



# Movement Disorders

## INCLUDED IN THIS ISSUE

### Full Articles

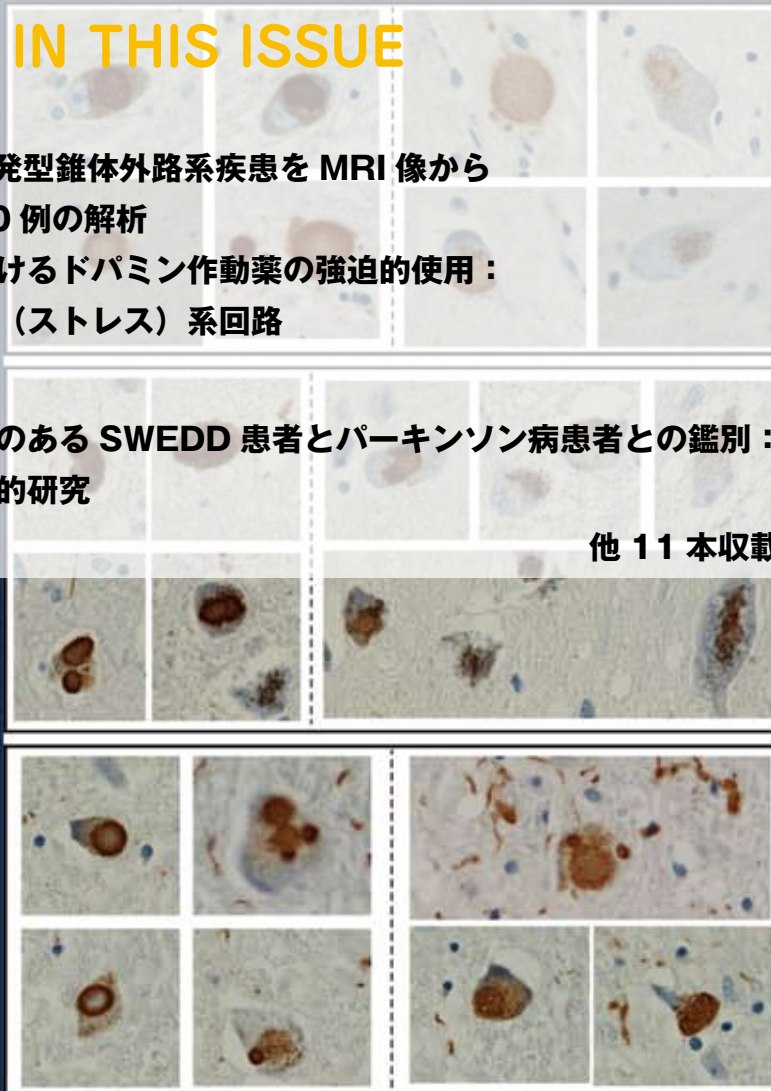
Wilson 病と他の早発型錐体外路系疾患を MRI 像から鑑別できるか？ 100 例の解析

パーキンソン病におけるドパミン作動薬の強迫的使用：報酬系回路と抗報酬（ストレス）系回路

### Abstracts

非対称性安静時振戦のある SWEDD 患者とパーキンソン病患者との鑑別：臨床的・電気生理学的研究

他 11 本収載



# Movement Disorders



Official Journal of the Movement Disorder Society

EDITORS-IN-CHIEF

**Jose A. Obeso, MD, PhD**

University of Navarra  
Pamplona, Spain

**C. Warren Olanow, MD, FRCPC**

Mount Sinai School of Medicine  
New York, New York, USA

**Erwan Bézard**  
Bordeaux, France

**Karl Kiebertz**  
Rochester, New York, USA

ASSISTANT EDITOR  
**Manuel Alegre**  
Pamplona, Spain

ASSOCIATE EDITORS

**Kailash P. Bhatia**  
London, United Kingdom

**Serge Przedborski**  
New York, New York, USA

CME EDITOR  
**Kelly Lyons**  
Kansas City, Kansas, USA

**David J. Burn**  
Newcastle, United Kingdom

**Kapil Sethi**  
Augusta, Georgia, USA

ASSISTANT EDITOR  
**Michelle Tagliati**  
New York, New York, USA

## INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

**Dag Aarsland**  
Stavanger, Norway

**Angelo Antonini**  
Monza, Italy

**Erwan Bézard**  
Bordeaux, France

**Maren E. Bodden**  
Marburg, Germany

**Vincenzo Bonifati**  
Rotterdam, The Netherlands

**Paolo Calabresi**  
Perugia, Italy

**Richard Camicioli**  
Edmonton, Alberta, Canada

**Mark R. Cookson**  
Bethesda, Maryland, USA

**Ted Dawson**  
Baltimore, Maryland, USA

**Alfonso Fasano**  
Rome, Italy

**Victor Fung**  
Westmead, Australia

**Glenda Halliday**  
Sydney, Australia

**Regina Katschenschlager**  
Vienna, Austria

**Karl Kiebertz**  
Rochester, New York, USA

**Christine Klein**  
Luebeck, Germany

**Paul Krack**  
Grenoble, France

**Andres Lozano**  
Toronto, Ontario, Canada

**Pablo Martinez-Martin**  
Madrid, Spain

**Hiroshi Matsuda**  
Saitama, Japan

**Mike McDermott**  
Rochester, New York, USA

**Giuseppe Meco**  
Rome, Italy

**Janis Miyasaki**  
Toronto, Ontario, Canada

**Tetsutaro Ozawa**  
Niigata, Japan

**Walter Paulus**  
Göttingen, Germany

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

**Webster Ross**  
Honolulu, Hawaii, USA

**Terrance Sanger**  
Palo Alto, California, USA

**W.M. Michael Schüpbach**  
Paris, France

**Klaus Seppi**  
Innsbruck, Austria

**Fabrizio Stocchi**  
Chieti, Italy

**Louis Tan**  
Singapore, Singapore

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

**Mathias Toft**  
Oslo, Norway

**Claudia Trenkwalder**  
Kassel, Germany

**Bob van Hilten**  
Leiden, The Netherlands

**Jens Volkmann**  
Kiel, Germany

**Daniel Weintraub**  
Philadelphia, Pennsylvania, USA

 **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](mailto:ProductionJapan@wiley.com)

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

Wiley-Blackwell

Corporate Sales Associate Director: Kimiyoshi Ishibashi

Assistant Production Manager: Shintaro Ashika

Production Editor: Yukiko Takahashi

監修:	<b>水野 美邦</b>	順天堂大学医学部附属 順天堂越谷病院院長		
編集委員:	<b>宇川 義一</b>	福島県立医科大学医学部 神経内科学講座教授	<b>高橋 良輔</b>	京都大学医学研究科臨床神経学教授
	(五十音順)		<b>野元 正弘</b>	愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科教授
	<b>梶 龍児</b>	徳島大学医学部神経内科教授	<b>服部 信孝</b>	順天堂大学医学部脳神経内科教授
	<b>近藤 智善</b>	公立大学法人和歌山県立医科大学 神経内科教授	<b>山本 光利</b>	香川県立中央病院神経内科主任部長

## Full Articles

Wilson病と他の早発型錐体外路系疾患をMRI像から鑑別できるか? 100例の解析	2
パーキンソン病におけるドパミン作動薬の強迫的使用: 報酬系回路と抗報酬(ストレス)系回路	9

## Abstracts

非対称性安静時振戦のあるSWEDD患者とパーキンソン病患者との鑑別: 臨床的・電気生理学的研究	19	パーキンソン病における不安障害: 有病率とリスク因子	30
孤発性パーキンソン病における前屈症: 傍脊椎筋の限局性ミオパチー	20	クラスター解析によるパーキンソン病サブタイプの同定: 系統的レビュー	32
孤発性パーキンソン病での前屈症はミオパチーによる: 多方面からのアプローチによる研究	22	ATP13A2変異(PARK9)は脳内鉄蓄積を伴う神経変性を引き起こす	34
進行性核上性麻痺における嗅覚障害	24	パーキンソン病における複雑性発作性夜間行動	36
認知症を伴うあるいは伴わないパーキンソン病における海馬, 尾状核および脳室の変化	26	ヨーロッパにおける抗パーキンソン病治療薬の処方パターン	38
Hoehn and Yahr病期の移行時間で評価したパーキンソン病の進行	28	様々な非運動徴候による早期パーキンソン病の鑑別: 症例対照研究	40

表紙: 移植神経におけるLewy小体(Lewy body; LB)およびLewy neurite(LN)の不均質性。12年前と16年前に移植した神経細胞および患者自身の黒質神経細胞には、様々な形の $\alpha$ -シヌクレイン陽性構造物がみられる。高倍率像では、濃密な $\alpha$ -シヌクレイン免疫反応を示すLB-LNと(点線の左側)、粗い網状の反応を示すLB-LNが認められる(点線の右側)。(Li et al., Movement Disorders, 2010, Vol. 25 No. 8, page 1091)

# Wilson 病と他の早発型錐体外路系疾患を MRI 像から鑑別できるか？ 100 例の解析

## Do MRI Features Distinguish Wilson's Disease from Other Early Onset Extrapyrimal Disorders? An Analysis of 100 Cases

\*L.K. Prashanth, DM, S. Sinha, MD, DM, A.B. Taly, MD, DM, and M.K. Vasudev, MD

\*Departments of Neurology, National Institute of Mental Health and Neurosciences (NIMHANS), Bangalore, India

磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging; MRI) は、様々な錐体外路系疾患の評価によく使用されている。Wilson 病 (Wilson's disease; WD) の数ある MRI 像の中で、WD と他の早発型錐体外路系疾患 (early onset extrapyramidal disorder; EOEPD) とを鑑別できるのは「パンダの顔 (face of the giant panda)」徴候のみである。神経精神型 WD と他の EOEPD を鑑別する際の様々な MRI 像の有用性を確認するため、2003 年 1 月～2008 年 11 月に MRI を施行された EOEPD 患者 100 例 (男/女比 = 56/44) (5～40 歳) を対象に今回の後向き解析を実施した。臨床像を記録するとともに、T1 強調画像、T2 強調画像、Fluid attenuation and inversion recovery (FLAIR) の MR シークエンスを解析した。56 例が WD と診断された (男/女比 = 28/30, 発症時年齢:  $14 \pm 6.8$  歳)。44 例は他の EOEPD を有し (男/女比 = 27/17, 発症時年齢:  $19 \pm 9.8$  歳)、その内訳はハンチントン病 4 例、若年発症

型パーキンソン病 7 例、ミトコンドリア疾患 2 例、Hallervorden-Spatz 病 8 例、非 Wilson 病肝レンズ核変性症 2 例、中毒性/代謝性疾患 1 例、その他 20 例であった。MRI 施行時の罹病期間は両群とも同等であった (WD 群:  $3.1 \pm 4.9$  年、他の EOEPD 群:  $2.8 \pm 2.4$  年)。いずれの群においても MR シグナルの特性は部位的にも程度的にも様々であった。WD 群では全例に MRI のシグナル異常が認められたが、他の EOEPD 群でシグナル異常が認められたのは 44 例中 16 例であった。以下の MR 所見は WD 群のみに認められた: 「パンダの顔」徴候 (14.3%)、蓋板シグナル増強 (75%)、橋中心性脱髄 (central pontine myelinolysis; CPM) 様異常 (62.5%)、ならびに大脳基底核・視床・脳幹の同時性シグナル変化 (55.3%)。「パンダの顔」徴候に加えて、蓋板と橋中央部 (CPM 様) のシグナル増強、ならびに大脳基底核・視床・脳幹の同時性病変は WD に特徴的と言える。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 6, 2010, pp. 672–678

**Key Word** CPM, 早発型錐体外路系疾患, パンダの顔徴候, MRI, 中脳シグナル変化, Wilson 病

早発型錐体外路系疾患 (early onset extrapyramidal disorder; EOEPD) は、多彩な臨床所見と多様な病理学的変化・病因を有する一連の疾患群から形成される。本疾患の早期に明確な臨床診断を下すのは非常に困難で、診断は様々な因子、すなわち受診時年齢、主要な臨床像、家族歴、画像特性などに基づいて行われる。Wilson 病 (Wilson's disease; WD) は、第 13 染色体上にある ATP7B の変異に起因する常染色体劣性遺伝性の銅代謝障害で、多様な病態を示し、多系統にわたり病変が認められるこ

とで有名である<sup>1,2</sup>。他の多くの遺伝性疾患と異なり、WD では早期発見と迅速な治療開始が回復と生活の質の改善にきわめて重要な意味をもつ。しかしながら、実地診療では診断の遅れや誤診がしばしば認められる<sup>3</sup>。診断への糸口を求めるために、EOEPD 患者の評価に磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging; MRI) がよく使用されている。神経核構造や白質などで「正常 MRI」から「広汎な異常」に至る多様な変化が報告されている。多岐にわたる MRI 像を特異的な疾患の診断手段として利用する際

