものである。プログラム終了時と6ヵ月時の追跡調査では直立姿勢に有意な改善がみられ、体幹の屈曲と側方偏位は治療前値のほぼ半分に軽減していた。これに加え、屈曲および側屈の課題施行中には体幹可動域に有意な増加がみられ、直立静止時の前屈や側屈の改善のみによるとは考えられない、偏位側あるいは反対側への可動性の増加も認められた。実際に、運動課題中の体幹屈曲・傾斜の可動域の絶対的増加量は、直立条件下での対応する体幹偏位の減少量のほぼ2倍に相当した(Figure 2 および 3)。この知見から、本リハビリテーションプログラムが、姿勢異常だけでなく体幹運動制限も治療対象としていることが強く示唆される。

結論として、今回のデータから次の点が示唆される。(i) 体幹姿勢異常のあるPD患者は体幹可動域の障害も示す

ことから、治療的介入の標的は体幹運動能力の改善とすべきであるとの見解が支持される。(ii) 特に体幹の柔軟性と可動性の改善を目的とした4週間の集中的リハビリテーションプログラムは、患者の臨床状態を有意に改善しうる。(iii) 体幹側屈のあるPD患者を特定することは、治療と予後の両面において重要である。以上を考慮すると、体幹姿勢および動作の定量的測定は、PD患者の正確な機能的予後を系統立てて予測し、リハビリテーション目標を具体的に設定し、運動障害の改善と薬物およびリハビリテーション介入の効果をモニタリングする上で、有用な手段であると考えられる。

謝 辞

著者らは、Salvatore Galluzzo, NTの技術支援に感謝する。本研究はイタリア保健省(Ministry of Health) (RC2003) PS/03/12の助成を受けた。

資金に関する開示

なし

著者の役割

Michelangelo Bartolo, Cristina Tassorelli: 本試験のデザイン、試験実施、本論文の執筆。Claudio Pacchetti, Simona Buscone, Anna Furnari: 試験実施。Mariano Serrao, Romildo Don: 統計解析、本論文の執筆。Alberto Ranavolo: オプトエレクトロニクスシステムのプロトコルのデザイン。Armando Perrotta, Placido Bramanti, Luca Padua, Francesco Pierelli: 原稿の改訂・批評。Giorgio Sandrini: 研究統括者として、資金調達、試験デザイン、原稿の改訂に関与。

REFERENCES

1. Duvoisin RC, Marsden CD. Note on the scoliosis of parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38:787-793.
2. Marsden CD, Duvoisin RC. Scoliosis and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1980;37:253-254.
3. Yokochi F. Lateral flexion in Parkinson's disease and Pisa syndrome. *J Neurol* 2006;253(Suppl 7):17-20.
4. Schenkman M. Physical therapy intervention for the ambulatory patient. In: Turnbull GI, editor. *Physical therapy management of Parkinson's disease*. New York: Churchill Livingstone; 1992. p 137-192.
5. Schenkman M, Shipp KM, Chandler J, Studenski SA, Kuchibhatla M. Relationships between mobility of axial structures and physical performances. *Phys Ther* 1996;76:276-285.
6. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986;1:45-49.
7. Sofuwa O, Nieuwboer A, Desloovere K, Willems AM, Chavret F, Jonkers I. Quantitative gait analysis in Parkinson's disease: comparison with a healthy control group. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1007-1013.
8. Michalowska M, Fiszer U, Krygowska-Wajs A, Owczarek K. Falls in Parkinson's disease. Causes and impact on patient's quality of life. *Funct Neurol* 2005;20:163-168.

9. Franchignoni F, Martignoni E, Ferriero G, Pasetti C. Balance and fear of falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:427–433.
10. Clubb VJ, Clubb SE, Buckley S. Parkinson's disease patients who fracture their neck or femur: a review of outcome data. *Injury* 2006;37:929–934.
11. Dibble LE, Lange M. Predicting falls in individuals with Parkinson's disease: a reconsideration of clinical balance measures. *J Neurol Phys Ther* 2006;30:60–67.
12. Davis JC. Team management of Parkinson's disease. *Am J Occup Ther* 1977;31:300–308.
13. Fahn S. Medical treatment of Parkinson's disease. *J Neurol* 1998;245:15–24.
14. Cutson TM, Laub KC, Schenkman M. Pharmacological and non-pharmacological interventions in the treatment of Parkinson's disease. *Phys Ther* 1995;75:363–373.
15. Palmer SS, Mortimer JA, Webster DD, Bistevins R, Dickinson GK. Exercise therapy for Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1986;67:741–745.
16. Formisano R, Pratesi L, Modarelli F, Bonifati V, Meco G. Rehabilitation and Parkinson's disease. *Scand J Rehabil Med* 1992;24:157–160.
17. Comella CL, Stebbins GT, Brown-Thoms N, Goetz GC. Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial. *Neurology* 1994;44:376–378.
18. Dam M, Tonin P, Casson S, Bracco F, Piron L, Pizzolato G, Battistin L. Effects of conventional and sensory-enhanced physiotherapy on disability of Parkinson's disease patients. *Adv Neurol* 1996;69:551–555.
19. Reuter I, Engelhardt M, Stecker K, Baas H. Therapeutic value of exercise training in Parkinson's disease. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:1544–1549.
20. Marchese R, Diverio M, Zucchi F, Lentino C, Abbruzzese G. The role of sensory cues in the rehabilitation of Parkinsonian patients: a comparison of two physical therapy protocols. *Mov Disord* 2000;15:879–883.
21. Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbell JL. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2008;23:631–640.
22. Schenkman M, Morey M, Kuchibhatla M. Spinal flexibility and balance control among community-dwelling adults with and without Parkinson's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M441–M445.
23. Bridgewater KJ, Sharpe MH. Trunk muscle training and early Parkinson's disease. *Physiother Theory Pract* 1997;13:139–153.
24. Schenkman M, Cutson TM, Kuchibhatla M, et al. Exercise to improve spinal flexibility and function for people with Parkinson's disease—a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1207–1216.
25. Morey M, Schenkman M, Studenski SA, et al. Spinal-flexibility-plus-aerobic versus aerobic-only training: effects of a randomized clinical trial on function in at-risk older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:M335–M342.
26. Viliani T, Pasquetti P, Magnolfi S, Lunardelli ML, Giorgi C, Serra P, Taiti PG. Effects of physical training on straightening-up processes in patients with Parkinson's disease. *Disabil Rehabil* 1999;21:68–73.
27. Hackney ME, Earhart GM. Tai Chi improves balance and mobility in people with Parkinson disease. *Gait Posture* 2008;28:456–460.
28. Hackney ME, Earhart GM. Health-related quality of life and alternative forms of exercise in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:644–648. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.03.003.
29. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Leeds AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–184.
30. Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. II. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p 153–163.
31. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427–442.
32. Thorstensson A, Oddsson L, Carlson H. Motor control of voluntary trunk movements in standing. *Acta Physiol Scand* 1985;125:309–321.
33. Oddsson LI. Control of voluntary trunk movements in man. Mechanisms for postural equilibrium during standing. *Acta Physiol Scand Suppl* 1990;595:1–60.
34. Gillen, G. Trunk control: a prerequisite for functional independence. In: Gillen G, Burkhardt A, editors. *Stroke rehabilitation: a function-based approach*, 2nd edition. St. Louis: Elsevier Science, Mosby; 1998, p 69–89.
35. Karatas M, Cetin N, Bayramoglu M, Dilek A. Trunk muscle strength in relation to balance and functional disability in inihemisphere stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:81–87.
36. Lanzetta D, Cattaneo D, Pellegatta D, Cardini R. Trunk control in unstable sitting posture during functional activities in healthy subjects and patients with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:279–283.
37. Bakker M, Allum JH, Visser JE, Grüneberg C, van de Warrenburg BP, Kremer BH, Bloem BR. Postural responses to multi-directional stance perturbations in cerebellar ataxia. *Exp Neurol* 2006;202:21–35.
38. Lalonde R, Strazielle C. Brain regions and genes affecting postural control. *Prog Neurobiol* 2007;81:45–60.
39. Van Emmerick REA, Wagenaar RC, Wingrodzka A, Wolters EC. Identification of axial rigidity during locomotion in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:186–191.
40. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi NG. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004;19:871–884.
41. Melamed E, Djaldetti R. Camptocormia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006;253(Suppl 7):vii14–vii16.
42. Bloch F, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Parkinson's disease with camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1223–1228.

Abstract

認知症を伴うパーキンソン病および Lewy 小体型認知症の患者における灰白質および白質密度のボクセル形態計測による比較

A Comparison of Gray and White Matter Density in Patients with Parkinson's Disease Dementia and Dementia with Lewy Bodies Using Voxel-Based Morphometry

*Ji E. Lee, MD, Bosuk Park, MD, Sook K. Song, MD, Young H. Sohn, MD, PhD, Hae-Jeong Park, PhD, and Phil Hyu Lee, MD, PhD

*Department of Neurology and Brain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease dementia; PDD) と Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) の臨床的・神経心理学的特徴は類似しているにもかかわらず、最近の研究では、DLB でみられる器質的・病理学的変化は PDD よりも高度であることが示されている。本研究では、3T MRI スキャナーを用いてボクセル単位の形態計測を行い、PDD の可能性が高い (probable PDD) 患者 20 例と DLB の可能性が高い (probable DLB) 患者 18 例で灰白質と白質の密度を比較した。これらの患者の認知症の全体的な重症度、背景因子はほぼ同じであった。灰白質の密度は、PDD 患者に比べ DLB 患者の左の後頭葉、頭頂葉、線条体領域で有意に低下していた。白質の密度は、

PDD 患者に比べ DLB 患者の両側後頭葉、左後頭頭頂葉で有意に低下していた。DLB 患者では白質と灰白質の萎縮の程度は同等であったが、PDD 患者では白質の萎縮は灰白質よりも著しく軽かった。灰白質密度に対する白質密度の相対的变化を解析したところ、DLB 患者では PDD 患者と比べると後頭葉の白質萎縮領域は灰白質萎縮領域よりも大きく拡がっていた。今回のデータから、灰白質と白質の萎縮はともに DLB 患者のほうが高度であること、灰白質に対する白質の相対的萎縮は PDD 患者ではそれほど高度ではないことが示された。これらのデータは、PDD と DLB の基本的性質の違いを反映している可能性がある。