の問題点については、文献で適切に論じられているとは言えず、焦点を絞る必要がある<sup>4,6</sup>。

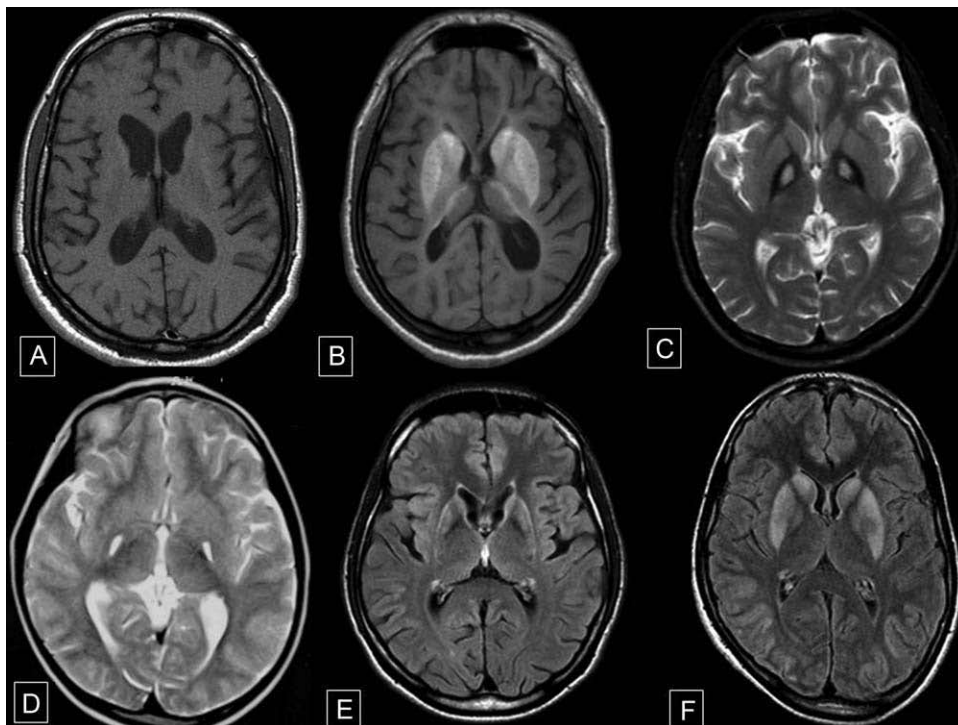
## 患者および方法

EOEPD 患者を対象とした今回の過渡的調査 (2003 ~ 2008 年) は、神経精神疾患患者のみを扱う南インドの単一の大学病院の神経内科ならびに神経放射線科で実施された。2003 年 1 月 ~ 2008 年 11 月までに評価された全患者の診療録を、「WD 以外の運動障害」という診断コードと発症時年齢 5 ~ 40 歳という条件で検索した (340 例)。これらの患者のうち 105 例は単一治療チーム (ABT, SS) により評価され、うち 80 例は MRI 検査を受けていた。これらの患者のなかで WD に関して十分な検索が行われていた 44 例を本試験に登録した。さらに、WD と確定診断され、同時期に MRI 検査を受けた、発症時年齢 5 ~ 40 歳の WD 患者 56 例も試験に組み入れた。したがって、すべての登録被験者は以下の適格基準を満たしている：(1) 評価時に錐体外路症候が存在すること、(2) 錐体外路症状の発症時年齢が 5 ~ 40 歳、(3) 2003 年 1 月 ~ 2008 年 12 月の間に MRI が実施されていること、(4) 生化学検査 (血清セルロプラスミン, 血清銅, 24 時間尿中銅) および / または細隙灯検査によるカイザー - フライシャー (Kayser-Fleischer : KF) 輪の検出で WD の有無が検討されていること、(5) 他の EOEPD のための検査が必要時に適切に実施されていること。個々の疾患に関する診断基準は以下のとおりである：(1) WD (56 例) は細隙灯検査による KF 輪の存在、血清セルロプラスミン低値、24 時間尿中銅上昇を認めること、(2) 他の EOEPD (44 例) は錐体外路症候を 5 ~ 40 歳で発症した若年患者で、WD が除外できること。他の EOEPD は、① Hallervorden Spatz 病 (8 例) : 進行性ジストニア、舞踏アテトーゼ運動、筋強剛、進行性の強い振戦、MRI T2 強調画像で虎の目 (eye of tiger) 徴候<sup>7</sup>、② 若年成人 / 未成年発症パーキンソン病 (7 例) : 発症時年齢が 40 歳未満で UK パーキンソン病脳バンク基準を満たす<sup>8</sup>、③ ハンチントン病 (4 例) : 進行性の運動機能障害を伴う行動特徴、感情・認知の変化、常染色体性優性遺伝に適合する家族歴<sup>9</sup>、④ ミトコンドリア疾患 (2 例) : 多軸的な神経障害を伴う不随意運動、血清乳酸値上昇、および / または筋生検で「赤色ぼろ線維 (ragged red fiber)」<sup>10</sup>、⑤ 非 Wilson 病肝レンズ核変性症 (2 例) : 他の既知の原因が除外可能な錐体外路症候を伴う

肝硬変所見、⑥ 特発性ジストニア (7 例) : 症候性ジストニアが除外可能、⑦ 脳炎後 EOEPD (1 例) : 発熱、頭痛、痙攣、CSF 中リンパ球増多を伴う感覚変化 (血清検査所見による裏付けは要件としない) と脳炎を示唆する画像所見などの短期的病歴、⑧ 中毒性 / 代謝性 EOEPD (1 例) : メチルアルコール中毒、⑨ 不明確な EOEPD (12 例) からなる。

詳細な病歴、発症時・評価時年齢、錐体外路症候の特徴、臨床診断、臨床検査、特異的検査 (もしあれば) などに関する臨床データを記録した。被験者からインフォームド・コンセントを取得したあと、磁界強度 1.5 Tesla の超電導磁石を装備した Siemens-magnetom MRI スキャナーを用いて、標準的なプロトコールと方法で MRI を撮像した。スピネコー (spin echo; SE) 法による T1 強調 (TR = 650 ms, TE = 14 ms) 横断像および矢状断像は、撮像時間 2.5 分、マトリクス 256 × 256、および視野 (field of view; FOV) 230 mm にて取得した。T2 強調 (TR = 12,000 ms, TE = 120 ms) 横断像および冠状断像も取得した。Fluid attenuation and inversion recovery (FLAIR) シークエンスは横断面で取得した (TR = 9,000 ms, TE = 119 ms)。スライス厚は 5 mm であった。

臨床診断を伏せた状態で次の MRI 所見を検討した：大脳半球・小脳・脳幹の定性的な萎縮性変化、ならびに尾状核・被殻・淡蒼球・視床・中脳・橋・延髄・小脳・白質のシグナル変化。異常所見の解剖学的分布を記録した。シグナル強度変化の程度 (特定のシークエンスにおける、ある構造部位で通常認められるシグナル強度からのずれ) と、随伴する萎縮の程度について採点した [0 = 異常なし、1 = 萎縮を伴わないシグナル強度変化、2 = 軽度ないし中等度の萎縮を伴うシグナル強度変化、および 3 = 高度の萎縮を伴うシグナル強度変化]<sup>10</sup>。この採点システムのスコア範囲は 0 ~ 30 で、0 は正常スキャン、30 は高度あるいは著明な変化である。採点のために変化を評価した構造部位は、尾状核、被殻、内包、視床、中脳、橋、延髄、小脳、白質および皮質である。萎縮の程度は肉眼的に評価した。面積計による測定は行わなかった。「パンダの顔」様変化、橋中心性脱髄 (central pontine myelinolysis; CPM) 様変化、中脳蓋板シグナル変化については、変化を具体的に記録した。これらの定義は以下のとおりである。すなわち、(1) 「パンダの顔」：脳の T2 強調横断像において、通常どおり低シグナル強度を維持している赤核周囲での中脳被蓋のシグナル強度が特に高



**Figure 1** 早発型非 Wilson 病錐体外路系疾患 (EOEPD) 患者の MRI (脳)。A: 尾状核萎縮と軽度びまん性萎縮を示すハンチントン病疑い患者の T1 強調横断像, B: 尾状核, 被殻, 淡蒼球, 視床の高シグナル変化を示す非 Wilson 病肝レンズ核変性症患者の T1 強調横断像, C: 中央部の高シグナルを伴う淡蒼球の低シグナル—「虎の目像 (Tiger eye appearance)」—を示す Hallervorden-Spatz 病の T2 強調横断シークエンス, D: 被殻後面の高シグナル性異常を示すミトコンドリア疾患疑い患児の T2 強調横断シークエンス, E: 被殻と尾状核の両側性シグナル変化に加え, 被殻外縁のシグナル強度上昇を示す舞蹈病のみを呈する男性患者の FLAIR シークエンス, F: 両側被殻, 尾状核, 淡蒼球のシグナル強度上昇を示すメチルアルコール中毒疑い患者の FLAIR 横断像。

い, (2) CPM 様変化: T2 強調画像および FLAIR シークエンスにおける橋の高シグナル性変化, (3) 中脳蓋板シグナル変化: T2 強調画像および FLAIR シークエンスにおける中脳視蓋の高シグナル性変化, である。MRI 所見は著者のうち 2 名 (SS, LKP) が記録し, 意見が一致しなかった場合には, 他の著者との話し合いにより意見を一致させた。

統計解析には SPSS v10 ソフトウェアを使用し, Student の  $t$  検定および  $\chi^2$  検定を行った。  $p$  値  $< 0.05$  を有意とみなした。

## 結 果

適格基準を満たした EOEPD 患者は 100 例 (男/女比 = 54/46) であった (Figure 1)。錐体外路症状の平均発症時年齢は  $16.4 \pm 8.7$  歳 (範囲: 5 ~ 40 歳) であった。MRI 実施時の症状持続期間は  $2.9 \pm 3.8$  年 (範囲: 1 ヶ月 ~ 19 年) で, このコホートの全経過観察期間は  $4.1 \pm 4.2$  年 (範囲: 1 ヶ月 ~ 22 年) であった。臨床診断の内訳は, Wilson 病 56 例, ハンチントン病 4 例, 若年発症型パーキンソン病

7 例, ミトコンドリア疾患 2 例, Hallervorden-Spatz 病 8 例, 非 Wilson 病肝レンズ核変性症 2 例, 特発性ジストニア 7 例, 脳炎後 EOEPD 1 例, 中毒性/代謝性 EOEPD 1 例, 不明確な EOEPD 12 例であった。

本試験では, 17 例を除く全患者が MRI 異常を示した。この異常は, (1) 萎縮のみ (11 例), (2) シグナル変化のみ (33 例), (3) 萎縮を伴うシグナル変化 (39 例) に大きく分類された。大脳基底核のシグナル変化は常に両側性であったが, 萎縮および白質シグナル変化は, びまん性, 片側性, 限局性のいずれかを示した患者も少数認められた (Table 1)。

WD と確定診断された患者の MRI 像を, 他の EOEPD を有する患者と比較した。WD を有する 56 例 (男/女比 = 27/29) では, 臨床症状の平均発症時年齢は  $14 \pm 6.8$  歳で, MRI 実施時の症状持続期間は  $3.1 \pm 4.9$  年であった。他の EOEPD を有する 44 例 (男/女比 = 27/17) では, 臨床症状の平均発症時年齢は  $19 \pm 9.8$  歳で, MRI 実施時の症状持続期間は  $2.8 \pm 2.4$  年であった。MRI 実施時の症状持続期間には 2 群間で有意差はなかった ( $p = 0.7$ )。大脳基底核構造におけるシグナル変化は WD で頻度が高

**Table 1** Wilson病患者および他の非 Wilson 病 EOEPD 患者における MRI 像の比較

MRI parameters	All EOEPD (n = 100)	Wilson's disease (n = 56)	Other EOEPD (n = 44)	P
Presence of any abnormality	83	56	27	<0.0001
Atrophy				
Cerebral	41	25	16	0.37
Cerebellar	39	29	10	0.003
Brainstem	25	16	9	0.35
Signal changes				
Presence of any signal abnormality	74	56	16	<0.0001
Caudate	29	28	1	<0.0001
Putamen	48	44	4	<0.0001
Globus Pallidum	35	24	11	0.06
Thalamus	33	33	0	<0.0001
Internal capsule	13	13	0	0.001
Midbrain	45	43	2	<0.0001
Pons	37	37	0	<0.0001
Medulla	2	2	0	0.2
Cerebellum	4	4	0	0.07
Frontal white matter	21	17	4	0.02
Parietal white matter	12	9	3	0.27
Temporal white matter	7	7	0	0.05
Occipital white matter	8	5	3	0.69

かった (Table 1) (Figure 1)。

WD 患者では全例が異常 MRI 所見とシグナル変化を示したのに対して、それ以外の群で異常 MRI 所見を示したのは 27 例 (61.4%) のみであり、シグナル変化が認められたのは患者 44 例中 16 例に過ぎなかった (36.4%)。他の EOEPD を有するこれらの患者の診断名は、以下のように様々であった：ハンチントン病 1 例、ミトコンドリア疾患 1 例、Hallervorden-Spatz 病 7 例、非 Wilson 病肝レンズ核変性症 1 例、その他の EOEPD 6 例。「パンダの顔」、中脳蓋板シグナル変化、CPM 様変化などの所見や、大脳基底核・視床・脳幹の同時性病変は WD に特徴的と言える (Table 2) (Figure 2)。

## 考 察

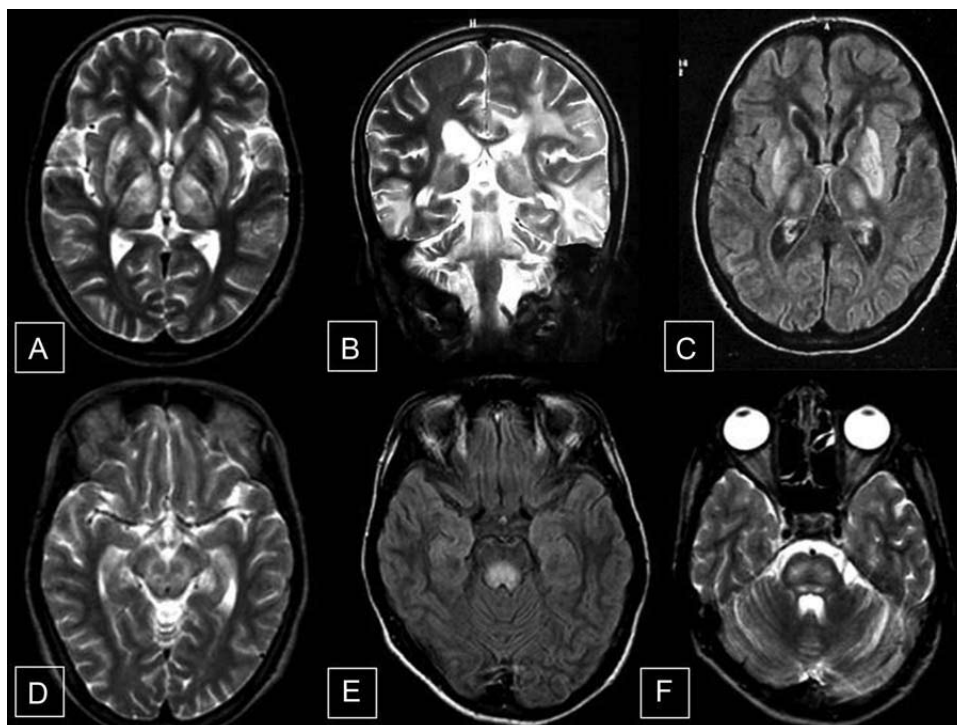
若年型あるいは早発型錐体外路系疾患の診断と治療は難題であり、治療は少数例を除いて基本的に対症療法となる。特定の治療的介入で経過が修飾される疾患を知っておくことがむしろ重要である。これらの疾患では正確な診断のために MRI がよく使われる。大脳基底核を侵す疾患のスペクトラムは広く、急性あるいは慢性の病態を示しうる。急性の病態は、低酸素傷害、低/高血糖、一酸化炭素中毒、溶血性尿毒症症候群、ウイルス性脳炎、浸透圧性脱髄、薬物中毒、血管障害の患者で知られている<sup>5</sup>。これらの患者の多くは速やかな症状発現と安定した

経過を示すため、容易に WD との鑑別ができる。慢性の病態は、先天性代謝異常症 [グルタル酸血症 II, methylmelanomic acidemia, メープルシロップ尿症 (MSUD), Leigh 病, ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (MELAS), Hallervorden Spatz 病など], 変性疾患 (ハンチントン病, 脊髄小脳失調症など), 神経有棘赤血球症, 脱髄性疾患 (Canavan 病, 異染性白質ジストロフィーなど), そして薬物中毒, 神経線維腫症, 占拠性病変, 血管炎などの上記以外の病態でも認められる<sup>5,11</sup>。これらの患者では、潜在的に治療可能な疾患である WD との鑑別が必要となる。Wilson 病の臨床像は様々であり、臨床検査パラメータも一定していないため、診断には脳 MRI を含む一連の検査が必要となる場合が多い。

神経精神型の WD 患者は常に異常な MRI 所見を示す

**Table 2** Wilson病患者および他の非 Wilson 病 EOEPD 患者におけるいくつかの MR 画像所見の比較

MRI parameter	Wilson disease (n = 56)	Other EOEPD (n = 44)	P
Face of "Giant Panda"	8	0	0.009
Tectal plate signal changes	42	0	<0.0001
Central Pontine Myelinolysis like	35	0	<0.0001
Combined putamen and brain stem	37	1	<0.0001
Combined thalamus and brainstem	33	0	<0.0001
Combined basal ganglia and brainstem	31	0	<0.0001



**Figure 2** Wilson 病 (WD) 患者の MRI (脳)。A: 両側被殻および視床のシグナル変化を示す WD 患者の T2 強調横断像, B: 白質, 大脳基底核, 脳幹の諸構造のシグナル変化を示す WD 患者の T2 強調冠状断像, C: 両側尾状核, 被殻, 視床のシグナル変化を示す WD 患者の FLAIR シークエンス, D: 「パンダの顔」徴候を示す中脳レベルの T2 強調横断像, E: 視蓋の高シグナル性変化を示す中脳通過 FLAIR 横断シークエンス, F: 橋中心性脱髄 (CPM) 様シグナル変化を示す橋通過 T2 強調横断像。

が<sup>6,12-14</sup>, 無症状の患者でも変化が認められている<sup>15</sup>。これらの異常は多様かつ動的で, 大脳基底核, 皮質, 白質, 脳幹, 小脳など, 脳の大部分の構造が様々に組み合わさって侵される<sup>6</sup>。「パンダの顔」徴候は比較的稀な所見であるが, WD の必須条件と考えられている。「CPM 様」変化と中脳蓋板の変化は多くの論文で指摘されてきたが, それらの診断的重要性についてはあまり注目されてこなかった<sup>13,16-18</sup>。EOEPD 患者 100 例を対象とした本試験では, WD は次の MRI 像により EOEPD と厳密に鑑別することができた: (1) 複数の大脳基底核, 両側視床, 脳幹に同時に生じたシグナル変化, (2) 「パンダの顔」徴候, (3) 中脳蓋板変化, (4) CPM 様変化。

今回の一連の症例では, いずれの WD 患者も複数の大脳基底核構造にシグナル変化を示した。線条体と脳幹の複合シグナル変化は患者の 66% にみられた。同様に, 両側視床と脳幹の同時性変化は患者の 58.9% に認められた。線条体, 視床, 脳幹の複合病変は WD 患者のみに観察され (55.3%), ほぼ診断的特徴と言える。被殻 [メタノール中毒, ミトコンドリア細胞症, 多系統萎縮症 (MSA)], 線条体 [クロイツフェルト-ヤコブ病 (CJD), 低酸素症],

視床 [血管性障害, Wernicke 脳症, CJD, 日本脳炎 (JE)], 淡蒼球 (Hallervorden-Spatz 病, CO 中毒, マンガン中毒, 肝疾患) など, 深部神経核構造の単独病変は特定の病因への糸口となりうる<sup>4</sup>。他の構造と複合して大脳基底核が侵されている場合には, 可能性のある診断を更に絞り込むことができる。例えば, 白質変化とともに大脳基底核に病変が存在すれば, 診断として皮質化梗塞・白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; CADASIL), 全身性エリテマトーデス (SLE), Leigh 病, 多系統萎縮症, WD, 無酸素症が示唆される。同様に, 大脳基底核と脳幹の病変は, WD, Behçet 病, CPM, 高血圧性脳症, Wernicke 脳症および MSA で認められる<sup>4</sup>。これらの疾患の大部分は, 特徴的な臨床症状と発症時年齢により WD と鑑別可能である。例えば, Leigh 病はきわめて早期に発症し, MSA は晩発性である。臨床経過は, 例えば低酸素症の後遺症, CPM, 高血圧性脳症では急性の経過をたどる。ただし, 未成年発症型 HD は, 鑑別診断上 WD と類似することがあり, MRI では尾状核 (時に被殻) の萎縮が認められ, 線条体



のシグナル変化は稀である。しかし、ハンチントン病では視床あるいは脳幹のシグナル変化の報告はない<sup>19,20</sup>。若年性パーキンソン病はWDとの鑑別を要するが、通常のMR画像は正常もしくはびまん性萎縮のみを示す。長期にわたる肝疾患を有する患者でも、大脳基底核や脳幹に典型的な病変は認められない。慢性肝疾患（特発性銅中毒症）患者21例中、MRIで淡蒼球、内包、視床下部および/または下垂体前葉にシグナル変化を示したのは11例のみであった。脳幹構造には変化がなかった<sup>11</sup>。したがって、臨床プロフィールの裏付けがあれば、大脳基底核と脳幹のMRI変化を同時に認めた場合にはWDが強く示唆されるであろう。

WDでは22～77%に中脳シグナル変化が観察されている<sup>13,21,22</sup>。今回の症例でも、患者の76.8%は中脳にシグナル変化を有していた。Hitoshiら<sup>21</sup>は、黒質と上丘の低シグナル強度、ならびに中脳被蓋、特に通常どおり低シグナル強度を維持している赤核周囲での高シグナル強度を特徴とする中脳のシグナル変化を報告した。一方、今回のコホートでは、すでに報告されている他の変化に加えて、中脳視蓋の高シグナル強度も顕著で、頻度も高かった(75%)。蓋板の高シグナル強度は他のいかなるEOEPDでも認められなかった。WD患者では、稀な「パンダの顔」徴候の方がはるかによく知られているが<sup>6,20</sup>、蓋板の高シグナル強度もWDの診断への確かな糸口を与えてくれる。今回の症例では、「パンダの顔」徴候はWD患者の14.3%に認められたが、それ以外のEOEPD群ではまったく認められず、その重要性が更に裏付けられた。

CPM様特徴は、今回の症例ではWD患者の62.5%に認められたが、他のEOEPD患者には認められなかった。報告されたWDにおけるCPM様変化の頻度は8～85%とばらつきがある<sup>13,16-18</sup>。CPM様変化は、アルコール中毒、栄養不良、低ナトリウム血症の急激な是正、利尿剤の長期使用、心因性多飲症、熱傷、肝移植後、下垂体手術後、泌尿器科/婦人科手術後など、様々な疾患で認められる。これらの疾患は、臨床的に容易にWDと鑑別できる<sup>23</sup>。したがって、進行性EOEPDの状況でCPM様画像所見が認められた場合には、診断は当然WDとなる。さらに、WDで観察されるCPM様変化は浸透圧性脱髄とは以下の点で異なる：(1) ナトリウム平衡異常の明らかな確証のない慢性疾患で生じること、(2) 主として視蓋領域の中脳シグナル変化とほぼ常に隣接していること、(3) 複合しているが区別可能な2つの「二等分」および「三等分」

パターンを示すこと、(4) EPMでは稀なこと<sup>18</sup>。

本試験で認められた様々な錐体外路症候群のパターンおよび頻度は、後向きデザインによる本試験に内在する選択バイアスのため一般化することはできない。試験対象患者はいずれもMRI検査とWDのための検査を要し、単一チームにより評価されたが、当Wilson病クリニックを運営しているのもこのチームである。第2の制限因子は、若年者の錐体外路系疾患の原因として重要な脳炎後錐体外路障害の患者数が少なかったことである。しかし、これらの患者の大多数は急性の発症と安定した経過を示すため、MRIを実施する意義は小さいかもしれない。

我々は、適切な臨床状況下での大脳基底核・両側視床・脳幹のシグナル変化、「パンダの顔」徴候、中脳蓋板シグナル変化、CPM様変化の存在は、WDの診断的特徴とみなすことができると確信している。

## 資金に関する開示

なし

## 著者の役割

LKPは、研究計画の組織化と実行、統計解析のデザインと実行、検討と批評、ならびに初稿の執筆に関与した。SSは、研究計画の立案、組織化と実行、統計解析のデザイン、検討と批評、ならびに初稿の執筆、検討、批評に関与した。ABTは、研究計画の立案、組織化と実行、統計解析の検討と批評、ならびに原稿の検討と批評に関与した。MKVは、研究計画の実行、統計解析の検討と批評、ならびに原稿の検討と批評に関与した。

## REFERENCES

1. Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, Swamy HS, Arunodaya GR. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over three decades. *Medicine* 2007;86:112-121.
2. Walshe JM, Yealland M. Chelation treatment of neurological Wilson's disease. *Q J Med* 1993;86:197-204.
3. Prashanth LK, Taly AB, Sinha S, Arunodaya GR, Swamy HS. Wilson's disease: diagnostic errors and clinical implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:907-909.
4. Brami-Zylberberg F, Meary E, Oppenheim C, et al. Abnormalities of the basal ganglia and thalami in adults. *J Radiol* 2005;86:281-293.
5. Ho VB, Fitz CR, Chuang SH, Geyer CA. Bilateral basal ganglia lesions: pediatric differential considerations. *RadioGraphics* 1993;13:269-292.
6. Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, et al. Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation. *Neuroradiology* 2006;48:613-621.
7. Swaiman KF. Hallervorden-Spatz syndrome and brain iron metabolism. *Arch Neurol* 1991;48:1285-1293.
8. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-39.
9. Folstein SE, Leigh RJ, Parhad IM, Folstein MF. The diagnosis of Huntington's disease. *Neurology* 1986;34:1365-1375.
10. Selwa LM, Vanderzant CW, Brunberg JA, Brewer GJ, Drury I, Beydoun A. Correlation of evoked potential and MRI findings in

- Wilson's disease. *Neurology* 1983;43:2059–2064.
11. Genovese E, Maghnie M, Maggiore G, et al. MR imaging of CNS involvement in children affected by chronic liver disease. *Am J Neuroradiol* 2000;21:845–851.
  12. Magalhaes AC, Caramelli P, Menezes JR, et al. Wilson's disease: MRI with clinical correlation. *Neuroradiology* 1994;36:97–100.
  13. King AD, Walshe JM, Kendall BE, et al. Cranial MR changes in Wilson's disease. *Am J Roentgenol* 1996;167:1579–1584.
  14. Page RA, Davie CA, MacManus D, et al. Clinical correlation of brain MRI and MRS abnormalities in patients with Wilson disease. *Neurology* 2004;63:638–643.
  15. Kozic D, Svetel M, Petrovic B, Dragasevic N, Semnic R, Kostic VS. MR imaging of the brain in patients with hepatic form of Wilson's disease. *Eur J Neurol* 2003;10:587–592.
  16. Saatci I, Topcu M, Baltaoglu FF, et al. MR findings in Wilson's disease. *Acta Radiol* 1997;38:250–258.
  17. van Wassenae-van Hall HN, Mvan den Heuvel AG, Jansen GH, Hoogenraad TU, Mali WP. Cranial MR in Wilson disease: abnormal white matter in extrapyramidal and pyramidal tracts. *Am J Neuroradiol* 1995;16:2021–2027.
  18. Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, Prashanth LK, Vasudev MK. Central pontine signal changes in Wilson's disease: distinct MRI morphology and sequential changes with de-Coppering Therapy. *J Neuroimaging* 2007;17:286–291.
  19. Simmons JT, Pastakia B, Chase TN, Shults CW. Magnetic resonance imaging in Huntington disease. *Am J Neuroradiol* 1986;7:25–28.
  20. Oliva D, Carella F, Savoiardo M, et al. Clinical and magnetic resonance features of the classic and akinetic-rigid variants of Huntington's disease. *Arch Neurol* 1993;50:17–19.
  21. Hitoshi S, Iwata M, Yoshikawa K. Mid-brain pathology of Wilson's disease: MRI analysis of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:624–626.
  22. Roh JK, Lee TG, Wie BA, Lee SB, Park SH, Chang KH. Initial and follow-up brain MRI findings and correlation with the clinical course in Wilson's disease. *Neurology* 1994;44:1064–1068.
  23. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:22–28.

# パーキンソン病におけるドパミン作動薬の強迫的使用：報酬系回路と抗報酬（ストレス）系回路

## Compulsive Use of Dopaminergic Drug Therapy in Parkinson's Disease: Reward and Anti-Reward

\*. \*\*, \*\*\*Andrew H. Evans, FRACP, Andrew D. Lawrence, PhD, Silke Appel Cresswell, MD, Regina Katzenschlager, MD, and Andrew J. Lees, MD, FRCP

\*Department of Neurology, The Royal Melbourne Hospital, Parkville, Victoria, Australia

\*\*Department of Medicine, University of Melbourne, Victoria, Australia

\*\*\*Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies and The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London, United Kingdom

パーキンソン病 (Parkinson's Disease; PD) 患者では、少数ではあるものの、ドパミン作動薬の強迫的使用〔「ドパミン調節異常症候群」(dopamine dysregulation syndrome; DDS)] がみられる。DDS 患者は、薬効「off」時の嫌悪・不快気分を主な動機として薬剤を強迫的に使用することが多い。本研究では、DDS 患者と対照 PD 患者において、1 晩の投薬中止後とその後のレボドパ(L-ドパ) 投与後の運動症状、感情症状、非運動症状、報酬反応性を比較した。DDS 患者 20 例と、年齢・性別・罹病期間を一致させた対照 PD 患者 20 例を対象に、標準的な L-ドパ負荷を行った。1 晩投薬を中止して「off」状態とした後、身体症状、ポジティブ感情およびネガティ

ブ感情、薬効、報酬反応性、運動能力障害、ジスキネジアを評価し、その後、標準用量の L-ドパ負荷による完全な「on」状態で再度評価した。「off」状態では、DDS 患者でポジティブ感情がより少なく、運動能力障害および非運動能力障害がより強かった。「on」状態では、DDS 患者で薬剤「希求 (wanting)」, 報酬反応性、ジスキネジアの発現がより高かった。ポジティブ感情およびネガティブ感情、非運動症状、運動能力障害に差はみられなかった。これらの知見から、ドパミン作動薬の過剰使用者における強迫的薬剤使用には、PD における感情・動機付け・運動の障害が関連することが示唆される。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 7, 2010, pp. 867–876

**Key Word** パーキンソン病, 報酬, 投与中止, 非運動性

ドパミン作動薬の強迫的使用がみられるパーキンソン病患者では、薬効「off」時の嫌悪・不快気分がその主な動機であることが<sup>1</sup>、初期報告において強調されている。これに基づき、退薬症候群はドパミン調節異常症候群 (dopamine dysregulation syndrome; DDS) の診断基準の一つとなっている<sup>1</sup>。退薬症候群は依存症における「負の強化 (negative reinforcement)」理論に合致する。「負の強化」理論では、薬剤の投与を中止している間のネガティブな感情の出現が薬剤の強迫的使用を惹起する。ここで、「負の強化」は、退薬時のネガティブな感情を軽減するもの、つまり「薬剤の使用」と定義される<sup>2</sup>。依存症は、概念的には脳の報酬 (reward)・抗報酬 (anti-reward, ストレス)

機構の調節異常が徐々に増していくサイクルであり、このサイクルは慢性的な易刺激性、感情的な苦痛、および倦怠感・不快感・失感情などのネガティブな感情を引き起こす。これと同時に、依存症患者は、非薬物性報酬による快感/動機付けを失う「快感消失 (anhedonia)」も呈する<sup>2</sup>。

本研究の目的は、報酬反応機能の低下とポジティブ感情の減退の併存、および抗報酬プロセス (ネガティブ感情の増大) が DDS の一因であるかを検討することである。我々は、DDS 患者群の退薬症候群を特徴付ける非運動症状・ネガティブ感情の程度・性質を対照 PD 患者群 (薬剤投与反応性の fluctuation はあるが、薬剤の強迫的使用

は認められない」と比較・検討することにより、投薬「off」状態、すなわち投与中止状態の特徴を評価した。報酬反応機能の低下については、非薬物性（金銭）報酬を与えた際の被験者の作業意欲と、ポジティブ感情の自己申告により評価した。さらに、動機付け状態の変化（投薬中止後の「off」状態と投薬後の「on」状態での変化）が報酬反応に及ぼす影響を評価し、このような変化の予測を可能とする個体差についても検討した。

我々は、強迫的薬剤使用の予測に関して、「負の強化」理論と、薬剤使用に関する「誘因感受性の鋭敏化 (Incentive Sensitization)」理論との対比も目的とした。後者の理論では、依存症の主な原因は中脳皮質辺縁系（報酬に基づく動機付けをつかさどる）における薬剤誘発性の感受性の鋭敏化であると仮定する<sup>3</sup>。感受性が鋭敏化すると、中脳皮質辺縁系は薬剤に対する「希求 (wanting)」（報酬に基づく病的な動機付け）を惹起する一方、薬剤に対する「嗜好 (liking)」は惹起しない。さらに、このような報酬に基づく動機付けは非薬物性報酬（金銭など）にまで波及する。