Movement Disorders Vol. 25, No. 1, 2010, pp. 28–34

Key Word Lewy 小体型認知症, 灰白質密度, 認知症を伴うパーキンソン病, ボクセル形態計測, 白質密度

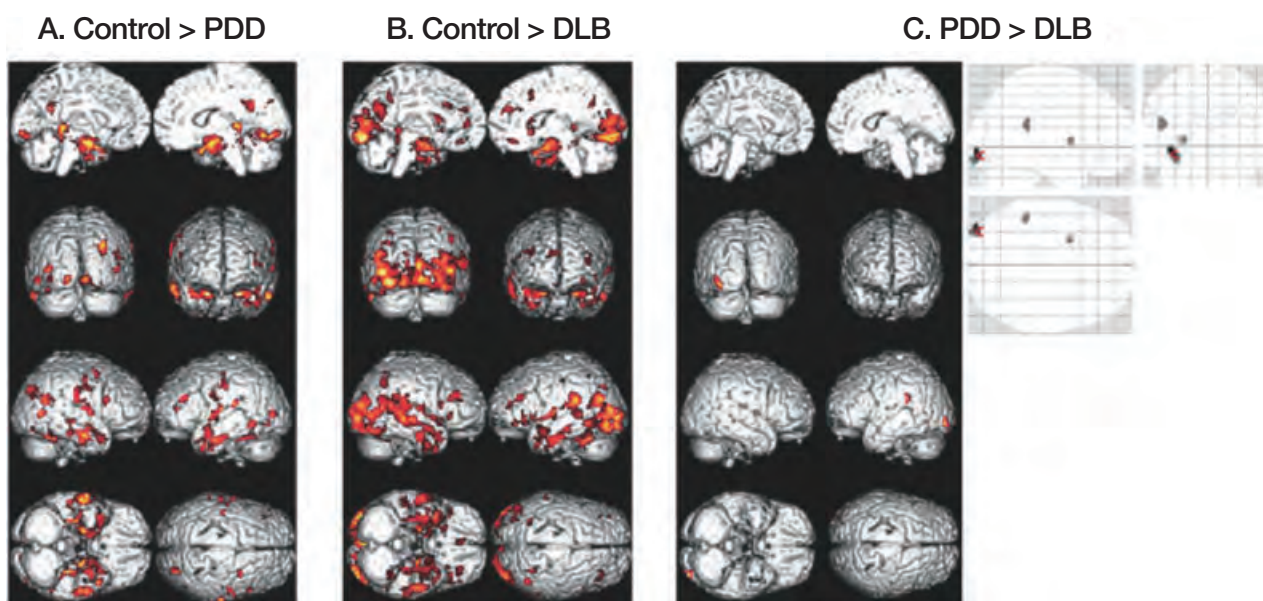


Figure 1 健常被験者に比べ認知症を伴うパーキンソン病患者 (A) と Lewy 小体型認知症患者 (B) で灰白質密度が低下していた領域、ならびに認知症を伴うパーキンソン病患者に比べ Lewy 小体型認知症患者で灰白質密度が低下していた領域 (C)。非補正 $p < 0.001$ を有意な変化とみなした。

Table 1 PDD 患者と DLB 患者の背景因子

	PDD (n = 20)	DLB (n = 18)	P-value
Age (yr)	71.9 (5.9)	73.2 (7.1)	NS
Gender (number of men)	9	5	NS
Education durations (yr)	6.1 (6.1)	7.0 (4.9)	NS
Parkinsonism duration (mo)	74.9 (60.3)	16.6 (11.6)	<0.001
Cognitive impairment duration (mo)	27.5 (35.2)	26.4 (18.6)	NS
UPDRS III scores	30.3 (15.0)	16.7 (10.0)	0.01
K-MMSE	16.7 (4.8)	15.6 (4.5)	NS
Orientation	6.1 (2.6)	5.1 (3.1)	NS
SOB	7.0 (3.4)	8.9 (4.5)	NS
Psychiatric symptoms, n (%)			
Delusions	1 (5.0%)	4 (22.2%)	NS
Hallucinations	6 (30.0%)	15 (83.3%)	0.001
Both	0 (0%)	3 (16.6%)	NS
Treatment			
Levodopa equivalent dose (mg)	586.4 (377.3)	171.6 (228.7)	<0.001
Use of cholinesterase inhibitors, n (%)	4 (20.0%)	5 (27.7%)	NS

値は平均値 (標準偏差) で示す。

PDD = 認知症を伴うパーキンソン病, DLB = Lewy 小体型認知症, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, K-MMSE = Mini Mental State Examination の韓国語版, SOB = Clinical Dementia Scale の成績スコア (box score) の合計, NS = 非有意

Abstract

パーキンソン病患者における抑うつと大うつ病性障害

Depression and Major Depressive Disorder in Patients with Parkinson's Disease

*Takeshi Inoue, MD, PhD, Mayumi Kitagawa, MD, PhD, Teruaki Tanaka, MD, PhD, Shin Nakagawa, MD, PhD, and Tsukasa Koyama, MD, PhD

*Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Kita-ku, Sapporo, Japan

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の抑うつ有症率には非常に大きなばらつきがみられる。本研究では、PD 患者における大うつ病性障害 (major depressive disorder; MDD) と、MDD を伴わない抑うつ症状について検討した。精神科医による面接を行い、抑うつ症状の精神病理学的な特徴を評価した。認知症のない日本人 PD 患者計 105 例を対象とした。抑うつのスクリーニングには、ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory-II ; BDI-II) 日本語版をカットオフ値 13/14 で使用した。BDI-II スコア > 13 の患者 (BDI 高スコア患者) には構造化面接を行い、「精神疾患の診断・統計マニュアル DSM-IV-TR」の基準を用いて包括的な精神医学的評価を行った。患者 40 例 (38%)

が BDI-II スコア > 13 であったが、29 例では抑うつ気分がまったく認められなかった。MDD の基準を満たしたのは 5 例で (3 例は現在 MDD あり、2 例は MDD の既往歴あり)、1 例は小うつ病性障害と診断された。うつ病性障害のない患者 34 例中 6 例では PD への憂慮に関連した軽度の抑うつ気分がみられ、うち 2 例では PD 症状の増悪に伴い抑うつ気分が変動した。MDD の診断において、MDD と非 MDD との鑑別上最も重要かつ有用なのが DSM-IV-TR の定義による MDD の陽性項目数である。今回の患者集団では MDD の有病率が低かったことから、PD は MDD の発症に関する心理的ストレス因子である可能性はあるが、必ずしも MDD を誘発するわけではないことが示唆される。

Movement Disorders Vol. 25, No. 1, 2010, pp. 44–49

Key Word パーキンソン病, 大うつ病性障害, Beck Depression Inventory, DSM-IV-TR

Table 1 精神医学的検査でうつ病性障害が同定された PD 患者の特徴

Case number	1	2	3	4	5	6
Age	76	63	47	49	58	78
Sex	F	F	F	M	F	F
BDI-II score	27	30	30	16	28	22
MMSE score	30	29	30	30	30	22
17-Items HDRS score	17	12	20	15	2	1
MADRS score	25	19	34	17	2	4
GAF score	55	63	51	63	71	71
Age of PD onset	71	58	42	48	46	71
Age of PD diagnosis	74	61	45	48	46	73
Age of MDD onset	75	61	45	48	46	73
Diagnosis	MDD1	MDD1	MDD1	Minor D	Past 1	Past 1
Family history of mood disorder	-	-	-	-	-	-
Antidepressant at psychiatric examination	MAP (10)	FLV (50)	None	None	None	PAX (20) MAP (10)
Antidepressant therapy after the study		FLV (100)	SER (100) MIL (30)			
17-Items of HDRS score and GAF						
At 8 weeks after Tx.		1 and 75	7 and 65			
At 16 weeks after Tx.			2 and 75			

MDD1 = 大うつ病性障害 (単一エピソード), Past 1 = 過去に MDD エピソードあり (単一エピソード), Minor D = 小うつ病性障害, MAP = マプロチリン (用量: mg/日), FLV = フルボキサミン (用量: mg/日), PAX = パロキセチン (用量: mg/日), SER = セルトラリン (用量: mg/日), MIL = ミルナシブラン (用量: mg/日), Tx = 治療

Table 2 (i) BDI 低スコアの患者群, (ii) BDI 高スコアであるが現在 MDD はない患者群, (iii) 現在 MDD がある患者群の特徴

	Low BDI		High BDI without current MDD			Current MDD	
	Mean	SD	Mean	SD	<i>P</i> value*	Mean	SD
Number of patients	65		37			3	
M/F	39/26		19/18			0/3	
Age	68.5	9	69.1	9.6	0.88	62	14.5
Duration of PD (years)	7.4	4.6	7.8	4.2	0.53	5.3	0.6
Hoehn and Yahr	2.6	0.9	2.8	0.9	0.17	2	0.9
Levodopa equivalent dose (mg/day)	243	135	261	150	0.46	183	176
MMSE score	27.5	2.6	27.7	2.7	0.68	29.7	0.6
BDI-II total score	8.0	3.2	20.1	6.1	<i>P</i> < 0.001	29.0	0.6
17-Items HDRS score			3.3	2.5		16.3	4.0
MADRS score			2.6	3.8		26.0	7.6
GAF score			73.9	6.1		56.3	6.1
Number of positive items of MDD criteria in DSM-IVTR			0.5	1.0		6.0	1.0

*BDI 低スコアの患者群と, BDI 高スコアであるが現在 MDD はない患者群とを比較した *p* 値 (Mann-Whitney *U* 検定)。

Table 3 BDI 高スコアであるが現在 MDD はない患者群 [小うつ病性障害の患者 1 例 (Table 1 の症例 4) を含めた場合と除外した場合] と現在 MDD がある患者群における BDI-II, Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Global Assessment of Functioning (GAF) の各スコアおよび DSM-IV-TR MDD 基準の陽性項目数のデータ範囲 (95%信頼区間) の比較

	High BDI without current MDD (including minor D)	High BDI without current MDD (excluding minor D)	Current MDD
N	37	36	3
BDI-II score	14–40 (17.8–21.9)	14–40 (17.9–22.0)	27–30 (24.7–33.3)
HDRS score	0–15 (2.6–4.7)	0–10 (2.5–4.2)	12–20 (6.3–26.4)
MADRS score	0–17 (1.5–4.5)	0–13 (1.3–3.9)	19–34 (7.3–44.8)
GAF score	63–81 (71.9–76.0)	64–81 (72.2–76.2)	51–63 (41.2–71.5)
Number of positive items of DSM-IV-TR MDD criteria	0–4 (0.2–0.8)	0–3 (0.1–0.6)	5–7 (3.5–8.5)

MDD = 大うつ病性障害, minor D = 小うつ病性障害

Abstract

新規発症・未投薬パーキンソン病患者における認知機能-黒質線条体の連関： $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT SPECT による研究

Cognitive-Nigrostriatal Relationships in De Novo, Drug-Naïve Parkinson's Disease Patients: A $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT SPECT Study