## 方法

本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、ドパミン作動薬の定期的投与を受ける Queen Square Brain Bank 基準<sup>4</sup>を満たし、Mini-Mental State Examination (MMSE) スコア ≤ 24 で定義される有意な知的障害がなく、適切な言語理解が可能な PD 患者を対象とした。患者は、Joint Ethics Committee of the National Hospital for Neurology and Neurosurgery and Institute of Neurology の承認を得たプロトコールに同意した。治療中に motor fluctuation がみられる認知症のない PD 患者 40 例（男性 32 例、女性 8 例）を検討対象とした。半数にはドパミン作動薬の有害な強迫的使用がみられ、DDS の診断基準<sup>5</sup>を満たしていた。残りの半数には薬剤の強迫的使用はなかった。DDS 群の性別、罹病期間、病期は、対照群の PD 患者と一致し、年齢もほぼ一致している。運動障害を伴うジスキネジアの治療のために持続注入療法を受けている割合は、DDS 患者のほうが高かった。複雑反復運動性常同症 (punding) の有無と程度は既存のガイドライン<sup>6</sup>に従って評価し、レボドパ (L-ドパ) 1 日換算単位 (levodopa equivalent unit; LEU) 用量を計算した<sup>6</sup>。病期は Hoehn and Yahr (HY) scale のスコアで評価し、抑うつ症状は高齢者抑うつスケール (geriatric depression scale; GDS)<sup>7</sup>を用いて「on」

Table 1 患者特性

	Control PD	DDS	t-test
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Age	59.5 (7.9)	55.4 (7.6)	$t = 5.90,$ $P < 0.001$
Disease duration	13.6 (8.0)	14.0 (5.7)	$t = -0.25,$ $P = 0.806$
GDS	9.0 (4.9)	17.6 (6.4)	$t = -4.52,$ $P < 0.001$
NS	8.4 (3.9)	12.9 (3.5)	$t = -5.16,$ $P < 0.001$

	Median (Range)	Median (Range)	Mann-Whitney U-test
Daily LEU dose	859 (1502,800)	1,935 (9334,000)	$Z = -4.45,$ $P < 0.001$
Corrected L-dopa dose	584 (02,800)	1,425 (03,000)	$Z = -2.25,$ $P = 0.025$
DA LEU dose	190 (0600)	800 (03,600)	$Z = -2.47,$ $P = 0.014$
H and Y	2.5 (2.03.0)	2.5 (2.04.0)	$Z = -1.56,$ $P = 0.118$
Punding severity	0 (01)	2 (13)	$Z = -3.89,$ $P < 0.001$
MMSE	29.1 (2730)	29 (2430)	$Z = -0.466,$ $P = 0.641$

	Number	Number	
DA	16	17	$P < 0.001$
Apomorphine continuous infusion	0	11	

H and Y = Hoehn and Yahr scale, MMSE = Mini-Mental State Examination, LEU = L-ドパ換算単位, GDS = 高齢者抑うつスケール, NS = 新奇性追求傾向スコア, DA = ドパミンアゴニスト

状態で評価した。新奇性追求 (novelty seeking) 傾向の性格特性は、Temperament and Character Inventory (TCI)<sup>8</sup>で評価した。患者特性を Table 1 に示す。重度運動障害をもたらす L-ドパ誘発性ジスキネジアをコントロールするために主治医からアポモルヒネの投与を受けている患者は、DDS 患者群のほうが多かった。

## L-ドパ負荷

患者の検査は、抗パーキンソン病治療薬の投与を 1 晩中止した翌朝に行った。薬剤が 1 晩ウォッシュアウトされたかどうかは、問診と診察で確認した。DDS 患者 1 例では、夜間の薬剤使用が認められたため、スケジュールの変更を必要とした。閾値用量を上回る経口 L-ドパ (平均: 274 mg, 範囲: 200 ~ 500 mg) + 末梢デカルボキシラーゼ阻害薬による完全な「作動 (switched on)」後、患者を再び検査した。L-ドパの投与量は、既発表の勧告に従い、各患者の朝の通常用量よりもわずかに高くした (典型例で 50 mg)<sup>9</sup>。DDS 患者に投与した L-ドパ負荷用量は対

照群のPD患者よりも高かった (DDS群の中央値: 300 mg, 範囲: 250 ~ 400 mg, PD対照群の中央値: 250 mg, 範囲: 200 ~ 500 mg,  $p = 0.018$ )。投薬「on」および投薬「off」の各状態下において、複数の運動障害専門医が Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動能力) を用いて患者を評価し、患者には非運動症状 (次のセクション参照) 評価用質問票に回答してもらった。L-ドパ効果に関する患者の主観的評価には、薬効質問票 (drug effects questionnaire; DEQ) を用いた<sup>10</sup>。「off」状態のとき、患者は「通常の朝の薬を今すぐ服用したいですか?」という質問に 100 mm の視覚的アナログ尺度 (visual analogue scale; VAS) で回答した (一方の端は「服用したいとは思わない」、もう一方の端は「非常に服用したい」)。「on」状態のとき、患者は薬効について「薬の効果を感じますか?」「たった今、感じている効果が好きですか?」「あなたはハイの状態ですか?」「服用した薬を今すぐもっとたくさん欲しいですか?」という4つの質問に VAS で回答した<sup>10,11</sup>。患者の報酬反応性は、投薬「off」および「on」状態下で、card arranging reward responsivity objective test (CARROT)<sup>12</sup> を用いて少額の金銭的報酬を提示した際の反応の速さで評価した。CARROT は、連続した数字が書かれたカードを数値順に3つの山に並べ替える作業を4回患者に求める試験である (Task 1, Task 2, Task 3, Task 4)。Task 1では、60枚のカードをできるだけ速く並べ替えるのに要した時間を計測し、これを後続の試験で使用する。Task 2およびTask 4では、できるだけ速くカードを並べ替えるよう患者に求め、並べ替えられたカードの平均枚数を数え、これを「非報酬条件 (non-rewarded)」速度とする。Task 3でも、できるだけ速くカードを並べ替えるよう患者に求め、その際、カードを5枚並べ替えることに10ペンスの報酬が与えられることを説明する。ここで並べ替えられたカードの枚数が「報酬条件 (rewarded)」速度となる。「報酬反応性」は、(報酬条件 - 非報酬条件) ÷ 非報酬条件 × 100 で算出する。ジスキネジアの評価には Goetz rating scale<sup>13</sup> を用いたが、ジストニア運動のスコアリングを省略し、mental subtraction method を使用することで修正を加えた。

### 非運動症状の評価項目の作成

評価項目は、DDS患者の「off」症状を報告する論文<sup>1,14,20</sup>と、L-ドパ治療反応性 fluctuation がみられる非運動項目

を特定した論文<sup>21,24</sup>を再検討して作成した。質問票の書式としては、31の項目を選び出し、それぞれの項目に5段階の回答選択肢を設けた。患者には、各項目について、その時に経験した感情や感覚を、その程度に応じて0 (「わずかにあてはまる、またはまったくあてはまらない」) ~ 4 (「非常にあてはまる」) までの5段階のリッカート尺度 (心理検査的評価尺度) で評価するよう求めた。31項目の非運動症状は、いずれもL-ドパ投与により改善が認められ、そのうちの27項目は対応のある  $t$  検定で有意な改善であることが示された (すなわち、変化について  $p < 0.05$ ) (補遺)。各被験者について非運動症状の重症度を定量的に測定するため、ある項目が「off」状態または「on」状態で被験者によって肯定された場合 (すなわち  $> 0$  と評価された場合)、その症状は「存在する」として1ポイントを付与した。各被験者が肯定した項目の数を加算して、「off」状態および「on」状態の総合スコアを算出した。31項目の非運動症状は、「身体関連」の17項目、および「感情関連」の14項目から構成される。Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)<sup>25</sup>も使用した。PANASでは、ポジティブ感情 (たとえば「わくわくする (excited)」) を表す15の形容詞と、ネガティブ感情 (たとえば「怖い (scared)」) を表す15の形容詞を提示し、患者は1 = 「まったくあてはまらない」から5 = 「非常にあてはまる」までの5段階のリッカート尺度で回答した。PANASの2つのバージョンのうち、state version (一時的な感情を評価するバージョン) を提示し、患者には「たった今」どう感じているかを評価するよう求めた。ポジティブ感情とネガティブ感情は単なる連続体の両端ではなく、感情の異なる側面であり、それぞれ背景にある報酬および懲罰動機付けシステムに関連する<sup>26</sup>。

### データ解析

臨床データの統計解析には、SPSS version 11.0 (SPSS, Chicago, IL) と GenStat version 11 を用いた。モデル残差の正規性と一定分散の仮定は、各解析において問題なく満たされた。各評価項目 (感情、報酬反応性、運動症状、非運動症状) は、被験者群 (DDS群またはPD対照群) を被験者間変数とし、年齢を別の被験者間変数とし、L-ドパの効果 (2レベル: 投薬「off」および投薬「on」) を被験者内変数とする混合モデル ANOVA で個別に解析した。本研究では、依存症における「負の強化」理論に関する多くの質問を同時に評価することを目指したが、結

**Table 2** 被験者群 (DDS 群または PD 対照群) と年齢を被験者間変数とし、L-ドパの効果 (2 レベル：投薬 off および投薬 on) を被験者内変数として、UPDRS Part III (運動能力)、身体および感情症状、報酬反応性 (%), ポジティブおよびネガティブ感情を検討した混合デザイン 2 元配置 ANOVA の結果

Group	L-dopa state	UPDRS pt3	Somatic symptoms	Affective symptoms	Reward responsivity	Positive affect	Negative affect
Control PD	"OFF"	33.1 (2.5)	5.9 (1.0)	5.8 (0.9)	3.1 (2.0)	32.7 (2.1)	22.6 (2.6)
	"ON"	19.2 (2.5)	3.2 (1.0)	3.7 (0.9)	-1.3 (2.0)	38.4 (2.1)	20.7 (2.6)
DDS	"OFF"	53.4 (2.5)	7.6 (1.0)	10.9 (0.9)	4.0 (2.3)*	20.9 (2.1)	32.6 (2.6)
	"ON"	22.7 (2.5)	4.2 (1.0)	5.6 (0.9)	10.9 (2.0)	35.0 (2.1)	24.7 (2.6)
	P-value for main effect of Group	F(1,37) = 16.6, P < 0.001	F(1,37) = 1.2, P = 0.279	F(1,37) = 10.7, P = 0.002	F(1,35) = 12.7, P = 0.001	F(1,37) = 8.7, P = 0.006	F(1,37) = 4.3, P = 0.046
	P-value for main effect of L-dopa	F(1,38) = 129.1, P < 0.001	F(1,38) = 15.4, P < 0.001	F(1,38) = 32.4, P < 0.001	F(1,37) = 0.4, P = 0.542	F(1,38) = 48.9, P < 0.001	F(1,38) = 8.9, P = 0.005
	P-value for the interaction between Group and L-dopa	F(1,38) = 18.2, P < 0.001	F(1,38) = 0.2, P = 0.675	F(1,38) = 6.3, P = 0.016	F(1,37) = 6.3, P = 0.017	F(1,38) = 9.0, P = 0.005	F(1,38) = 3.3, P = 0.075

スコアは平均値 (平均値の標準誤差) で示す。

平均値は平均年齢を 57.5 歳として計算した。

\* 課題で要求される運動を実行できなかった患者がいたため、15 例となった。

DDS = ドパミン調節異常症候群, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

## 結果

### 運動機能

L-ドパ効果と被験者群との間には有意な相互作用がみられ [F (1,38) = 18.24, p < 0.001] (Table 2), 「off」状態から「on」状態での UPDRS の変化は DDS 群のほうが PD 対照群よりも大きかった (Table 3 の平均値も参照)。「on」状態の DDS 患者の UPDRS のスコアは PD 対照群と同等であったが (t = -1.15, p = 0.255), 運動障害を伴うジスキネジアは DDS 患者群でより顕著であった (Table 3)。

### 非運動症状

被験者 40 例全例において 31 の非運動項目のスコアを

果について多重比較の補正を行わなかったため、データの解釈には注意が必要である。しかし、評価した変数の多くは概念的に関連しており (ポジティブ感情とネガティブ感情, 感情関連の非運動症状などの明確な評価項目), 関心をもった主要効果 (primary effects of interest) (すなわち, 感情, 誘因動機付け, 運動機能に対する L-ドパの効果の違い) はわずかであった。また, これらの領域における L-ドパの効果は広範かつ一定で, ドパミン作動薬を投与されている患者の臨床所見とも関連する。必要に応じて事後両側検定を行い, 群間および状態間の差を検索した。「on」状態では, 各個体のペアをランダム要因とする線形混合モデルへの適合を行った。説明変数はいずれもペア内変数であったため, このレベルで有意性検定を行った。「off」状態では, 薬剤「希求 (wanting)」に関する評価値の分布の偏りがきわめて大きく, 解析の仮定を満足させるために変換を行う必要があった。最適な変換法は立方根 (1/3 乗) 変換であった。この変換を行ったため, 標準誤差は推定できなかった。各群内におけるポジティブ感情とネガティブ感情, 各被験者の抑うつ, 新奇性追求傾向の各スコア変化の相関は, Pearson の相関係数を用いて検定した。DDS 患者では, punning の程度が報酬反応性と相関していた。最後に, DDS と有意に関連する因子を特定するため, DDS を従属変数とする 2 元ロジスティック前方条件付き回帰モデルに共変量として, 年齢, 罹病期間, ネガティブ感情, GDS, 急速負荷に用いた L-ドパ用量, UPDRS Part III (運動能力), ポジティブ感情, 「off」状態のネガティブ感情, 「on」状態における薬剤「希求 (wanting)」の VAS スコアを組み入れた。

**Table 3** 薬剤「希求 (wanting)」に関する「off」状態での評価と、「on」状態で評価した Goetz ジスキネジアスコアと薬効質問票の4つのサブスケール評価に関する治療効果 (既知の交絡因子である年齢で補正)

	Control PD mean (SE)	DDS mean (SE)	Wald statistic, P-value
Ratings in “OFF”			
“Want” drug	8.4	28.3	W = 3.5, P = 0.074
Ratings in “ON”			
Goetz dyskinesia score	0.9 (0.2)	2.0 (0.2)	W = 14.56, P < 0.001
“Want” drug	7.6 (5.7)	43.6 (5.7)	W = 19.33, P < 0.001
“Feel” drug	65.4 (6.3)	74.9 (6.3)	W = 1.02, P = 0.314
“Like” drug	65.7 (7.2)	65.9 (7.2)	W = 0.00, P = 0.977
Drug “High”	26.0 (7.1)	37.0 (7.1)	W = 1.22, P = 0.269

\* 平均値は平均年齢において算出した。

「off」状態と「on」状態で比較したペア標本検定の結果を補遺の Table A1 に示す。被験者群と L-ドパとの相互作用は、被験者が肯定した (> 0 と評価した) 感情関連項目の数に関して有意であった [F(1.38) = 6.34,  $p = 0.016$ ] (Table 2)。これは主に、「off」状態では被験者が肯定した感情関連項目の数が DDS 群の患者でより多かったことによる ( $t = -4.43$ ,  $p < 0.0001$ )。「on」状態では、被験者が肯定した感情関連項目の数に群間差はなかった ( $t = -1.68$ ,  $p = 0.101$ )。被験者群と L-ドパとの相互作用は、被験者が肯定した身体関連項目の数に関しては有意ではなかった [F (1.38) = 0.18,  $p = 0.675$ ]。また、肯定された身体関連項目の数に関しては、有意な被験者群間効果もみられなかった [F (1.37) = 1.21,  $p = 0.279$ ]。一方、被験者が肯定した身体関連項目の数に関する L-ドパの主要効果は有意であった [F (1.38) = 15.44,  $p < 0.001$ ]。

### ポジティブ感情とネガティブ感情

ポジティブ感情については、L-ドパと被験者群との間に有意な相互作用が認められた [F (1.38) = 9.02,  $p = 0.005$ ]。ネガティブ感情では、L-ドパ効果と被験者群との間に相互作用の傾向が認められた [F (1.38) = 3.34,  $p = 0.075$ ]。しかし、ネガティブ感情に対して L-ドパは有意な主要効果を示し [F (1.38) = 8.91,  $p = 0.005$ ]、ネガティブ感情の評価に関して被験者群間差がみられた [F (1.37) = 4.26,  $p = 0.046$ ]。この差は、主として「off」

状態では PD 対照群に比べて DDS 群のポジティブ感情スコアが低く ( $t = 4.93$ ,  $p < 0.0001$ )、ネガティブ感情スコアが高い ( $t = -2.76$ ,  $p = 0.009$ ) ことによるものであった (Table 2)。「on」状態のポジティブ感情 ( $t = 0.95$ ,  $p = 0.347$ ) あるいはネガティブ感情 ( $t = -1.39$ ,  $p = 0.172$ ) に関しては、群間差はなかった。

### 報酬反応性

報酬反応性に関しては、L-ドパ効果と被験者群との間で相互作用がみられた [F (1.37) = 6.26,  $p = 0.017$ ] (Table 2)。平均値で検討すると、DDS 群では「off」状態から「on」状態において報酬反応性の上昇がみられたが、PD 対照群では低下していた。「off」状態では報酬反応性に群間差はなかった ( $t = -0.579$ ,  $p = 0.566$ )。

### 薬剤に対する「希求 (wanting)」と「嗜好 (liking)」

「off」状態では、薬剤「希求 (wanting)」に群間差はなかった。「on」状態では、DDS 患者のほうが対照 PD 患者よりも薬剤「希求 (wanting)」の評価が高かったが、薬剤の効果を「感じる (feel)」「好む (like)」、薬剤による「ハイ状態 (high)」に関する評価に群間差はなかった (Table 3)。

### DDS の予測因子

DDS との関連が認められた変数は、「off」状態における UPDRS Part III (運動能力) スコアの不良 (オッズ比 = 1.15, 95% CI: 1.02 ~ 1.31,  $p = 0.026$ )、「on」状態における高い薬剤「希求 (wanting)」程度 (オッズ比 = 1.12, 95% CI: 0.98 ~ 1.29,  $p = 0.093$ )、新奇性追求傾向スコア (novelty seeking score; NS) (オッズ比 = 1.47, 95% CI: 0.97 ~ 2.25,  $p = 0.071$ ) であった。これらの変数により、分散の大部分が説明可能であった (Hosmer-Lemeshow 適合度統計量 = 3.67, 8 df,  $p = 0.886$ )。

### 関連

DDS 群では、ポジティブ感情の変化は NS と相関し ( $r = 0.461$ ,  $p = 0.041$ , 20 例)、ネガティブ感情の変化は GDS と相関していた ( $r = 0.473$ ,  $p = 0.035$ , 20 例)。ネガティブ感情の変化と GDS との相関は、「off」状態における UPDRS 重症度の影響を取り除いてもなお有意であった ( $r = 0.456$ ,  $p = 0.049$ , 20 例)。DDS 患者では、「on」状態の報酬反応性は punding の程度と相関していた ( $r = 0.452$ ,  $p = 0.044$ , 20 例)。PD 対照群では、ネガティブ

感情の変化は GDS と相関していた ( $r = 0.483, p = 0.031, 20$  例)。

## 考 察

依存症における「負の強化」理論によれば、薬剤の強迫的使用の主な動機は、ネガティブ感情からの逃避またはネガティブ感情の回避である。この理論によると、薬剤の反復使用によって快楽過程は慢性的に過剰に活性化し、その結果、身体が「快楽平衡状態 (hedonic equilibrium)」に戻ろうとするのに伴い、脳の報酬反応機能が進行性に低下するという。動物では、このような所見として、頭蓋内自己刺激の低下<sup>2</sup>や、薬剤中止時におけるおいしい食物を求めるバー押し (bar-pressing) 回数の減少<sup>27</sup>が認められる。動物の場合、薬剤中止時の報酬プロセッシングの低下は、中脳辺縁系ドパミン系の神経伝達低下および側坐核のセロトニン作動性神経伝達の低下と関連付けられている (システム内神経適応)<sup>2</sup>。しかし、報酬回路の慢性的な活性化は、システム間神経適応も引き起こし、別の回路 (抗報酬回路またはストレス回路) も活性化され、さらに報酬反応が抑制される。依存症における強迫行動の背景には、扁桃核およびその関連脳領域 (extended amygdala) の副腎皮質刺激ホルモン放出因子を介する「抗報酬」系または脳ストレス系の動員が考えられている<sup>2</sup>。

本研究の知見も、これらの説明と矛盾しないものであった。「off」状態の DDS 患者は、対照 PD 患者に比べ運動パーキンソニズムが多く、ポジティブ感情が低下しており、申告された感情関連の非運動症状はより広範囲であった。ただし、薬剤「希求 (wanting)」は有意に増大しているとは言えなかった。DDS 患者は、L-ドパを負荷すると UPDRS Part III (運動能力) スコアがより大きく低下し、申告された感情関連の非運動症状の数もより大きく減少した。また、ベースライン時のスコアが比較的良かったため、ポジティブ感情の増加もより顕著であった。しかし、DDS 患者では、ポジティブ感情の低下を認めた一方で、CARROT による評価では報酬反応機能の低下はみられなかった。DDS 患者の報酬反応性は全般的に亢進しており、L-ドパ負荷により報酬反応性は有意に上昇した。本考察では、PD における強迫的薬剤使用の病態発生を理解するため、これらの所見の意義について論じる。

## 退薬状態に関する対照群と DDS 群の比較

投与開始時は、ドパミン作動薬の快感作用は存在しないか、あってもごくわずかである<sup>28</sup>。長期投与後は、薬剤反応性の感情状態が出現する場合がある。この感情状態は、快感消失 (anhedonia)、異痛、不安、疲労、刺激性、倦怠感、悲哀、パニックを特徴とする<sup>24</sup>。感情の fluctuation は、単に運動障害の悪化に対する心理的反応や脳内カテコールアミン濃度の変化を反映しているわけではない。盲検下で L-ドパ注入を中止すると、運動機能の変化が検出される前に感情状態が悪化すると報告<sup>29</sup>や、気分による視床下核刺激作用と L-ドパによる作用とを比較した成績<sup>30</sup>から、気分状態と運動状態が解離していることは明らかである。画像データでは、気分の fluctuation と大脳辺縁皮質内のドパミン作動性の機能的変化との関連が認められている<sup>31</sup>。さらに薬剤を強迫的に使用する患者の一部では、運動症状が良好にコントロールされている場合でさえ、精神的苦痛を伴う非運動性の「off」期のあることが報告されている<sup>5</sup>。

今回の研究では、薬剤投与中止 (「off」) 状態において、両群の PD 患者から多彩な非運動症状が報告された。依存症の「負の強化」理論<sup>2</sup>から予測されるように、DDS 患者では、運動機能の悪化に加え、ポジティブ感情の全般的低下、ネガティブ感情の増加傾向、ネガティブ感情によって特徴付けられる「退薬 (withdrawal)」状態がみられた。このように、DDS における退薬状態は精神刺激薬依存症の退薬状態とやや似ている<sup>27</sup>。ただし、一般に「身体的」退薬症状は依存症の対象となる薬剤によって大きく異なると考えられ、薬物依存の基盤をなすのは、特に感情面の退薬症状であると思われる<sup>32</sup>。しかし、特記すべきこととして、本研究の回帰モデルでは「off」状態のネガティブ感情により DDS を予測することはできなかった。

「負の強化」理論によると、急性退薬状態では脳の報酬反応機能が低下し<sup>2</sup>薬剤の強迫的使用に至る過程で、薬物希求 (drug seeking) へと行動レパートリーが狭まる。実際、本研究でも DDS 患者ではポジティブ感情が低下し、快楽消失と合致する所見がみられた。一方、行動面の報酬反応性は低下していなかった。

CARROT は、金銭的誘因への反応性を測定する行動評価尺度である。大量喫煙者に関する以前の研究では、禁煙中に低下した報酬反応性はタバコ 1 本の喫煙により回復した<sup>33</sup>。CARROT の成績によると、「off」状態、すな



わち投薬中止状態下の対照PD患者およびDDS患者に「報酬」反応障害は現れなかった。この所見は、依存症の「負の強化」理論とは矛盾するように思われる。しかし、依存症患者における自然報酬に対する動機付けの消失は、快楽に対する感受性の低下と関連している可能性もある。例えば、喫煙者の場合、禁煙は、ネガティブなイメージ映像に対する自覚的反応よりも、ポジティブなイメージ映像に対する自覚的反応にはるかに強い影響を与えていた<sup>34</sup>。これに対し、CARROTの成績は、より無意識的または習慣的な報酬機構と関連している可能性がある。実際に、DDS患者ではCARROTの成績がpunding（常同的な動作の反復）の程度と相関していた。この所見は、いわゆる依存症の「誘因習慣（incentive habit）」理論<sup>35</sup>に合致する可能性がある。

### L-ドーパ負荷の効果

もう一方の依存症理論は、中脳皮質辺縁系ドーパミン系（報酬に基づく動機付けをつかさどる）における薬剤誘発性の感受性の鋭敏化が、薬剤の強迫的使用の主な原因であると推定している。通常、ドーパミンは、食物やセックスなどの報酬関連刺激による動機付けに作用し、これが報酬を「希求（wanting）」する引き金となる。このような「希求（wanting）」システムは薬剤によりハイジャックされる可能性がある。薬剤を反復使用すると、ドーパミン系は過剰反応性を示し、薬剤による動機付けが過剰に突出した（hyper-salient）状態となる<sup>3</sup>。

今回の観察では、DDS患者の「on」および「off」状態下での感情状態と動機付け状態は、それぞれ独立していると考えられた。DDS患者では、PD対照群に比べL-ドーパ負荷による「off」状態から「on」状態への移行でポジティブ感情がより大きく増加したものの、ネガティブ感情にこのような増加はみられず、L-ドーパ負荷は報酬反応性に対して異なる効果を示した。この所見は、患者にドーパミン作動薬を長期投与するとドーパミン作動薬の急速負荷で生じる多幸薬効果への感受性が高まるという観察結果<sup>36</sup>とほぼ一致する。「on」状態のDDS患者では、ジスキネジアによる運動障害がより高度であったにもかかわらず、PD対照群と比較して運動機能、ポジティブ感情・ネガティブ感情評価、薬剤「嗜好（liking）」程度はほぼ同様に認められたが、薬剤「希求（wanting）」の程度はより高かった。このことから、PD対照群とは異なり、DDS患者ではL-ドーパ負荷により薬剤「希求（wanting）」が低下するよ

りも、むしろ誘発されたことが示唆される。

もう1つの重要な所見は、DDS患者ではL-ドーパ負荷に伴い報酬反応性が上昇したことである。ドーパミン作動薬を投与すると、PD患者における相対的な学習傾向が変わり、悪い結果よりも良い結果から学習するようになるとの報告がある<sup>37</sup>。本研究の結果、DDS患者は対照PD患者と比較してより高い非薬物的報酬反応性を示すことが明らかになり、ドーパミン作動薬が動機付けに幅広い役割を果たすことが示された。さらに今回の研究結果は、DDS<sup>38</sup>およびPDに使用されるドーパミン作動薬<sup>39</sup>と、衝動調節障害（impulse control disorders；ICD）との関連を示す所見にも合致する。DDS患者の非薬物的（金銭的）報酬に対する高い反応性は、報酬に基づく動機付け（強迫的な薬剤「希求（wanting）」）の惹起、または習慣的行動に対するドーパミン作動薬の作用と関連する可能性がある<sup>40</sup>。これは、L-ドーパ摂取による快楽誘発および動機付けは生理学的に異なる過程である可能性を示している。すなわち、強迫的な薬剤「希求（wanting）」は、薬剤摂取による快楽誘発の過程というよりもむしろ、無意識的な報酬過程（例えばCARROTで見られるような）および習慣的行動（例えばpunding）と関連する動機付けの過程である（文献35も参照）。

### 新奇性追求傾向と抑うつ

DDS患者は新奇性を追求する性格特性が強く、この新奇性追求傾向からL-ドーパ負荷後のポジティブ感情の変化が予測できた。以前より、強い新奇性追求傾向やそれに関連する性格は、依存症の発現と関連付けられてきた<sup>42</sup>。また、「on」状態の運動障害はDDS患者群とfluctuationのあるPD患者群との間で同等であったにもかかわらず、抑うつスコアはDDS患者群でより高く、抑うつスコアが高いほどL-ドーパによるネガティブ感情の軽減が大きかった。精神刺激薬依存症では、退薬症状の重症度は、抑うつ症状の存在<sup>43</sup>と薬物依存の重症度から予測される。したがって、DDS患者における「負の強化」は、薬剤の投与中止などが生み出す嫌悪感に対する自己判断による薬剤使用（self-medication）だけでなく、既存の嫌悪感（抑うつ症状など）に対する自己判断による薬剤使用（self-medication）でもある可能性がある。このような可能性は、未治療PD患者において抑うつ症状の存在により対症療法必要性が予測できたという観察所見とも一致する<sup>44</sup>。その一方で、DDS患者の場合、抑うつのみを治療しても、

**Table A1** 「off」状態の症状評価から「on」状態の症状評価を減じた差 (40例)

Symptom	Mean	Range	Z	P
Autonomic				
Sweats	0.18	-4.0 to 1.0	-2.67	0.008
Feeling hot	0.35	-4.0 to 2.0	-1.35	0.176
Flushing of face	0.18	-3.0 to 3.0	-1.32	0.188
Dry mouth	0.35	-4.0 to 2.0	-2.37	0.018
Choking feeling	0.08	-3.0 to 2.0	-2.58	0.010
Abdominal discomfort	0.13	-3.0 to 2.0	-2.67	0.008
Cold hands/feet	0.18	-4.0 to 4.0	-2.00	0.046
Drooling	0.43	-2.0 to 4.0	-1.47	0.142
Need to pass urine	0.23	-4.0 to 3.0	-2.50	0.012
Visual blurring	0.30	-4.0 to 1.0	-2.62	0.009
Racing heart	0.15	-4.0 to 1.0	-2.00	0.046
Chest tightness	0.13	-1.0 to 2.0	-2.89	0.004
Difficulty breathing	0.15	-1.0 to 2.0	-2.85	0.004
Feverish	0.08	-4.0 to 0.0	-1.51	0.132
Sensory				
Tight feelings	0.23	-4.0 to 3.0	-3.00	0.003
Tingling sensations	0.28	-4.0 to 3.0	-2.10	0.036
Pain or cramping	0.35	-4.0 to 3.0	-2.82	0.005
Affective				
Anxious	0.35	-3.0 to 3.0	-3.45	0.001
Tired	0.58	-2.0 to 4.0	-2.55	0.011
Irritable	0.30	-4.0 to 2.0	-3.21	0.001
Withdrawn	0.15	-4.0 to 1.0	-4.09	<0.001
Weary	0.50	-4.0 to 2.0	-2.31	0.021
Pessimism	0.28	-4.0 to 2.0	-2.09	0.037
Apathy	0.20	-4.0 to 2.0	-3.00	0.003
Panicky	0.18	-4.0 to 2.0	-3.88	<0.001
Angry	0.15	-4.0 to 1.0	-2.05	0.040
Cognitive				
Slowness of thinking	0.53	-2.0 to 2.0	-4.17	<0.001
Memory problems	0.50	-4.0 to 3.0	-3.33	0.001
Mental emptiness	0.23	-4.0 to 2.0	-3.85	<0.001
Racing thoughts	0.20	-4.0 to 1.0	-2.36	0.018
Poor concentration	0.55	-4.0 to 2.0	-3.97	<0.001