*Flavio Nobili, MD, Claudio Campus, PhysD, Dario Arnaldi, MD, Fabrizio De Carli, PsyD, Gaia Cabassi, PhysD, Andrea Brugnolo, PsyD, Barbara Dessi, PsyD, Silvia Morbelli, MD, Gianmario Sambucetti, MD, Giovanni Abbruzzese, MD, and Guido Rodriguez, MD

*Department of Neurosciences, Ophthalmology and Genetics, Clinical Neurophysiology Unit, University of Genoa, Genoa, Italy

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者における認知機能 - 黒質線条体の相関関係を明らかにするため、新規発症・未投薬 PD 患者 30 例と本態性振戦患者 15 例 (対照群) を対象に、一連の神経心理学的検査と、黒質線条体機能のバイオマーカーとして $[^{123}\text{I}]$ loflupane を用いた脳 SPECT を実施した。尾状核と被殻レベルでの取り込みは BasGan ソフトウェアを用いて自動抽出し、その際、部分容積効果の補正も行った。各種の神経心理学的検査間ならびに SPECT 変数間に多重共線性が認められたため、神経心理学的検査で得られた 16 のスコアに因子分析を適用し、さらに 4 つの SPECT 変数をまとめて 1 つの平均 SPECT 値 (mean SPECT value; mSPECT) を算出した。因子分析では、次の 4 つの神経心理学的因子が同定された。すなわち、遂行機能障害因子、視空間因子、言語記憶因子、「混合」因子である。PD 患者群では、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動能力) スコアと視空間因子 ($p < 0.01$) ならびに mSPECT ($p < 0.05$) との間

に逆相関が、また mSPECT と遂行機能障害因子 ($p < 0.05$) との間に正相関が認められた。事後解析では、遂行機能障害因子と両側大脳半球の尾状核での取り込みとの間に正相関が認められた ($p < 0.05$)。さらに UPDRS Part III (運動能力) スコアと、病変が弱い側の半球の被殻での取り込み ($p < 0.01$)、病変が強い側の半球の被殻および尾状核での取り込み ($p < 0.05$) との間に逆相関が認められた。対照群では、mSPECT と神経心理学的検査スコアまたは Geriatric Depression Scale (GDS) スコアとの間に相関はみられなかった。黒質 - 尾状核機能は PD 患者群の遂行能力に影響したが、対照群では影響がみられず、発症時には疾患の運動障害重症度に関連しないと考えられる。一方、PD の運動障害重症度は黒質 - 被殻障害および視空間障害に関連する。これらのデータが、認知機能低下、ひいては認知症の予測因子として果たす役割については、今後の縦断研究で確立する必要がある。

Movement Disorders Vol. 25, No. 1, 2010, pp. 35–43

Key Word パーキンソン病, 認知機能, DAT 取り込み, SPECT, 黒質線条体機能

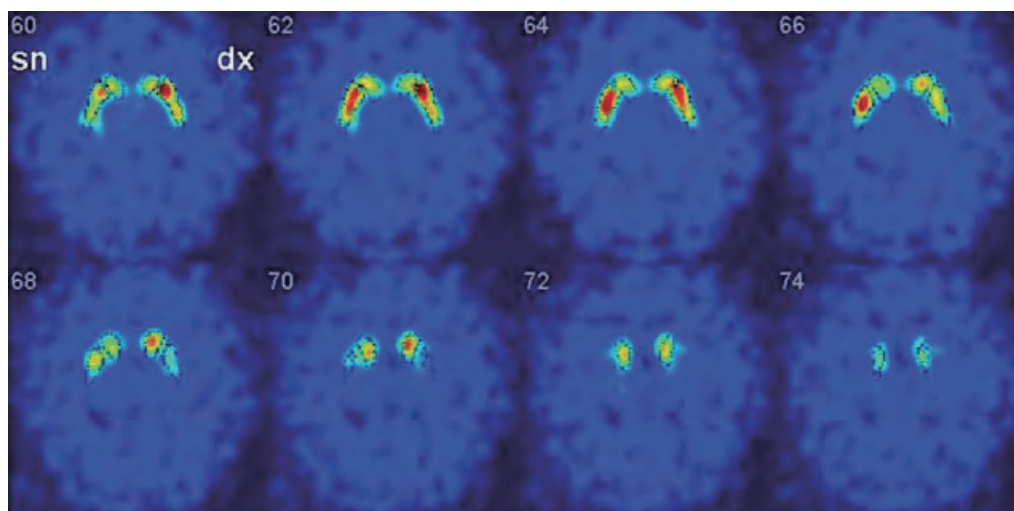


Figure 1 BasGan ソフトウェア[18]による大脳基底核の非監視 (unsupervised) 3次元セグメンテーション (小さい黒点で示す) の一例 (連続・横断面・2スライス厚の切片を示す)。尾状核および被殻レベルでの取り込み値は、背景の取り込みとともに自動算出した。尾状核の頭部だけでなく体部と尾部もセグメント化されていることに注目されたい。

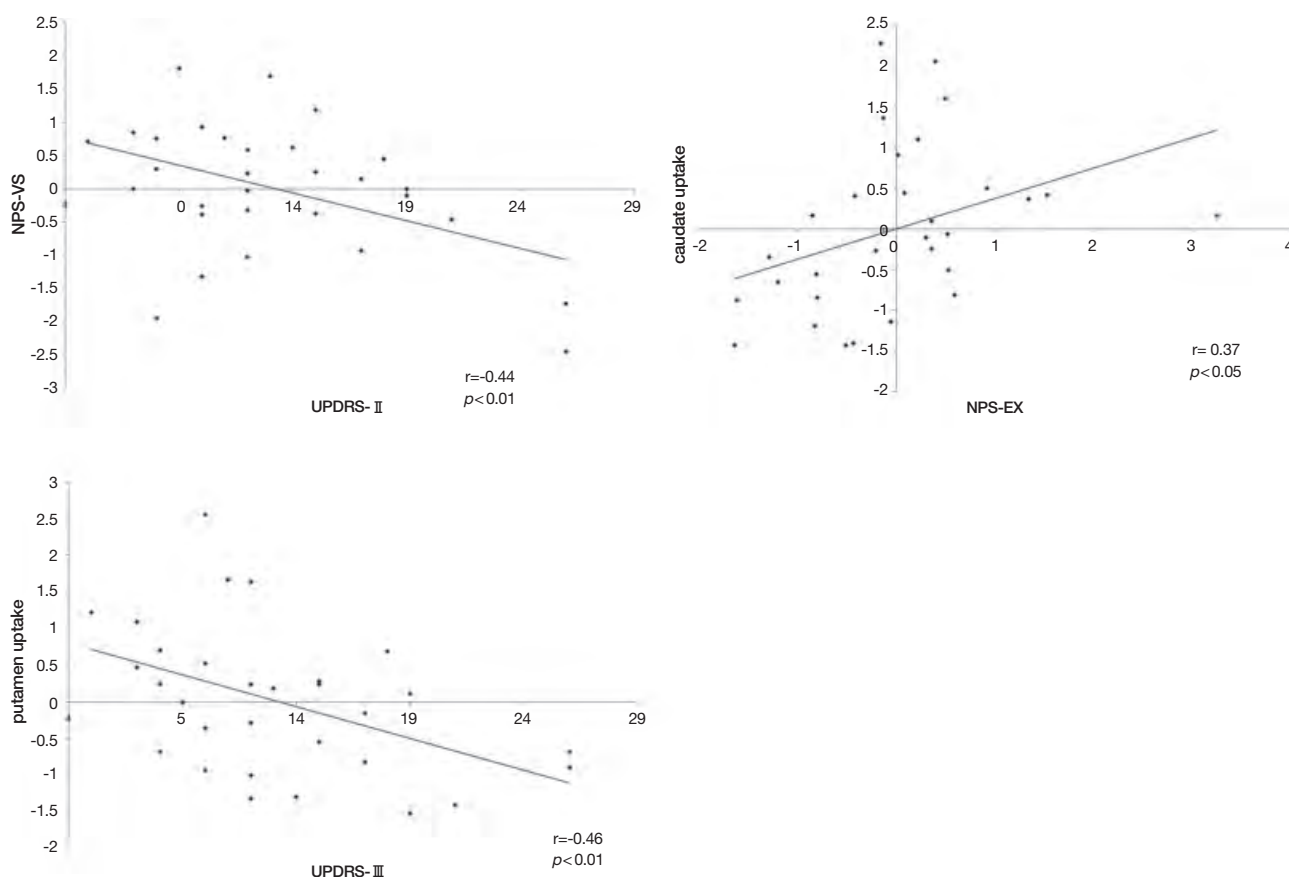


Figure 2 (a) 左上:PD 患者群において 2 番目の認知因子 (視空間因子, 視空間機能を表す) と UPDRS Part III (運動能力) スコアをプロットしたところ, 負の相関が認められた ($p < 0.01$)。認知因子スコアの算出には, 年齢および学歴の補正が可能な de-trend 法を用いた。(b) 右上: PD 患者群において 1 番目の認知因子 (遂行機能障害因子, 遂行機能を表す) と病変が弱い側の半球の尾状核での取り込みをプロットしたところ, 有意な正の相関が認められた ($p < 0.05$)。値はスコアで示し, スコアの算出には, 尾状核での取り込みに関する年齢の補正と, 遂行機能障害因子に関する年齢, 学歴, Trail Making Test Part A (TMT-A) の補正が可能な de-trend 法を用いた。(c) 左下: PD 患者群において病変が弱い側の半球の被殻での取り込みと UPDRS Part III (運動能力) スコアをプロットしたところ, 有意な負の相関が認められた ($p < 0.01$)。被殻での取り込み値の算出には, 年齢の補正が可能な de-trend 法を用いた。

Abstract

血管性パーキンソニズムとパーキンソン病の鑑別： 系統的レビュー

Differentiating Vascular Parkinsonism from Idiopathic Parkinson's Disease: A Systematic Review

*Seema Kalra, MRCP, Donald G. Grosset, MD, FRCP, and Hani T.S. Benamer, PhD, FRCP

*Department of Neurology, Royal Infirmary, University Hospital of North Staffordshire, Stoke on Trent, United Kingdom