**Table A2** 平均群間差 (DDS患者スコア, 対照PD患者スコア)

Symptom	Mean	Range	W	P
Autonomic				
Sweats	0.05	-4.0 to 2.0	442.5	0.387
Feeling Hot	0.3	-4.0 to 3.0	397.0	0.735
Flushing of face	-0.05	-3.0 to 3.0	431.5	0.570
Dry mouth	0.1	-5.0 to 2.0	447.0	0.288
Choking feeling	0.05	-3.0 to 3.0	446.5	0.240
Abdominal discomfort	0.05	-3.0 to 3.0	445.5	0.228
Cold hands/feet	-0.05	-4.0 to 4.0	477.0	0.030
Drooling	0.15	-3.0 to 4.0	439.5	0.433
Need to pass urine	0.25	-6.0 to 2.0	418.0	0.839
Visual blurring	-0.1	-4.0 to 3.0	452.0	0.229
Racing heart	-0.1	-4.0 to 3.0	410.0	1.000
Chest tightness	0.05	-4.0 to 3.0	420.0	0.797
Difficulty breathing	0.1	-1.0 to 2.0	437.0	0.375
Feverish	0.05	-2.0 to 4.0	394.5	0.561
Tight feelings	0.15	-4.0 to 2.0	464.0	0.148
Sensory				
Pain or cramping	0.2	-7.0 to 3.0	470.5	0.095
Affective				
Anxious	0.3	-2.0 to 4.0	471.5	0.079
Tired	0.15	-3.0 to 4.0	449.0	0.298
Irritable	0.2	-4.0 to 2.0	505.0	0.011
Withdrawn	0.1	-4.0 to 2.0	530.0	0.001
Weary	0.2	-5.0 to 2.0	469.5	0.110
Pessimism	0.25	-4.0 to 5.0	471.0	0.102
Apathy	0.1	-4.0 to 2.0	496.5	0.020
Panicky	0.15	-4.0 to 2.0	529.0	0.001
Angry	0.2	-4.0 to 1.0	456.0	0.128
Cognitive				
Slowness of thinking	0.05	-3.0 to 2.0	451.0	0.256
Memory problems	0	-5.0 to 2.0	416.0	0.882
Mental emptiness	0.05	-4.0 to 2.0	515.0	0.005
Racing thoughts	0.1	-4.0 to 2.0	455.5	0.121
Poor concentration	0.2	-3.0 to 3.0	469.5	0.110

Mann-Whitney U 検定を用い、投薬「off」状態および投薬「on」状態における非運動関連項目スコアを DDS 患者および対照 PD 患者間で比較した。「off」状態で DDS 患者でより評価が高かった項目は、「不安 (anxious)」(Z = -2.31, p = 0.021), 「疲労 (tired)」(Z = -2.20, p = 0.028), 「刺激性 (irritable)」(Z = -3.01, p = 0.002), 「引きこもり (withdrawn)」(Z = 2.86, p = 0.004), 「倦怠感 (weary)」(Z = -2.19, p = 0.029), 「無感情 (apathy)」(Z = -2.76, p = 0.006), 「パニック状態 (panicky)」(Z = -3.23, p = 0.001), 「怒り (angry)」(Z = -2.35, p = 0.019), 「思考緩慢 (slowness of thinking)」(Z = -2.25, p = 0.024), 「精神的空虚感 (mental emptiness)」(Z = -3.17, p = 0.002), 「集中力不足 (poor concentration)」(Z = -2.97, p = 0.003), 「締め付けられる感覚 (tight feelings)」(Z = -2.95, p = 0.003) であった。「on」状態で DDS 患者でより評価が高かった項目は、「熱感 (feeling hot)」(Z = -2.37, p = 0.018) と「倦怠感 (weary)」(Z = -1.99, p = 0.047) のみであった。

強迫的薬剤使用やそれによる行動障害を軽減することはできない<sup>5</sup>。

DDS 群の L-ドパ負荷には比較的高い用量を用いた。DDS 群には、学習効果 (連想条件付けおよび認知過程で生み出される明示的な知識および暗黙の知識を含む) がみられる可能性もある。疾患の進行に伴い、より高用量の薬剤がより高頻度に投与される傾向がある。その結果、「off」状態から「on」状態への移行による運動症状がより大きく改善するとすれば、患者が期待を抱く間接要因となるであろう (例えば、「用量が高いほどより良好な『on』状態が得られる」など)。

一般に、アポモルヒネの使用に関する群間差は、運動障害を伴うジスキネジアに対する主治医の治療方針を反映している。DDS 患者は疾患経過の早期から高用量の投薬を求めため、L-ドパ用量の増加に伴って早期に運動障害を伴うジスキネジアを発現するが多い。群間差

の一部は、アポモルヒネの使用状況の違いに起因する可能性があるものの、全体としてドパミンアゴニスト曝露患者数は両群で等しいことに注意する必要がある。

## 結 論

本研究の結果、motor fluctuation を呈する DDS 患者と対照 PD 患者において、投薬状態が感情および動機付けに影響を与えることが明らかになった。我々は、PD におけるドパミン作動薬の強迫的使用は、退薬状態の嫌悪感と関連し、「負の強化」理論に基づく強迫的薬剤使用の予測と矛盾しない、と結論付けた。しかし、「off」期の運動障害やネガティブ感情だけが DDS 患者の強迫的薬剤使用の要因であるとは考えにくく、本研究の知見は、DDS「誘因感受性の鋭敏化 (incentive sensitization)」または「誘因習慣 (incentive habit)」による依存症であるという解釈を支持するものである。例えば、本研究では両群の患者とも嫌悪感を伴う何らかの「off」症状を経験しており、検討したすべての患者に motor fluctuation が認められた。さらに、ロジスティック回帰モデルでの DDS の予測において、薬剤投与中止に伴う感情状態は「off」期の運動障害ほど重要ではないと思われ、実際に DDS 患者の運動機能の一部 (すなわち、ジスキネジア) は「on」状態において悪化していた。一般に、薬剤投与反応性のネガティブ感情の発現は、全般的な誘因による興奮 (incentive arousal) または運動機能に介在する機構よりも、むしろポジティブ感情の消失を予測させる抑うつ症状や個人の性格による影響が強いと考えられた。薬剤「希求 (wanting)」に関する DDS 患者の評価は、条件 (「off」状態または「on」状態) や感情状態とは独立していると考えられた。今回の回帰モデルでは、従来の知見<sup>41</sup>と矛盾することなく、「on」状態における薬剤「希求 (wanting)」の患者評価は DDS とは独立して関連していた。動機付けおよび認知機能の障害がどのように DDS のドパミン作動薬の強迫的使用に寄与するのか、強迫的使用によりどのようにこれらの障害が生じるのか、また、分子遺伝学的レベルでどのような個体差があるのかについては、今後の大きな研究課題である。

## 謝 辞

本研究は Reta Lila Weston Institute の資金提供を受けた。

## 著者の役割

Dr. Evans は、研究の立案とデザイン、データ収集、データの解析と解釈、原稿の起草、専門知識を要する重要部分に関する原稿の批評・改訂に関与した。Dr. Katzenschlager は、研究管理上の支援、物質面の支援、原稿の一部の起草に関与した。

Dr. Appel Cresswell は、データ収集、研究管理上の支援、物質面の支援、原稿の一部の起草に関与した。Dr. Andrew Lawrence は、研究の立案・デザイン、原稿の起草、研究の監督、専門知識を要する重要部分に関する原稿の批評・改訂に関与した。Professor Lees は、研究の立案とデザイン、研究の監督、資金調達、専門知識を要する重要部分に関する原稿の批評・改訂に関与した。

## 資金に関する開示

A. H. Evans : 株式保有 : CSL, 顧問委員 : Novartis, Boehringer Ingelheim, 謝礼金受領 : Novartis, Boehringer Ingelheim, 雇用関係 : Royal Melbourne Hospital. A. D. Lawrence : 研究費受領 : Parkinson's Disease Society, Wales Institute of Cognitive Neuroscience, CRC Cymru, 雇用関係 : Cardiff University. Silke Appel Cresswell : 雇用関係 : University of British Columbia, Vancouver. R. Katzenschlager : コンサルタント : Novartis, UCB Pharma, Santhera, Merz, Solvay, 顧問委員 : Novartis, UCB Pharma, Merz, Cephalon, 謝礼金受領 : Novartis, UCB Pharma, Santhera, Merz, GlaxoSmithKline, Boehringer, Cephalon. Andrew Lees : 顧問委員 : Genus, Novartis, Teva, Medo, Boehringer Ingelheim, GSK, Ipsen, Lundbeck, 謝礼金受領 : Novartis, Teva, Meda, Boehringer Ingelheim, GSK, Ipsen, Lundbeck, Allergan, Orion, 研究費受領 : PSP association, Reta Lila Weston Trust, 雇用関係 : UCL/UCLH.

## 補 遺

被験者 40 例の自律神経症状 (「off」状態の症状評価から「on」状態の症状評価を減じた差) に関する対応標本 Wilcoxon 符号付き順位検定、ならびに「off」状態および「on」状態のスコアの差に関する DDS 群と PD 対照群間の対応標本ノンパラメトリック Mann-Whitney 検定。

## REFERENCES

1. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:423428.
2. Koob GF. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology* 2009;56 (Suppl 1):1831.
3. Robinson TE, Berridge KC. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 2001;96:103114.
4. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55: 181184.
5. Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol* 2003;2:595604.
6. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004;19:397405.

7. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982;17:3749.
8. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:975990.
9. Albanese A, Bonuccelli U, Brefel C, et al. Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:197201.
10. de Wit H, Uhlenhuth EH, Pierri J, Johanson CE. Individual differences in behavioral and subjective responses to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1987;11:5259.
11. Leyton M, Boileau I, Benkelfat C, Diksic M, Baker G, Dagher A. Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: a PET/[11C]raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:10271035.
12. Powell JH, al-Adawi S, Morgan J, Greenwood RJ. Motivational deficits after brain injury: effects of bromocriptine in 11 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:416421.
13. Goetz CG, Stebbins GT, Shale HM, et al. Utility of an objective dyskinesia rating scale for Parkinson's disease: inter- and intrarater reliability assessment. *Mov Disord* 1994;9:390394.
14. Borek LL, Friedman JH. Levodopa addiction in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 2005;65:1508.
15. Stein WM, Read S. Chronic pain in the setting of Parkinson's disease and depression. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:255258.
16. Merims D, Galili-Mosberg R, Melamed E. Is there addiction to levodopa in patients with Parkinson's disease? *Mov Disord* 2000;15:10141016.
17. Muller U, Reuter M, Hermann W, Gertz HJ. Levodopa dependence in Parkinson's disease: case report and review. *Nervenarzt* 2002;73:887891.
18. Priebe S. Levodopa dependence: a case report. *Pharmacopsychiatry* 1984;17:109110.
19. Solla P, Floris G, Tacconi P, Cannas A. Paraphilic behaviors in a parkinsonian patient with hedonistic homeostatic dysregulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;12.
20. Tack E, De Cuyper G, Jannes C, Remouchamps A. Levodopa addiction. A case study. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:356360.
21. Gunal DI, Nurichalichi K, Tuncer N, Bekiroglu N, Aktan S. The clinical profile of nonmotor fluctuations in Parkinson's disease patients. *Can J Neurol Sci* 2002;29:6164.
22. Racette BA, Hartlein JM, Hershey T, Mink JW, Perlmutter JS, Black KJ. Clinical features and comorbidity of mood fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry* 2002;14:438442.
23. Riley DE, Lang AE. The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:14591464.
24. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002;59:408413.
25. Laurent J, Catanzaro SJ, Joiner TE, Jr, et al. A measure of positive and negative affect for children: scale development and preliminary validation. *Psychol Assess* 1999;11:326328.
26. Carver CS, Scheier MR. Principles of self-regulation: action and emotion. In: Higgins ET, Sorrentino RM, editors. *Handbook of motivation and cognition: foundations of social behavior*. New York: Guilford Press; 1990. p352.
27. Barr AM, Markou A, Phillips AG. A crash course on psychostimulant withdrawal as a model of depression. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23:475482.
28. Maricle RA, Valentine RJ, Carter J, Nutt JG. Mood response to levodopa infusion in early Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50:18901892.
29. Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1995;45:17571760.
30. Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, et al. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:524530.
31. Black KJ, Hershey T, Hartlein JM, Carl JL, Perlmutter JS. Levodopa challenge neuroimaging of levodopa-related mood fluctuations in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:590601.
32. Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol* 2008;59:2953.
33. al-Adawi S, Powell J. The influence of smoking on reward responsiveness and cognitive functions: a natural experiment. *Addiction* 1997;92:17731782.
34. Dawkins L, Acaster S, Powell JH. The effects of smoking and abstinence on experience of happiness and sadness in response to positively valenced, negatively valenced, and neutral film clips. *Addict Behav* 2007;32:425431.
35. Belin D, Jonkman S, Dickinson A, Robbins TW, Everitt BJ. Parallel and interactive learning processes within the basal ganglia: relevance for the understanding of addiction. *Behav Brain Res* 2009;199:89102.
36. Evans AH, Lawrence AD, Lees AJ. Changes in psychomotor effects of L-dopa and methylphenidate after sustained dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:267272.
37. Frank MJ, Seeberger LC, O'reilly RC. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 2004;306:19401943.
38. Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17:393398.
39. Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 2003;61:422423.
40. Steeves TDL, Miyasaki J, Zurowski M, et al. Increased striatal dopamine release in parkinsonian patients with pathological gambling: a [11C] raclopride PET study. *Brain* 2009;132:1376-1385.
41. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006;59:852858.
42. Sher KJ, Trull TJ. Personality and disinhibitory psychopathology: alcoholism and antisocial personality disorder. *J Abnorm Psychol* 1994;103:92102.
43. Sofuoglu M, Dudish-Poulsen S, Brown SB, Hatsukami DK. Association of cocaine withdrawal symptoms with more severe dependence and enhanced subjective response to cocaine. *Drug Alcohol Depend* 2003;69:273282.
44. Ravina B, Camicioli R, Como PG, et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson's disease. *Neurology* 2007;69:342347.

## Abstract

# 非対称性安静時振戦のある SWEDD 患者とパーキンソン病患者との鑑別：臨床的・電気生理学的研究

## Distinguishing SWEDDs Patients with Asymmetric Resting Tremor from Parkinson's Disease: A Clinical and Electrophysiological Study

\*\*\*Petra Schwingenschuh, MD, Diane Ruge, MD, Mark J. Edwards, PhD, Carmen Terranova, MD, Petra Katschnig, MD, Fatima Carrillo, MD, Laura Silveira-Moriyama, MD, Susanne A. Schneider, PhD, Georg Kägi, MD, Francisco J. Palomar, MD, Penelope Talelli, MD, John Dickson, PhD, Andrew J. Lees, MD, Niall Quinn, MD, Pablo Mir, PhD, John C. Rothwell, PhD, and Kailash P. Bhatia, MD

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

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

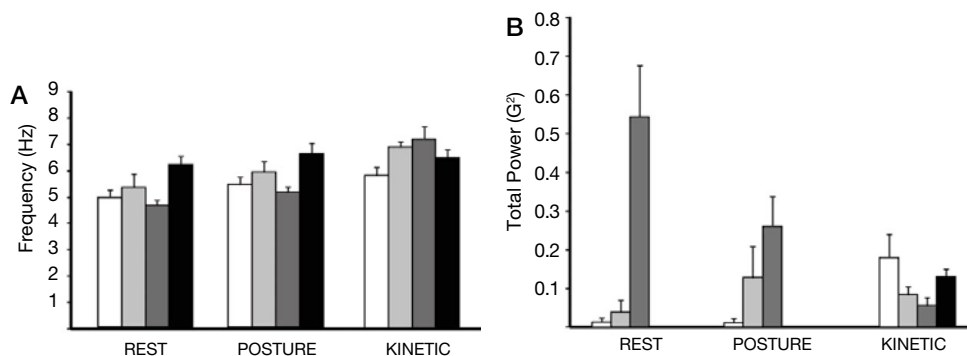
早期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) と臨床診断された患者の約 10%は、ドパミン作動性神経の機能的画像所見が正常で、このような症例は SWEDD (Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit) と呼ばれる。SWEDD 患者の重要なサブグループでは、パーキンソン病振戦によく似た非対称性安静時振戦がみられる。これまでは SWEDD と PD との鑑別に役立つ臨床的・病態生理学的所見について検討されてこなかった。本研究では、振戦のある SWEDD 患者 25 例と振戦優位型 PD 患者 25 例とを比較し、非運動症状をはじめとする臨床的特徴の詳細を検討した。盲検下でのビデオ評価により検査所見を比較した。SWEDD 患者 9 例、振戦優位型 PD 患者 9 例 (ドパミントランスポーターをみる SPECT で異常所見を示した患者)、分節性ジストニア患者 8 例、本態性振戦 (essential tremor; ET) 患者 8 例では、振戦の電気生理学的パラメータと、連合性ペア刺激 (paired associative stimulation; PAS)

を用いた皮質可塑性のプロトコールに対する反応を検討した。臨床的な重複はあるものの、真の寡動がないこと、ジストニアの存在、頭部振戦は SWEDD の診断を支持し、振戦の再出現、真の疲労または消耗、ドパミン作動薬への良好な反応、非運動症状の存在は PD の診断を支持した。単一の振戦パラメータで各患者群を鑑別することはできなかったが、振戦の再出現と安静時振戦の大きな振幅という所見の組み合わせは、PD の振戦に特徴的であった。SWEDD および分節性ジストニアの患者では PAS のプロトコールに対する反応が異常に亢進しており、これは PD 患者でみられた正常以下の反応や ET 患者での正常反応とは対照的であった。結論として、臨床的な重複はあるものの、複数の所見が PD と SWEDD との鑑別に有用であり、実地臨床にも役立つと考えられる。SWEDD の基礎となる病態生理は PD とは異なるものの、原発性ジストニアとの間には類似点が認められる。

Movement Disorders Vol. 25, No. 5, 2010, pp. 560–569

### Key Word

SWEDD,  $^{123}\text{I}$  FP-CIT SPECT, 良性振戦性パーキンソン病, ジストニア性振戦, 加速度測定法, 連合性ペア刺激



**Figure 1** 分節性ジストニア患者 (白色), SWEDD 患者 (薄灰色), PD 患者 (濃灰色), ET 患者 (黒色) の「安静時」「姿勢時」「運動時」の各条件下での平均最大振戦周波数 (A) と平均パワーの総和 (振戦の振幅の代用尺度) (B)。エラーバーは標準誤差。平均値は振戦が記録された患者から算出した。ET 患者の安静時 (0.001 G<sup>2</sup>) および姿勢時 (0.004 G<sup>2</sup>) 振戦のパワーの総和は非常に小さく、Figure 1B では視認できない。

## Abstract

# 孤発性パーキンソン病における前屈症： 傍脊椎筋の限局性ミオパチー

## Camptocormia in Idiopathic Parkinson's Disease: A Focal Myopathy of the Paravertebral Muscles

\*Nils G. Margraf, MD, MPsych, Arne Wrede, MD, Axel Rohr, MD, Walter J. Schulz-Schaeffer, MD, PhD, Jan Raethjen, MD, PhD, Andrea Eymess, MD, Jens Volkmann, MD, PhD, Maximilian H. Mehdorn, MD, PhD, Olav Jansen, MD, PhD, and Günther Deuschl, MD, PhD

\*Department of Neurology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany

本試験の目的は、孤発性パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における前屈症 (胸腰椎の不随意的著しい屈曲) の臨床的特徴を明らかにし、その病因を把握することである。前向き横断試験により、臨床検査パラメータ、筋電図 (EMG)、筋 MRI、傍脊椎筋生検により、前屈症のある PD 患者 15 例を検討した。臨床データは、諸条件を一致させた前屈症のない PD 患者対照群と比較し、生検所見は、年齢を一致させた剖検例の筋と比較した。前屈症のある患者 (年齢中央値: 68.0 歳, 女性 7 例) のほぼ全例が進行期 PD 患者であった。前屈症は、PD の診断後中央値 9.0 年で発症した。前屈症のある患者は、臨床対照群と比較して背部痛が高頻度で、ドパ感受性は低く、別の背部疾患の併発頻度も高かった。EMG では主としてミオパチーを示唆する所見が認めら

れた。傍脊椎筋の MRI では、コントラスト増強を示す浮腫 (初期徴候と考えられる) から、萎縮および / または脂肪変性 (後期の変性変化と解釈される) まで、様々な局所変化が認められた。初期徴候は主として最初の 1 年間にみられ、変性変化がみられるのは 1.5 年後であった。生検では一貫してミオパチー性変化が確認され、一部の症例では脂肪変性が認められた。ジストニアを裏付ける臨床所見や EMG 所見はみられなかった。前屈症は進行期 PD の重大な合併症で、運動障害を伴い、非変動性 (non-fluctuating) かつレボドパ抵抗性である。孤発性 PD における前屈症は限局性ミオパチーを原因とする。今回の知見から、このミオパチーは進行性の経過をたどり、最終的には傍脊椎筋の変性に至ることが示唆される。

Movement Disorders Vol. 25, No. 5, 2010, pp. 542–551

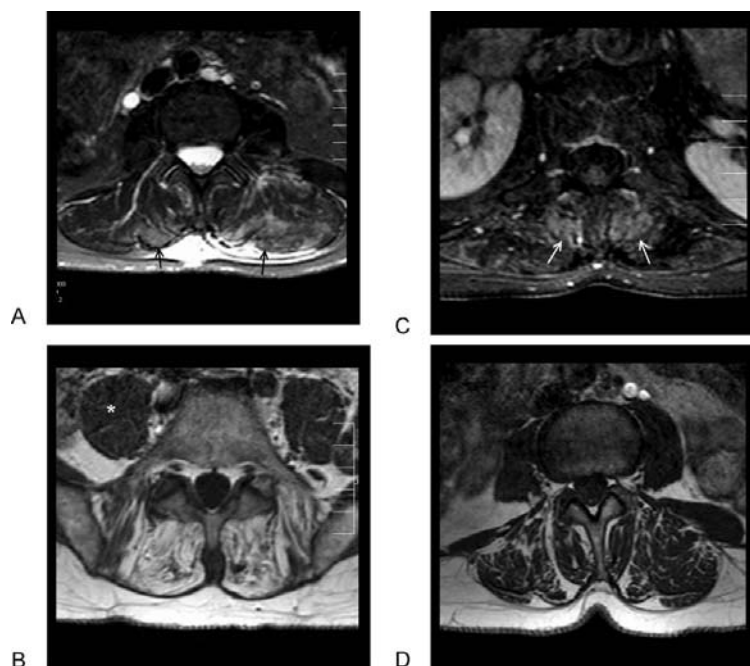
**Key Word** 孤発性パーキンソン病, 前屈症, ミオパチー, 傍脊椎筋, 筋 MRI, 筋生検

**Table 1** 前屈症を伴うあるいは伴わない孤発性パーキンソン病患者のベースライン特性

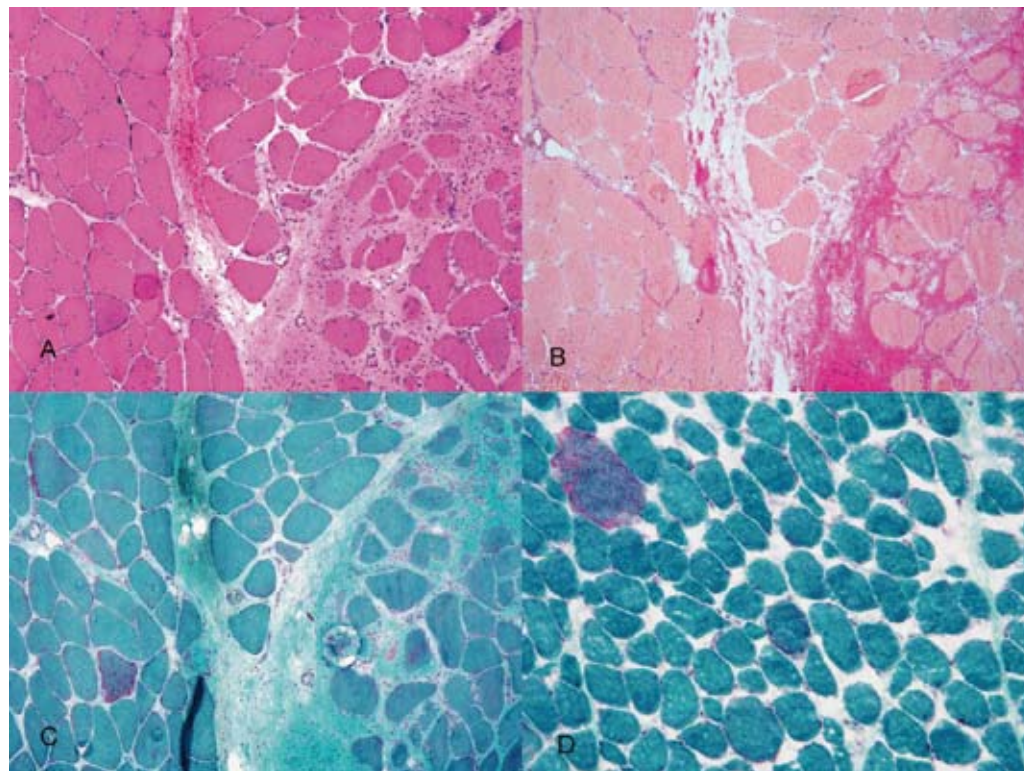
Characteristic	PD patients with camptocormia (7 women, 8 men)		PD patients without camptocormia (7 women, 8 men)		P- value	z value
	Median	Min. – Max.	Median	Min. – Max.		
Age (yr)	68.0	55–77	67.0	51–82	0.868	–0.166
Duration of the PD (yr)	13.0	4–41	12.0	3–28	0.934	–0.083
Dose of levodopa or equivalent (mg/day)	800.0	300–1400	850.0	500–1275	0.772	–0.290
UPDRS III during the OFF state (points)	39.0	18–53	39.5	16–62	0.972	–0.036
Axial subscore of the UPDRS III during the OFF state (points)	10.0	5–16	7.0	4–14	0.154	–1.424
Hoehn & Yahr	4.0	1.5–4.0	3.0	2–4	0.493	–0.686
Dyskinesia, number of affected patients		11/15		14/15		
Fluctuations		6/15		9/15		
Freezing		8/15		10/15		
On-phase dystonia		6/15		6/15		
Autonomic symptoms		12/15		7/12		
Camptocormia Score (points)	26.0	15.0–29.0	4.0	2–10	0.000 <sup>a</sup>	–4.703
NAS back pain (points)	7.0	1–10	1.0	1–6	0.000 <sup>a</sup>	–3.714

<sup>a</sup>  $p < 0.05$  で有意差あり (Mann-Whitney  $U$  検定, 漸近的, 両側検定)。

NAS = 数値的アナログ尺度 (1 ~ 10), PD = 孤発性パーキンソン病



**Figure 2** A:初期の筋 MRI。腰椎の脂肪抑制 (fat-saturated) T2 強調 [STIR (Short T1 Inversion Recovery)] MRI 横断像では、傍脊椎筋内部に浮腫性の高信号変化がみられる (黒矢印)。この高信号は、傍脊椎筋が腫脹していると思われる左側で、はるかに顕著である。造影 T1 強調シーケンスでは、コントラスト増強で示される充血が同じ部位に局在していた (未提示)。前屈症の発症から 8 ヶ月後の症例 1。B および C: 中間期の筋 MRI。L5 レベルの T1 強調 MRI 横断像では、傍脊椎筋の脂肪変性が認められる (B)。変性した筋の信号強度は、ほぼ皮下脂肪のレベルに達している。腸腰筋では筋肉の正常信号が維持されている (星印)。Gd-DTPA 静注後の脂肪抑制 (fat-saturated) T1 強調シーケンスによる TH10 レベルの MRI 横断像 (C) では、傍脊椎筋の内側区画に局限したコントラスト増強がみられる (白矢印)。前屈症の発症から 36 ヶ月後の症例 6。D: 晩期の筋 MRI。腰椎の T1 強調 MRI 横断像が示すように、傍脊椎筋の外側区画の体積が右側で減少している。対応する STIR および造影シーケンスでは、浮腫の徴候は認められない (未提示)。前屈症の発症から 55 ヶ月後の症例 12。



**Figure 3** 前屈症における傍脊椎筋生検所見 (A ~ C)。ミオパチー性変化、筋線維サイズの著明な大小不同、中心核 (internalized nuclei) の数の増加 (A, H&E 染色,  $\times 200$ )、線維束内線維化 (B, Elastica van Gieson 染色,  $\times 200$ ) が認められる。Gomori-trichrome 染色では、いくつかの赤色ぼろ線維 (ragged red-like fiber) が検出されるが (C)、同様の所見は剖検対照群でもみられる (D, Gomori-trichrome 染色,  $\times 200$ )。

## Abstract

# 孤発性パーキンソン病での前屈症はミオパチーによる： 多方面からのアプローチによる研究

## Myopathy Causing Camptocormia in Idiopathic Parkinson's Disease: A Multidisciplinary Approach

\*\*\*Simone Spuler, MD, Henriette Krug, MD, Christine Klein, MD, Isabel Chaure Medialdea, Wibke Jakob, MD, Georg Ebersbach, MD, Doreen Gruber, MD, Karl-Titus Hoffmann, MD, Thomas Trottenberg, MD, and Andreas Kupsch, MD

\*\*Department of Neurology, Neurosurgery and Neuroradiology, Charité University Medicine Berlin, Berlin, Germany

\*\*Muscle Research Unit, Experimental and Clinical Research Center, Charité University Medicine Berlin and the Max-Delbrück Centre of Molecular Medicine, Berlin, Germany