血管性パーキンソニズム (vascular parkinsonism; VP) は様々な臨床像が混在する疾患概念であり、それは現在も変わっていない。本研究では、VPとパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) との鑑別に役立つ可能性のある臨床的特徴、神経画像検査所見、その他の検査所見を比較した研究報告を系統的にレビューした。適切なキーワードを用いて Medline, Embase, Cinahl (R), PsycINFO を検索した。研究対象に VP 患者と PD 患者が含まれ、両者の所見が比較されている報告を適格とした。選択基準を満たす論文は 25 件であった。VP 患者は、パーキンソン病患者と比べて、高齢で、罹病期間が短く、左右対称性の歩行困難を示した。また、レボドパへの反応性が低く、姿勢不安定性、転倒、認知症を生じやすい傾向にあった。錐体路徴候、仮性球麻痺、失禁は VP でより多く認められた。振戦は VP の主要所見ではなかつ

た。神経画像検査で構造的な異常が認められる割合は PD (症例の 12 ~ 43%) よりも VP (症例の 90 ~ 100%) のほうが高かったが、VP に特異的な構造画像の異常パターンはなかった。シナプス前線条体ドパミントランスポーターについて検討した 2 つの研究 (単光子放出コンピュータ断層撮影, SPECT を使用) では、PD で線条体取り込み率の有意な低下がみられたが、VP では認められなかったことが報告されている。一方、別の研究では、平均非対称性インデックスのみが PD に比べ VP で有意に低かった。新たな画像検査、電気生理学的検査、神経心理学的検査など、その他の様々な検査所見が報告されているが、使用されている診断基準が一定でないため、確固たる結論を引き出すのは困難である。さらなる研究を促進するためには、国際的に受け入れられる VP 診断基準の確立が急務である。

Movement Disorders Vol. 25, No. 2, 2010, pp. 149–156

Key Word 血管性パーキンソニズム, 特発性パーキンソン病, 臨床的特徴, CT, MRI, SPECT

Table 1 パーキンソン病と比較した血管性パーキンソニズムの臨床的特徴

Study	Study design	Study population			Diagnostic criteria for VP	Main clinical findings
		VP	PD	Controls		
Winikates and Jankovic ⁶	Retrospective, cross sectional, hospital-based study.	69	277	0	Patients with parkinsonism and a vascular score of 2 or more in a vascular rating scale ^a	Patients with VP significantly older, with gait difficulty, less levodopa responsiveness, symmetrical predominant lower body involvement, postural instability, falls, dementia, corticospinal findings, incontinence and pseudobulbar palsy
FitzGerald and Jankovic ⁷	Hospital-based cross sectional study (tertiary referral centre)	10	100	0	Marked gait difficulty with no or only minimal upper limb involvement (lower body parkinsonism)	Patients with VP have significantly shorter symptom duration, presented with gait difficulty, had less levodopa responsiveness; no difference in risk factors except hypertension

(Continued)

Table 1 (Continued)

Study	Study design	Study population			Diagnostic criteria for VP	Main clinical findings
		VP	PD	Controls		
Rampello et al ⁸	Hospital-based cohort study	39	28 ^b	0	Parkinsonism with vascular lesions on brain MRI	Patients with VP were older and 29% were levodopa responsive. Vascular risk factors, postural tremor, gait disorder, pyramidal signs, and lower body predominance more frequent in VP. UPDRS scores at baseline were higher in VP than in PD. After 2 years, VP had greater lower limb involvement than PD
Demirkiran et al ⁹	Review of medical records, cross-sectional study	16	50	0	Parkinsonism, presence of vascular lesions on brain MRI and exclusion of other causes for secondary parkinsonism	Patients with VP significantly older, shorter disease duration, gait disorder the most frequent initial symptom, 38% levodopa responsive. Vascular risk factors more common in VP. Postural instability, freezing, gait disturbance, pyramidal signs, postural tremor significantly more prevalent in VP. VP has more prominent features in the lower limbs
Yamanouchi and Nagura ¹⁰	Clinicopathological study	24	30 ^c	10 hypertensive controls	Parkinsonism with evidence of cerebrovascular lesions and no depigmentation or Lewy bodies in the substantia nigra	17% of VP had tremor (versus 73% in PD). 38% of VP had hemiparesis, 63% had pyramidal signs (versus none in PD). Half of the patients with VP had pseudobulbar palsy; 27% of patients with PD had dysphasia or dysarthria. Dementia was present in 71% of VP and 43% of PD. Only fifth of VP showed a transient response to levodopa. Asymmetry of limb rigidity 29% in VP versus 73% in PD. No difference in gait disorder between VP and PD.
Zijlmans et al ¹¹	Cross-sectional study	15	15	10	Parkinsonism with dominant frontal gait disorder aged ≥ 60 , other secondary parkinsonism excluded	No difference in patients with VP from PD and hypertensive controls in age or BP. VP more subcortical lesions than PD; cutoff 0.6% lesioned ischemic brain volume suggested; clinical severity did not correlate with lesion volume or location
Okuda et al ¹²	Cross-sectional study	55	132	0	Lower body parkinsonism with frontal gait disorder, postural instability, no resting tremor, symmetrical progression, poor response to L-dopa and multiple basal ganglia or subcortical infarctions	No difference between VP, PD, and hypertensive controls in age or MMSE. Primitive reflexes (snout, palmonental) jaw jerk, Hoffmann's and extensor plantar significantly higher in VP

血管評価尺度：

^a 病理学的所見または血管造影所見で証明されたびまん性血管病変があれば2点、パーキンソニズムの発症が臨床的な脳卒中から1ヵ月以内であれば1点、2回以上の脳卒中の病歴があれば1点、病歴に脳卒中のリスク因子が2つ以上あれば1点、神経画像検査で2つ以上の血管領域に血管病変の証拠が認められれば1点とした。

^b 70歳を超える患者のみを対象とした。

^c 年齢を一致させたパーキンソニズムのないピンスワンガー病の症例22例を含む。

MMSE = Mini Mental State Examination, PD = パーキンソン病, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, VP = 血管性パーキンソニズム

Abstract

進行性非流暢性失語症として発症する進行性核上性麻痺症候群：神経心理学的および神経画像的解析

Progressive Supranuclear Palsy Syndrome Presenting as Progressive Nonfluent Aphasia: A Neuropsychological and Neuroimaging Analysis

*Jonathan D. Rohrer, MRCP, Dominic Paviour, PhD, MRCP, Adolfo M. Bronstein, MD, FRCP, Sean S. O'sullivan, MRCP, Andrew Lees, MD, FRCP, and Jason D. Warren, PhD, FRACP

*Department of Neurodegenerative Disease, Dementia Research Centre, UCL Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom

近年、進行性非流暢性失語症 (progressive nonfluent aphasia; PNFA) と進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) の臨床スペクトラム、ならびにこれら2つの疾患単位の共通点に対する関心が高まっている。本研究では、PNFAを呈する連続14例の患者を対象に、詳細な臨床的、神経心理学的、神経画像的解析をプロスペクティブに行い、PSPの臨床基準を満たす症例を同定した。さらに、これらの患者の錐体外路機能と眼球運動機能も詳細に評価した。全患者に高解像度MR脳容積測定を行い、脳画像上で皮質厚を解析した。PNFAを呈する患者4例は、その後、典型的な動眼神経麻痺など、PSP症候群の特徴的所見を示した。この4例の神経心理学的プロファイルは他のPNFA患者と類似していたが、自らの表現を用いた自発的発話

(propositional speech) の減少はより著しかった。一方で、他のPNFA患者に比べ、言い間違いは少なく、識字能力の障害もより軽度であったが、エピソード記憶の障害および発話失行はより高度であった。PSPとPNFAの両所見を有する症例は、PNFAがなく病理学的にPSPが確認された患者5例からなる比較群に比べると、中脳萎縮はあまり顕著ではなかったが、前頭前皮質の萎縮はより著しかった。また、PSPのないPNFA症例と比べると、中脳萎縮はより著しかったが、シルヴィウス裂周囲の萎縮はあまり顕著ではなかった。要約すると、PSP-PNFA症候群とPSPのないPNFAとの間には重複する所見があるものの、特定の神経心理学的および神経解剖学的な相違点はPSP症候群の発症予測に役立つと考えられる。

Movement Disorders Vol. 25, No. 2, 2010, pp. 179–188

Key Word 原発性進行性失語症, 進行性核上性麻痺, 発話失行

Table 2 PNFA患者群, 対照群, 病理学的に古典的PSPが確認された患者群の脳容積測定データ

	PSP-PNFA (n = 4)	PNFA without PSP (n = 10)	PSP-RS (n = 5)	Controls (n = 14)
Brain volume (% TIV)	65.2 (5.9)	62.1 (4.9) ^a	65.4 (4.1)	69.4 (4.2)
Midbrain volume (% TIV)	4.2 (0.5) ^{a,b}	5.2 (1.0)	3.1 (0.5) ^{a,c,d}	5.3 (0.6)

^a $p < 0.05$ (疾患群では対照群よりも小さい)

^b $p < 0.05$ (PSP-PNFA合併群ではPSPのないPNFA患者群よりも小さい)

^c $p < 0.05$ [PSP (RS)患者群ではPSP-PNFA合併群よりも小さい]

^d $p < 0.05$ [PSP (RS)患者群ではPSPのないPNFA患者群よりも小さい]

PSP = 進行性核上性麻痺, PNFA = 進行性非流暢性失語症, RS = Richardson症候群

Table 4 PSPの臨床病型による発症年齢, 罹病期間, 死亡時年齢の比較: 本研究で示したPSP-PNFA合併例を既報のPSPコホート(文献[37], [38])と比較

	Clinical presentation	Age at onset (yr)	Disease duration (yr)	Age at death (yr)
PSP-PNFA	Difficulty with speech production	64.9 (7.2)	6.7 (2.0)	73.8 (7.0)
PSP-RS	Gaze palsy, axial rigidity, and falls	66.5 (7.4)	6.3 (2.4)	72.8 (7.1)
PSP-P	Asymmetric tremor, late falls, and gaze palsy	63.2 (9.9)	11.7 (4.9)	74.9 (9.3)
PAGF	Gradual onset of freezing of gait	61 (age range 44–78)	13 (age range 5–21)	NR

「PSP = 進行性核上性麻痺, PNFA = 進行性非流暢性失語症, RS = Richardson症候群, PSP-P = PSP-パーキンソニズム, PAGF = すくみ足を伴う純粹無動症, NR = 記録なし

Table 3 進行性失語症 / 発話失行のある PSP の既報告例と本研究で提示した 4 症例の比較

Author: Nomenclature	N	Sex	Age at onset (yr)	Symptoms/signs at onset	Gaze palsy (duration from onset, yr)	Falls (duration from onset, yr)	Duration to death (yr)	Other symptoms and signs during disease course	Pathological diagnosis
Cases in this series; PNFA	4	F	67	Articulatory difficulty: hesitant, effortful speech, confusion between yes and no	+ (3)	+ (3)	NA	Mild limb bradykinesia and rigidity, limb apraxia	NA
		M	73	Speech production impairment with word-finding difficulty and hesitancy	+ (3)	+ (1)	NA	Apathy, depression	NA
		M	65	Articulatory difficulty with effortfulness and word-finding difficulty. Loss of ability to hum or whistle	+ (8.5)	+ (8)	NA	Mild parkinsonian syndrome, with right limb myoclonus and limb apraxia	NA
		M	57	Decreased speech amount with hesitancy and effortfulness in speech production	+ (5)	+ (4)	NA	Limb apraxia	NA
Kamik et al. ⁸ ; PNFA	1	F	62	Apathy, anhedonia, worsening depression, effortful nonfluent speech	-	+ (2)	4	Severe OCD since aged 40 yrs, falls in context of post surgical foot drop	PSP
Josephs et al. ⁷ ; progressive aphasia/AOS ^a	2	F	69	AOS	+ (onset not recorded)	-	9	Limb apraxia, rigidity, and bradykinesia	Atypical PSP
		M	74	AOS	-	-	8	Limb apraxia, rigidity, and bradykinesia	Atypical PSP
Josephs et al. ⁶ ; AOS, PNFA	4	F	77	Naming difficulty and nonfluent speech	+ (2)	+ (3)	5	Mild asymmetric spasticity, axial rigidity	Atypical PSP; hippocampal sclerosis; Braak stage I
		F	53	Articulatory difficulty, AOS, emotional lability	-	-	8	Late obsessional behavior, brisk reflexes	Atypical PSP; Braak stage III
		F	69	Difficulty with pronunciation, confusion between yes/no	+ (4)	-	8	Head tremor, brisk reflexes. Family history of motor neuron disease and dementia	Atypical PSP; Braak stage IV-V; Transitional LB
		M	70	Anomia, hesitancy, paragrammatic errors, AOS	-	-	7	Mild hypomimia, late behavioral problems	Atypical PSP; amyloid angiopathy
Boeve et al. ⁵ ; PNFA	1	M	71	Anomia, AOS	-	+ (5-6)	6	Mild parkinsonism, agitation	Atypical PSP; amyloid angiopathy
Mochizuki et al. ⁹ ; PPA	1	M	64	Difficulty with spontaneous speech on the telephone	-	+ (10)	10	Right upper limb clumsiness, brisk reflexes. Repetitive behavior	PSP
Wakabayashi et al. ¹⁰ ; PPA	1	M	72	"Aphemia," decreased speech output	-	NR	6	No other early signs. Late right hemisphere (temporal/occipital) stroke	PSP
Perkin et al. ³⁶ ; PSP with dysphasia	2	F	57	Speech production difficulties	NR	NR	NA	Right upper limb tremor and rigidity	NA
		F	58	Non-fluent dysphasia	NR	NR	NA	Right upper limb rigidity	NA

^a 同著者ら (Josephs ら [6]) の既発表論文には記載されていない症例。

PSP = 進行性核上性麻痺, PPA = 原発性進行性失語症, PNFA = 進行性非流暢性失語症, AOS = 発話失行, NR = 記録なし, NA = 該当せず, OCD = 強迫性障害

Abstract

Glut-1 欠損症の運動障害スペクトラム

The Spectrum of Movement Disorders in Glut-1 Deficiency

*Roser Pons, Abbie Collins, Michael Rotstein, Kristin Engelstad, and Darryl C De Vivo

*Agia Sofia Hospital, First Department of Pediatrics, University of Athens, Athens, Greece

Glut-1 欠損症患者 57 例のビデオ記録と診療録をレビューし、運動障害のスペクトラムを評価した。Glut-1 欠損症候群患者の 89% で歩行障害が認められた。最も頻度の高い歩行異常所見は、失調性痙性歩行および失調性歩行であった。四肢動作時ジストニア (action limb dystonia) は症例の 86%、軽度舞踏病は 75% に観察された。小脳性動作時振戦は患者の 70%、ミオクローヌスは 16%、結合運動障害 (syndromic) は 21% に認められた。非てんかん性の発作性運動障害は患者の 28% に生じ、運動失調、脱力、パーキンソニズム、非運動誘発性ジスキネジア (nonkinesogenic dyskinesias)

のエピソードがみられた。ケトン食摂取の患者 40 例 (70%) では、通常食摂取の患者 17 例に比べ歩行困難は少し軽かったが、ジストニア、舞踏病、振戦、ミオクローヌス、結合運動障害、発作性イベントはより多く認められた。一部の患者では、食事のコンプライアンス不良と尿中ケトン体低下が発作性イベントの引き金となるようである。Glut-1 欠損症患者で高頻度にみられる歩行障害と運動障害は、慢性かつ間欠性の錐体路、小脳路、錐体外路障害の徴候である。これらの臨床症状は脳発達時の慢性栄養不足を反映しており、慢性的なケトosis 状態により軽減する可能性がある。

Movement Disorders Vol. 25, No. 3, 2010, pp. 275–281

Key Word グルコース、ジストニア、運動失調、痙性、発作性

Table 1 GLUT1 遺伝子欠損症における歩行*

	N (**)	Clinical phenotype by CNS score							Gender	
		Severe	Severe and moderate	Moderate	Moderate and mild	Mild	Mild and minimal	Minimal	Male	Female
Ataxic-spastic gait	20 (35%)	5 (25%)	8 (40%)	5 (25%)		1 (5%)	1 (5%)		12 (60%)	8 (40%)
Ataxia	20 (35%)		1 (5%)	5 (25%)	3 (15%)	9 (45%)	1 (5%)	1 (5%)	11 (55%)	9 (45%)
Non independent gait	6 (11%)	6 (100%)							3 (50%)	3 (50%)
Spastic gait	6 (11%)	3 (50%)	1 (17%)	2 (33%)					4 (67%)	2 (33%)
Dystonic gait	3 (5%)	1 (33%)	1 (33%)			1 (33%)			1 (33%)	2 (67%)
Normal gait	6 (11%)					4 (67%)	1 (17%)	1 (17%)	4 (67%)	2 (33%)

*一部の患者は数種類の歩行障害を示した。

**全 57 例に対するパーセント。

Table 2 GLUT1 遺伝子欠損症における運動障害

	N (*)	Clinical phenotype by CNS score						Gender		
		Severe	Severe and moderate	Moderate	Moderate and mild	Mild	Mild and minimal	Minimal	Male	Female
Dystonia	49 (86%)	10 (20%)	10 (20%)	13 (27%)	3 (6%)	8 (16%)	3 (6%)	2 (4%)	31 (63%)	18 (37%)
Chorea	43 (75%)	9 (21%)	10 (23%)	10 (23%)	3 (7%)	9 (21%)	2 (5%)		26 (60%)	17 (40%)
Stereotypies	3 (5%)	2 (67%)					1 (33%)		3 (100%)	
Tremor	40 (70%)	10 (25%)	9 (23%)	10 (25%)	3 (8%)	8 (20%)			24 (60%)	16 (40%)
Myoclonus	9 (16%)	3 (33%)	2 (22%)	1 (11%)	2 (22%)		1 (11%)		6 (67%)	3 (33%)
Dyspraxia	12 (21%)	2 (17%)	5 (42%)	1 (8%)	1 (8%)	1 (8%)		2 (17%)	9 (75%)	3 (25%)
Paroxysmal events	16 (28%)	1 (6%)	4 (25%)	4 (25%)	1 (6%)	6 (38%)			12 (75%)	4 (25%)

* 全 57 例に対するパーセント。

Table 3 運動障害とケトン食

	Ketogenic diet group*	Not ketogenic diet group**
Gait Disturbance	89.7%	87.5%
Nonindependent gait	5.1%	25.0%
Ataxic-spastic gait	38.5%	31.3%
Spastic gait	5.13%	25.0%
Dystonic gait	2.6%	12.5%
Ataxia	33.3%	43.8%
Dystonia	90.0%	76.5%
Chorea	85.0%	52.9%
Tremor	75.0%	58.8%
Myoclonus	17.9%	11.1%
Dyspraxia	22.5%	17.7%
Paroxysms	32.5%	17.7%

* ケトン食摂取患者群における歩行障害の各項目および運動障害の割合。

** ケトン食非摂取患者群における歩行障害の各項目および運動障害の割合。

Abstract

深部脳刺激療法を受けた DYT1 ジストニア患者の 長期追跡調査：非盲検試験

Long-Term Follow-Up of DYT1 Dystonia Patients Treated by Deep Brain Stimulation: An Open-Label Study

*. **, ***, **** Laura Cif, MD, Xavier Vasques, PhD, Victoria Gonzalez, MD, Patrice Ravel, PhD, Brigitte Biolsi, MD, Gwenaëlle Collod-Beroud, PhD, Sylvie Tuffery-Giraud, PhD, Hassan Elfertit, MD, Mireille Claustres, MD, PhD, and Philippe Coubes, MD, PhD

*CHRU Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac, Service de Neurochirurgie, Montpellier, France

**INSERM, U661, Montpellier, France

***Université de Montpellier 1, Montpellier, France

****CNRS UMR5203, Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier, France

DYT1 ジストニアに対する淡蒼球内節 (internal globus pallidus; GPi) の深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) 療法について、その長期効果と DBS 下での疾患の進行を検討した。本非盲検試験では患者 26 例を、(A) 両側 GPi にリード 1 組を留置した群、(B) その後の症状悪化により 2 組目のリードを両側 GPi に留置した群、の 2 群に分けた。ジストニアの評価には Burke Scale を用いた。新たに発現した症状と、症状の身体部位別分布を記録した。コホート全体では、1 年後に運動サブスコアおよび身体能力障害サブスコアに有意な減少が認められ ($p < 0.0001$)、この効果は 10 年後まで維持さ

れた。B 群では症状の悪化が認められた。1 年後は A 群 (その後症状は悪化せず) と B 群との間に有意差はなかったが、5 年後には運動スコアおよび身体能力障害スコアに有意な群間差が認められた。B 群のうち、患者 4 例で 2 回目の DBS 手術後に新たな改善が認められた。患者 26 例では、術前および全追跡調査期間のジストニア症状のある身体部位数に有意差がみられた ($p = 0.001$)。DYT1 ジストニアに対する DBS の有効性は、最長 10 年間は維持される (患者 2 例)。長期追跡調査中に新たに発現した症状は、一部の患者ではリード追加により改善する可能性がある。

Movement Disorders Vol. 25, No. 3, 2010, pp. 289–299

Key Word DYT1 ジストニア, DBS, 淡蒼球内節, 疾患進行

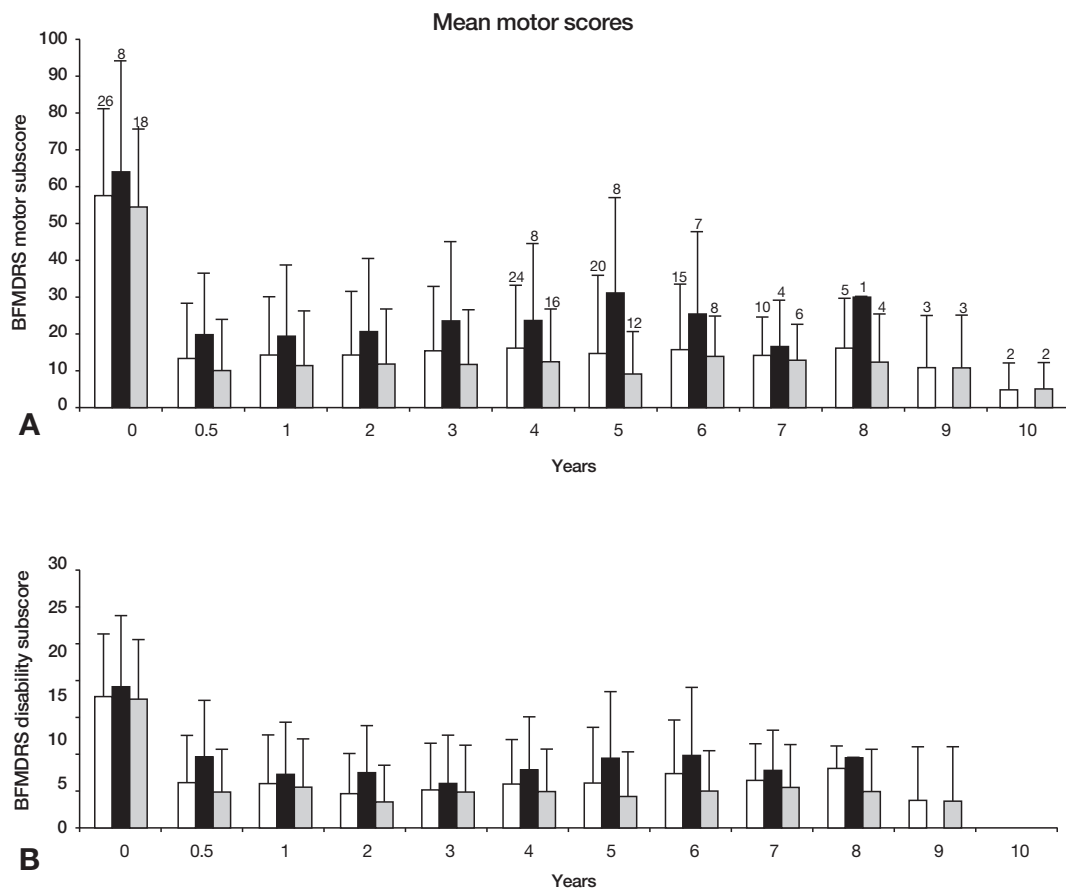


Figure 1 Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) の運動サブスコアと身体能力障害サブスコアの変化。白色バーは全患者、灰色バーは A 群、黒色バーは B 群を示す。10 年後の時点で、患者 2 例の身体能力障害スコアは 0 であったため、プロットは示していない。

Abstract

パーキンソン病における筋痛と CO₂ レーザー誘発電位で評価した侵害受容のプロセッシング

Muscular Pain in Parkinson's Disease and Nociceptive Processing Assessed With CO₂ Laser-Evoked Potentials

* **Michele Tinazzi, MD, PhD, Serena Recchia, MD, Sara Simonetto, MD, Stefano Tamburin, MD, PhD, Giovanni Defazio, MD, PhD, Antonio Fiaschi, MD, PhD, Giuseppe Moretto, MD, and Massimiliano Valeriani, MD

*Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Verona, Italy

**Ospedale Civile Maggiore, UO Neurologia Borgo Trento, Verona, Italy

筋痛は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) において最も多くみられる非ジストニア性疼痛である。この筋痛は、末梢性因子だけでなく、中枢神経系の侵害受容性入力プロセッシングの異常が関連している可能性がある。この仮説を検証するため、肩部の筋痛 (運動症状と同側) を訴える片側パーキンソニズムの PD 患者 11 例で、肩部刺激 (三角筋上の皮膚) に反応する CO₂ レーザー誘発電位 (laser-evoked potential; LEP) を記録し、疼痛のない片側パーキンソニズムの PD 患者 12 例と健常被験者 11 例の結果と比較した。帯状皮質と島から発生すると考えられる N2/P2 LEP の振幅は、臨床症状のある側であるか否かにかかわらず、PD 患者の 2 つの群

では対照群よりも有意に小さかった。PD 患者の 2 つの群では、運動症状の重症度と N2/P2 振幅異常との間に有意な相関は認められなかった。筋痛のある PD 患者の疼痛側肩部刺激後の N2/P2 振幅は、非疼痛側肩部刺激後の N2/P2 振幅、あるいは疼痛のない PD 患者の振幅と比較して有意に小さかった。筋痛のある PD 患者群では、筋痛強度と N2/P2 振幅異常に有意な相関は認められなかった。これらの結果から、PD における侵害受容性入力プロセッシングの異常が示唆され、これはパーキンソニズムの運動徴候の臨床的発現とは独立していると考えられる。これらの変化は筋痛の存在下でより明瞭に認められる。

Movement Disorders Vol. 25, No. 2, 2010, pp. 213–220

Key Word CO₂ レーザー誘発電位, 筋痛, 侵害受容, パーキンソン病, 体性感覚系

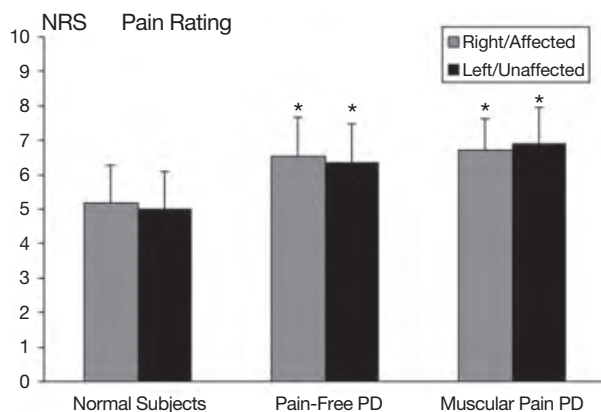


Figure 1 健常被験者, 疼痛のないPD患者, 筋痛のあるPD患者における両側腕部刺激後の laser pain rating のヒストグラム。バーは標準偏差を示す。アスタリスクは有意差を示す (Bonferroni の修正を伴う Student *t* 検定, $p < 0.05$)。両患者群では, 患側・非患側のいずれにおいても, 平均 laser pain rating は健常被験者に比べ有意に大きかった。また, 患側・非患側のいずれにおいても, 両患者群の間に差は認められなかった。

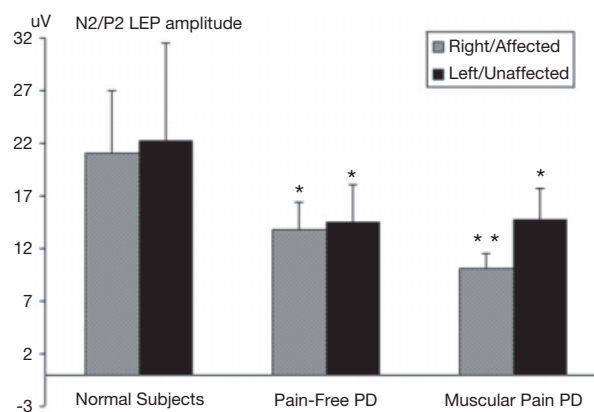


Figure 3 健常被験者, 疼痛のないPD患者, 筋痛のあるPD患者における肩部刺激後の N2/P2 振幅のヒストグラム。バーは標準偏差を示す。アスタリスクは有意差を示す (Bonferroni の修正を伴う Student *t* 検定, $p < 0.05$)。両患者群では, 患側・非患側のいずれにおいても, 平均 N2/P2 振幅は健常被験者に比べ有意に小さかった。PD患者の2つの群を比較すると, 疼痛側肩部刺激後の N2/P2 振幅は, 非疼痛側肩部刺激後の N2/P2 振幅, あるいは疼痛のないPD患者の両側肩部刺激後の N2/P2 振幅と比較して, 有意に小さかった。

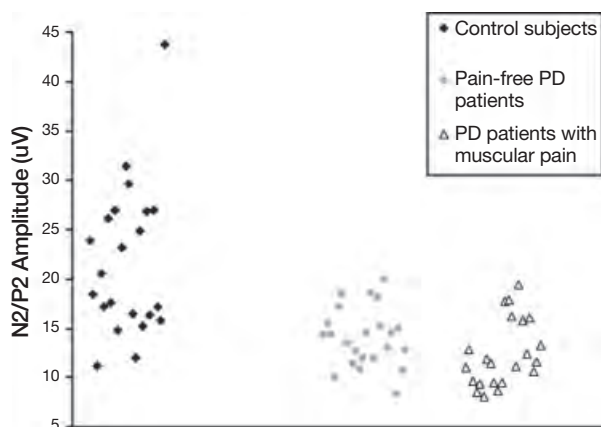


Figure 4 両側肩部刺激後の健常被験者と, 患側・非患側刺激後の両患者群における N2/P2 振幅値の分布。健常被験者と両患者群の個々の N2/P2 振幅値には若干の重なりがみられたが, 両患者群では患側・非患側のいずれにおいても, 平均 N2/P2 振幅は健常被験者に比べ有意に小さかった。

Table 2 健常被験者, 疼痛のないPD患者, 筋痛のあるPD患者の N2 および P2 潜時の平均値 (± SD)

Groups	Side (shoulder)	N2 latency (ms)	P2 latency (ms)
Normal subjects	Right	182.50 ± 28.9	283.60 ± 33.1
	Left	181.70 ± 32.8	283.40 ± 34.6
Pain-free PD patients	Affected	176.70 ± 27.6	286.20 ± 20.6
	Unaffected	177.00 ± 21.3	293.90 ± 30.5
Pain PD patients	Affected	178.20 ± 15.3	286.00 ± 44.5
	Unaffected	184.40 ± 21.3	282.70 ± 28.7

Abstract

本態性振戦に対する長期の深部脳刺激：12年間の臨床病理学的追跡調査

Long-Term Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: 12-Year Clinicopathologic Follow-Up

*Daniel J. DiLorenzo, MD, PhD, Joseph Jankovic, MD, *Richard K. Simpson, MD, Hidehiro Takei, MD, and Suzanne Z. Powell, MD

*Department of Neurosurgery, The Methodist Hospital, Houston, Texas, USA

深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) 療法を 12 年間受けた本態性振戦 (essential tremor; ET) 患者 1 例の臨床経過および病理解剖所見について報告する。本症例は 75 歳女性で、術前には 13 年間の進行性 ET の病歴があった。1996 年に 4 極 DBS 電極を両側の視床中間腹側核に埋め込み、上腕の振戦は速やかに軽減した。初回の埋め込み術から 12 年後に行った脳の病理組織学的検討では、電極カテーテル経路の周囲に多核巨細胞と反応性グリオシスからなる 20 ~ 25 μm の線維鞘が形成されていたことが明らかになった。L26

免疫反応性によりリンパ球浸潤が認められたが、これは CD20 (B 細胞) よりも CD3 (T 細胞) 染色で優位であった。小脳には軸索スフェロイドが認められ、プルキンエ細胞は脱落していた。埋め込み術から 12 年後、電極周辺の異物反応およびグリオシスは最小限に抑えられており、DBS の長期安全性が裏付けられる。本症例報告は、DBS 後の剖検を含む追跡調査として最も長期にわたるもので、ET に伴う組織学的変化を確認したものである。

Movement Disorders Vol. 25, No. 2, 2010, pp232–238

Key Word 深部脳刺激, 本態性振戦, 剖検, 臨床病理

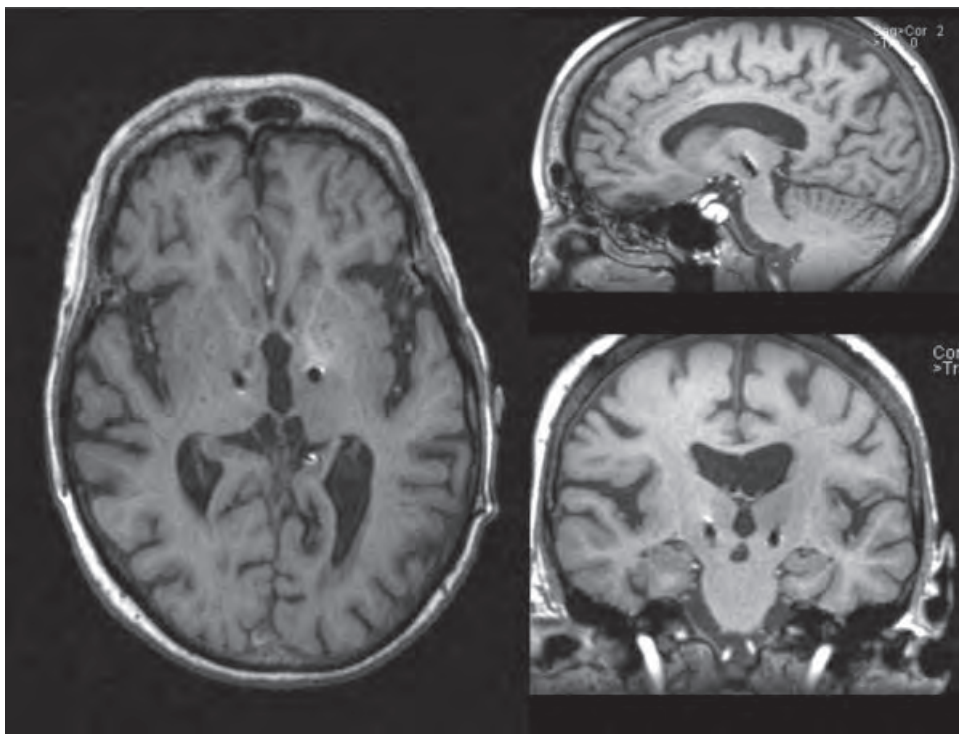


Figure 1 初回の埋め込み術から 11 年 5 ヶ月後 (2007 年 6 月) の脳 MRI 画像。電極は両側性に視床内またはその直下に視認できる (左: T1 軸位断, 右上: T1 矢状断, 右下: T1 冠状断)。

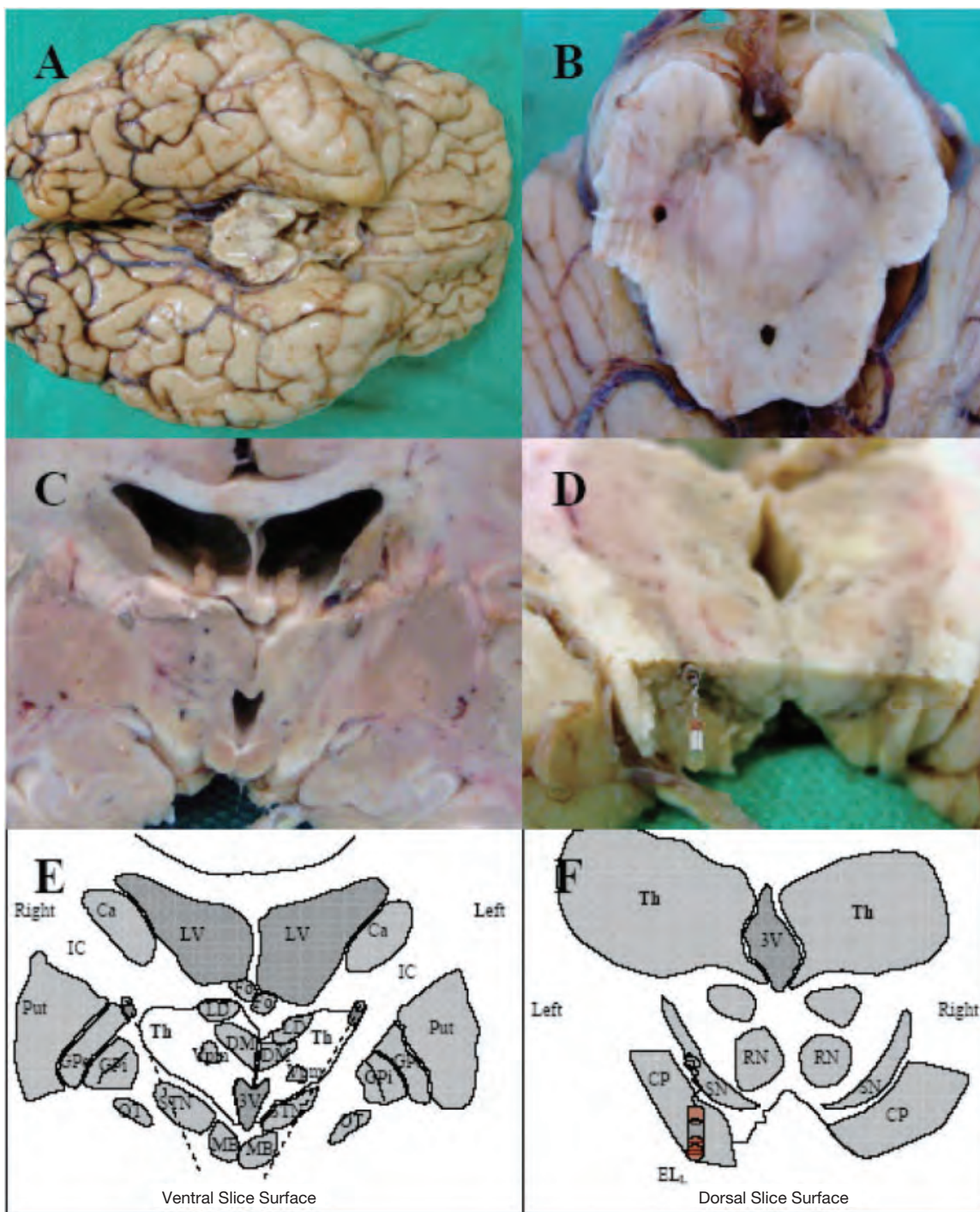


Figure 2 脳標本の肉眼解剖学的所見は正常で、DBS 電極チップの位置が確認できる。(A) 中脳で切断した腹側脳割面：脳のサイズは正常で、DBS 電極チップは左後外側黒質に位置している。(B) 中脳割面より遠位にある尾側脳幹および小脳の割面：肉眼解剖学的所見は正常で、左後外側黒質に電極経路を認める。(C) 乳頭体を通る冠状断脳切片の腹側割面：両側の DBS 電極配置の近位部は視床外側面に沿って通過している。(D) 冠状断脳切片の尾側部の背側・尾側割面：左の DBS 電極チップは黒質後外側部に位置している。(E) C に対応する神経構造とその名称。点線は視床 (Th) 外側および STN に沿った推定電極経路を示す。(F) D に対応する神経構造とその名称。左の DBS 電極チップは左後外側黒質 (SN) に位置する。LV = 側脳室、3V = 第 3 脳室、Th = 視床、Ca = 尾状核、Fo = 脳弓、LD = 視床背外側核、DM = 視床背内側核、Vpm = 視床後内側腹側 (ventralposteromedial; VPM) 核、STN = 視床下核、MB = 乳頭体、OT = 視索、Put = 被殻、GPe = 淡蒼球外節、GPi = 淡蒼球内節、CP = 大脳脚、SN = 黒質、RN = 赤核、EL_L = 左電極 (カラーの図は www.interscience.wiley.com のオンライン版で閲覧可能)

Abstract

進行性核上性麻痺－パーキンソニズム (PSP-P) の臨床診断精度を改善する特徴は何か

What Features Improve the Accuracy of the Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy-parkinsonism (PSP-P)?

***David R Williams, PhD, FRACP and Andrew J Lees, MD, MRCP

*Van Cleef Roet Centre for Nervous Diseases, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

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

進行性核上性麻痺 - パーキンソニズム (progressive supranuclear palsy-parkinsonism; PSP-P) は神経原線維変性を特徴とする原発性タウオパチーで、診察時にパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD), 多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA), 血管性パーキンソニズム (vascular parkinsonism; VP) と誤診されることが多い。本研究の目的は、PSP-P とこれらの他疾患との鑑別上有用と考えられる特定の臨床的特徴 (グリーンフラッグ) を同定することである。Queen Square Brain Bank に情報が保管されている患者 726 例から、PSP-P 患者 37 例を同定した。症例記録をレトロスペクティブにレビューし、PSP-P 群と、Lewy 小体関連パーキンソニズム [PD 患者 444 例, Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) 患者 46 例], MSA (90 例), VP (19 例) の臨床的特徴を、

2×2 分割表による比率として χ^2 検定で比較した。それぞれの臨床的特徴について感度、特異度、陽性適中率 (positive predictive value; PPV), 陰性適中率 (negative predictive value; NPV) を算出した。特異度 > 0.85 または PPV > 0.85 であれば、信頼性の高い識別因子とみなした。PSP-P を予測する臨床的特徴はなかったが、晩期薬剤誘発性ジスキネジア (特異度 0.92, PPV 0.99), 晩期自律神経障害 (特異度 0.94, PPV 0.99), 何らかの幻視 (特異度 0.94, PPV 0.99) を識別因子とすることで、現在利用可能な PD 診断基準による予測よりも良好に PD と PSP-P とを鑑別できた。PSP-P は、PD, DLB, MSA, VP と多くの臨床的特徴を共有しているが、幻視、薬剤誘発性ジスキネジア、自律神経障害はきわめてまれであり、有用な除外基準となる可能性がある。

Movement Disorders Vol. 25, No. 3, 2010, pp. 357–362

Key Word 進行性核上性麻痺, PSP-P, Richardson 病, パーキンソン病

Table 3 進行性核上性麻痺－パーキンソニズムと多系統萎縮症における臨床的特徴の発現頻度の比較 (PSP-P 対 MSA)

Criteria	PSP-P (%)	MSA (%)	* χ^2 P value	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Early features							
Falls	3	22	0.010	0.03	0.78	0.05	0.66
Cognitive dysfunction	14	3	0.027	0.14	0.97	0.63	0.72
Non-specific eye symptoms	16	1	0.001	0.16	0.99	0.86	0.74
Cerebellar signs	0	13	0.03	0.00	0.88	0.00	1.00
Autonomic dysfunction	0	54	<0.001	0.00	0.46	0.00	1.00
Late features							
Falls	97	78	0.012	0.97	0.22	0.34	0.95
Cognitive dysfunction	60	26	0.006	0.59	0.74	0.49	0.81
Axial rigidity	71	48	0.04	0.71	0.53	0.37	0.82
Vertical SNGP	68	10	<0.001	0.68	0.90	0.72	0.89
Dysphagia	75	90	0.027	0.75	0.10	0.27	0.47
Non-specific eye symptoms	56	10	<0.001	0.56	0.90	0.69	0.83
Pyramidal signs	14	57	<0.001	0.14	0.43	0.10	0.52
Cerebellar signs	3	35	<0.001	0.03	0.65	0.03	0.62
Autonomic dysfunction	6	90	<0.001	0.06	0.10	0.03	0.20

PPV = 陽性適中率, NPV = 陰性適中率

Table 2 進行性核上性麻痺 - パーキンソニズムとパーキンソン病における臨床的特徴の発現頻度の比較 (PD 対 PSP-P)
(*Lewy 小体型認知症は除く)

Criteria	PSP-P (%)	PD (%)	* χ^2 P value	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Early features							
Tremor	51	77	0.001	0.51	0.23	0.05	0.78
Axial rigidity	27	7	<0.001	0.27	0.93	0.22	0.94
Limb rigidity	66	80	0.048	0.66	0.20	0.06	0.89
Asymmetric onset	46	86	<0.001	0.46	0.14	0.06	0.86
Postural instability	19	7	0.034	0.19	0.93	0.18	0.93
Dysarthria/dysphonia	30	9	0.001	0.30	0.91	0.15	0.94
Dysphagia	11	1	0.001	0.11	0.99	0.50	0.93
Non-specific eye symptoms	16	3	0.001	0.16	0.97	0.32	0.93
Pyramidal signs	8	2	0.033	0.08	0.98	0.25	0.93
Cognitive dysfunction (PSP-P vs. DLB only)	14	100*	<0.001*	0.14*	0.00*	0.10*	1.0*
Early hallucinations (PSP-P vs. DLB only)	0	73*	<0.001*	0.00*	0.26*	0.00*	0.24*
Late features							
Falls	97	71	<0.001	0.97	0.29	0.21	0.99
Tremor	58	89	<0.001	0.58	0.11	0.12	0.96
Axial rigidity	71	29	<0.001	0.71	0.71	0.17	0.97
Limb rigidity	92	99	0.004	0.92	0.01	0.07	0.57
Postural instability	97	74	0.003	0.97	0.26	0.10	0.99
Vertical SNGP	68	11	<0.001	0.68	0.89	0.74	0.86
Abnormal saccades	83	29	0.014	0.83	0.71	0.76	0.81
Dysphagia	75	57	0.039	0.75	0.43	0.13	0.94
Non-specific eye symptoms	56	24	<0.001	0.56	0.76	0.18	0.95
Drug induced dyskinesias	8	58	<0.001	0.08	0.42	0.01	0.84
Autonomic dysfunction	6	38	<0.001	0.06	0.62	0.01	0.87
Any hallucinations	6	53	<0.001	0.06	0.47	0.01	0.89
Levodopa Response							
Grade 1	28	2	<0.001	0.28	0.98	0.67	0.95
Grade 2	44	10	<0.001	0.44	0.90	0.20	0.93
Grade 3	17	38	0.011	0.17	0.62	0.04	0.89
Grade 4	11	50	<0.001	0.11	0.50	0.02	0.86

PPV = 陽性適中率, NPV = 陰性適中率

Table 4 進行性核上性麻痺 - パーキンソニズムと血管性パーキンソニズムにおける臨床的特徴の発現頻度の比較
(PSP-P 対 VP)

Criteria	PSP-P %	VP %	* χ^2 P value	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Early features							
Falls	3	21	0.040	0.03	0.79	0.20	0.29
Non-specific eye symptoms	16	0	0.045	0.16	0.00	1.00	0.00
Pyramidal signs	8	33	0.044	0.08	0.67	0.33	0.27
Late features							
Falls	97	67	0.003	0.97	0.33	0.74	0.86
Axial rigidity	71	33	0.02	0.71	0.67	0.79	0.57
Postural instability	97	76	0.037	0.97	0.24	0.72	0.80
Dysarthria/dysphonia	89	53	0.014	0.89	0.47	0.80	0.64
Non-specific eye symptoms	56	5	0.004	0.56	0.95	0.95	0.53
Pyramidal signs	14	47	0.020	0.14	0.53	0.36	0.24

PPV = 陽性適中率, NPV = 陰性適中率

Abstract

パーキンソン病および Lewy 小体型認知症における幻視と視覚情報処理障害

Visual Hallucinations and Altered Visual Information Processing in Parkinson Disease and Dementia with Lewy Bodies

*Akira Kurita, MD, Maiko Murakami, MD, Satoshi Takagi, MD, Masato Matsushima, MD, and Masahiko Suzuki, MD

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

Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) および認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with dementia; PDD) では、幻聴はまれであるが幻視はよく認められる。これらの疾患における幻視の病態生理を神経生理学的に解明するため、DLB、PDD、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) 患者の事象関連電位 (event-related potential; ERP) を検討した。幻視のある PDD (PDD-H) 患者 (11 例)、幻視のない PDD (PDD-N) 患者 (6 例)、DLB 患者 (24 例)、AD 患者 (21 例) において、視覚と聴覚の ERP 潜時を比較した。視覚 ERP と聴覚 ERP は、それぞれ

顔認知課題、従来の聴覚オドボール課題により誘発した。平均視覚 P3 潜時は、PDD-H 群と DLB 群では AD 群よりも有意に長かった。一方、平均聴覚 P3 潜時は全 4 群で同等であった。平均視覚 P2 潜時は、PDD-N 群、PDD-H 群、DLB 群では対照群よりも有意に長かった。本知見から、視覚認知機能は、幻覚のある DLB および PDD 患者で選択的に障害されていることが示唆された。幻視は、PDD および DLB の病理学的変化に起因する主要視覚認知障害と部分的に関連している可能性がある。さらに、本障害が顔情報処理過程の早期段階で起こることも示唆された。

Movement Disorders Vol. 25, No. 2, 2010, pp. 167-171

Key Word 幻視, 情報処理, 事象関連電位, パーキンソン病, Lewy 小体型認知症

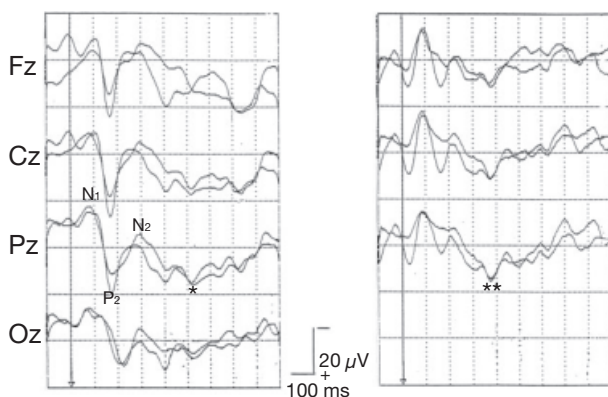


Figure 1 幻覚のある 61 歳の認知症を伴うパーキンソン病患者。視覚 (左) と聴覚 (右) の事象関連電位。アスタリスクは、正中頭頂部 (Pz) 記録の視覚 P3 成分 (visual P3 component; VP3) (左: 516 ms) および聴覚 P3 成分 (auditory P3 component; AP3) (右: 370 ms) を示す。

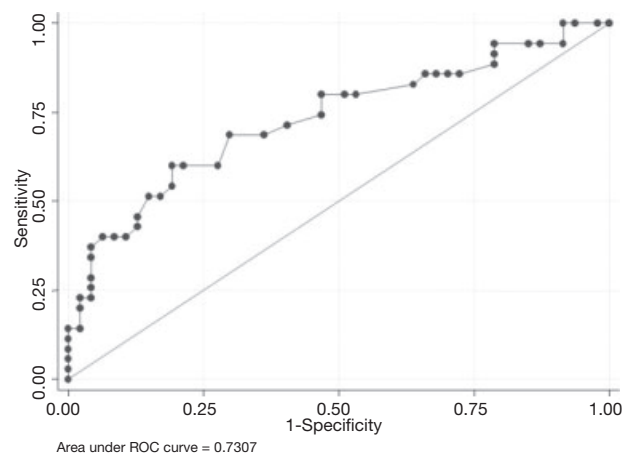


Figure 2 幻視の有無 (幻視あり: PDD-H, DLB, 幻視なし: 対照, PDD-N, AD) に基づく VP3/AP3 比の受診者動作特性 (ROC) 曲線。曲線下面積は 0.73 (95% 信頼区間: 0.62 ~ 0.84)。



効能効果追加

ドパミン作動性パーキンソン病治療剤
レストレスレッグス症候群治療剤

ビ・シフロール[®]錠 0.125mg
0.5mg

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

劇薬、処方せん医薬品^{注)}

^{注)}注意—医師等の処方せんにより使用すること

薬価基準収載

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

製造販売 日本ベリンガーインゲルハイム株式会社
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

資料請求先 DIセンター
☎0120-189-779(受付時間：9:00～18:00土・日・祝日・弊社休業日を除く)



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社