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) において、前屈症 (camptocormia; CC) と呼ばれる脊柱の著しい前方屈曲と、頭部下垂症候群 (head drop syndrome; HD) は、最も患者を悩ませる症状の一つであろう。本研究の目的は、傍脊椎筋の組織学的所見を中心とする多方面からのアプローチ (臨床的な検査, 筋電図, MRI, 遺伝子解析, 筋形態学的検査) により、PD 関連の CC と HD の病因を解明することである。PD の臨床診断を受け、さらに CC または HD がみられる患者 17 例と対照被験者 6 例について検討した。傍脊椎筋と深頸部伸筋の筋生検を行った。姿勢異常発症時年齢は平均 66 歳で、パーキンソン症状を発症してから CC または頭部下

垂の最初の徴候が発現するまでの平均潜伏期間は 7 年であった。傍脊椎筋の筋電図異常は 13 ~ 14 例の患者で認められた。17 例中 14 例の生検では、異常筋繊維の大小不同, 中心核 (internal nuclei) の増加, 結合組織の増大, 筋原線維の錯綜配列, 蛋白質過剰ミオパチー (protein surplus myopathy) 様所見など, 慢性ミオパチー性変化を示す病理組織学的所見が認められた。興味深いことに、検討した患者 9 例中 2 例に *Parkin* 遺伝子のヘテロ接合変異が認められた。結論として、PD における CC と HD の大部分はミオパチー性であると考えられる。異常な蛋白質凝集が PD と CC とを関連付けている可能性がある。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 5, 2010, pp. 552–559

### Key Word

前屈症, 頭部下垂症候群, パーキンソン病, ミオパチー, 蛋白質過剰ミオパチー (protein surplus myopathy)



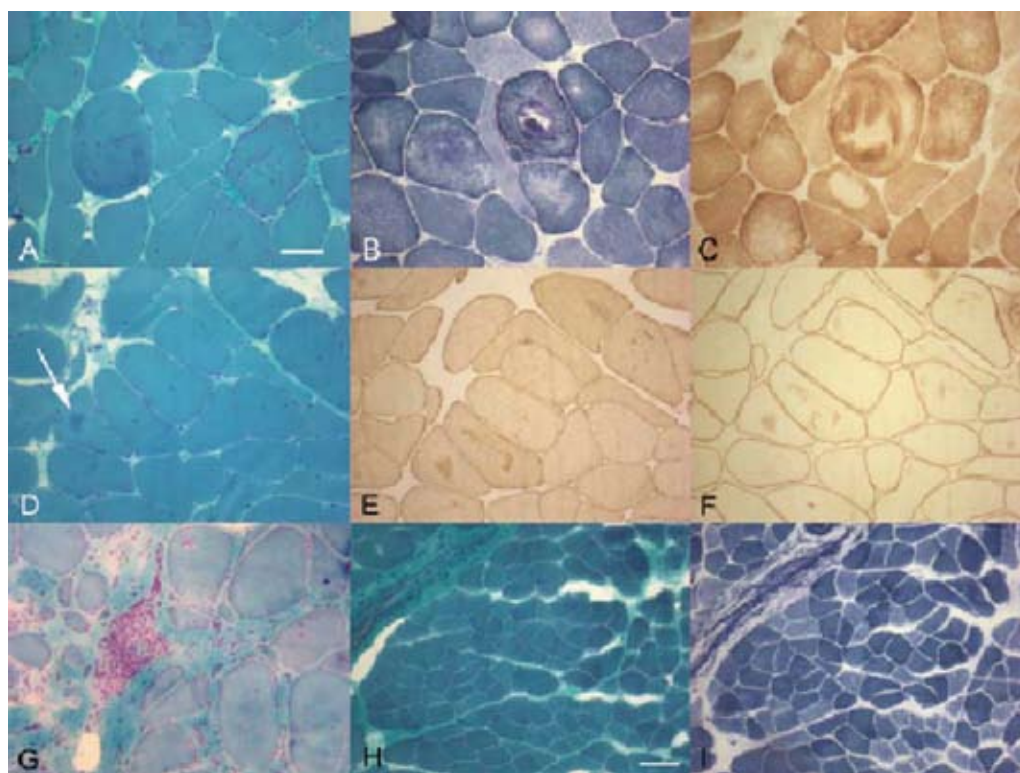
Figure 2 Th4 レベルにおける傍脊椎筋の T2 強調 MRI



**Table 1** 前屈症または頭部下垂症候群のある PD 患者：臨床データ

No.	Sex	Age at the time of biopsy	Symptom	Age at onset PD (yr)	Latency between onset PD and onset CC/HD (yr)	Latency between onset CC/HD and biopsy (mo)	UPDRS motor scale III
1	F	69	CC	56	13	2	38
2	M	72	CC	67	3	34	12
3	M	74	HD	63	11	2	18
4	M	64	HD	57	7	3	23
5	M	73	CC	65	4	60	15
6	M	73	CC	63	9	16	35
7	F	60	CC	57	1	36	6
8	M	79	CC	65	13	14	45
9	M	60	CC	51	7	12	20
10	M	65	CC	43	20	24	46
11	M	69	CC	66	3	3	28
12	M	71	CC	66	0	60	18
13	M	75	CC	59	14	24	14
14	M	53	CC	45	7	6	32
15	F	61	HD	56	4	5	n.a.
16	F	65	CC	61	3	19	n.a.
17	M	70	HD	66	0	38	24

No = 患者番号は本文と一致している, PD = パーキンソン病, CC = 前屈症, HD = 頭部下垂, n.a. = 入手不可, yr = 年, mo = 月



**Figure 3** 前屈症 / 頭部下垂症候群におけるミオパチー。A: Gomori-trichrome 染色。中心核, 線維病の大小不同, 筋原線維の錯綜配列がみられる。B: NADH デヒドロゲナーゼ染色。多くの I 型線維に酵素活性を欠く領域がみられる。C: チトクローム *c* オキシダーゼ (cytochrome-C oxidase; CCO) 染色。多くの領域で CCO 活性の欠如が認められる。D~F: 連続切片。デスミン (E) およびジストロフィン (F) に対するモノクローナル抗体染色陽性を示す無定形塊状物の領域が多くの線維にみられる (D の矢印)。G: 頭板状筋における血管周囲炎症と高度のミオパチー性変化 (Gomori-trichrome 染色)。H および I: 対照患者から得た形態学的異常のない傍脊椎筋の連続切片 (H: Gomori-trichrome 染色, I: NADH デヒドロゲナーゼ染色)。筋は Th4 レベルで採取した。A のバーは 50  $\mu$ m。A ~ G は等倍率。H のバーは 80  $\mu$ m。H と I は等倍率。

## Abstract

# 進行性核上性麻痺における嗅覚障害

## Hyposmia in Progressive Supranuclear Palsy

\*Laura Silveira-Moriyama, MD, Graham Hughes, MD, Alistair Church, MD, Hilary Ayling, MSc, David R. Williams, MD, PhD, Aviva Petrie, MSc, CStat, Janice Holton, MD, PhD, Tamas Revesz, MD, Ann Kingsbury, PhD, Huw R. Morris, MD, PhD, David J. Burn, MD, and Andrew J. Lees, MD

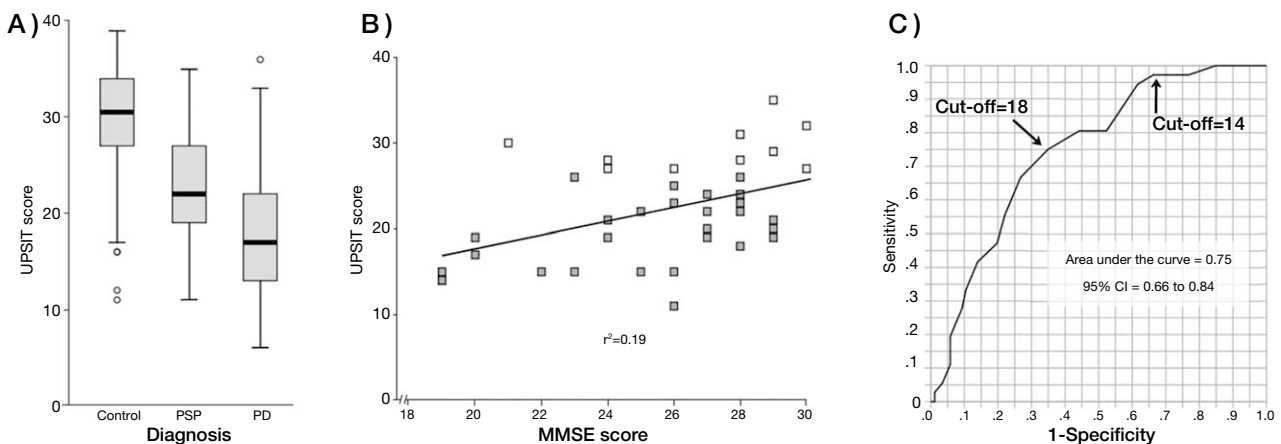
\*Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies, UCL Institute of Neurology, London, United Kingdom

これまでの研究は、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) 患者の嗅覚は正常であることを示唆している。本研究では、Mini Mental State Examination (MMSE) スコアが 18 点を上回った PSP 患者 36 例、認知症を伴わないパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者 140 例、対照被験者 126 例を対象に、University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) を実施した。年齢、性別、喫煙歴で補正すると、PSP 患者群の平均 UPSIT スコアは対照群よりも低かったが ( $p < 0.001$ )、PD 患者群よりも高かった ( $p < 0.001$ )。PSP 患者では、UPSIT

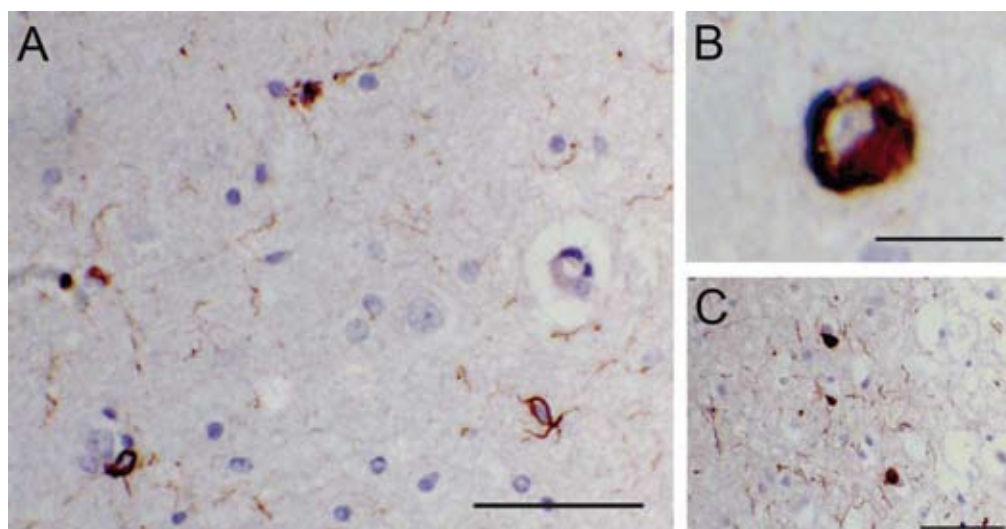
スコアは MMSE スコアと相関したが ( $r = 0.44$ ,  $p = 0.006$ )、罹病期間 ( $p = 0.6$ )、Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動能力) ( $p = 0.2$ )、Frontal Assessment Battery ( $p = 0.5$ ) とは相関しなかった。PSP 患者 6 例の脳剖検では、すべての嗅脳に神経原線維変化 (neurofibrillary tangle) とタウ蛋白質の蓄積を認めたが、嗅覚障害を呈していたのは 3 例のみであった。PD と PSP との鑑別診断に嗅覚検査が役立つかどうかを明らかにするには、前向き研究に早期 PSP 患者と PSP-パーキンソニズム (PSP-P) 患者も含めて剖検で確認するのが有用であると考えられる。

Movement Disorders Vol. 25, No. 5, 2010, pp. 570–577

**Key Word** パーキンソン病, 剖検による解析, UPSIT, 臭気, 嗅覚



**Figure 1** 臨床的な測定の結果。A：3群における UPSIT スコアのボックスプロット。中央値（横線）は観察値の中央 50%を含むボックス内に示す。エラーバーは順番に並べた観察値の中央 95%を含む。丸印は外れ値。B：PSP 群の UPSIT および MMSE スコアの散布図。対照群の 25 パーセントイルを下回る UPSIT スコアは濃灰色で示す。C：受信者動作特性 (receiver operating characteristic; ROC) 曲線。カットオフ値を 18 とすると、感度と特異度 (それぞれ 75.0%および 65.1%) のバランスが最良となる。一方、カットオフ値 14 では、感度は 97.3%となるが、その代償として特異度は低くなる。UPSIT = 40 項目の University of Pennsylvania Smell Identification Test, MMSE = Mini Mental State Examination



**Figure 2** PSP 患者の梨状皮質。タウ AT8 免疫組織化学法 (Ser202/Thr205, 1 : 200) で染色した PSP 患者 (症例 3) の梨状皮質の顕微鏡写真。(A) 典型的な PSP 型の病理所見。バー = 50  $\mu$ m。(B) 神経原線維変化 (neurofibrillary tangle) の拡大像。バー = 20  $\mu$ m。(C) Lewy 小体型の病理所見を示す  $\alpha$ -シヌクレイン免疫組織化学染色 (Novocastra, 1 : 75)。スケールバー = 50  $\mu$ m。

**Table 1** 本研究の PSP 確診例

Case	PSP 1	PSP 2	PSP 3	PSP 4	PSP 5	PSP 6
Age (yr), sex	61, men	76, men	75, men	63, men	65, men	76, men
Smoking history	Negative	Negative	Negative	Ex-smoker	Negative	Ex-smoker
NINDS-SPSP <sup>11</sup>	Probable PSP	Probable PSP	Possible PSP	Probable PSP	Probable PSP	Probable PSP
Onset: age (yr), symptom	60, gait disturbance	73, falls	71, personality change	60, slurred speech	60, falls	70, falls
Disease duration (yr)	1.5	2.6	4.0	3.2	3	6.5
EOM	Classical SNGP	Limited upgaze	Classical SNGP	Classical SNGP	Classical SNGP	Classical SNGP
Levodopa response	Moderate	Moderate	None	Mild	Moderate	None
MMSE, FAB	28/30, 16/18	29/30, 16/18	28/30, 8/18	26/30, n.a.	29/30, 14/18	19/30, 4/18
UPDRS Part III <sup>14</sup>	24	30	n.a.	28	n.a.	45
Time between smell test and death (yr)	1.0	0.8	1.4	4.8	4.5	<0.1
Final diagnosis	PSP	PSP	PSP	PSP	PSP	PSP
Neurofibrillary pathology, Braak and Braak stage <sup>21</sup>	II	II	II	II	II	II
$\alpha$ -Synuclein pathology Braak stage <sup>22</sup>	Stage "zero"	Stage 3	Stage 2	Stage "zero" <sup>a</sup>	Stage "zero"	Stage "zero"
Other diagnoses	Mild SAH, aneurysm		Organized SDH		Moderate small vessel disease	Argyrophilic grain disease
Olfactory $\alpha$ -synuclein pathology grade (McKeith et al.) <sup>26</sup>	None (PiF examined)	Grade 3 (PiF), none in PAC	Grade 2 (PAC), grade 3 (PiF, PiT)	None (PiF, PiT, PAC examined)	None (PiF, PiT, AON, OT examined)	None (PiT, PiT, AON, OT examined)
Olfactory PSP-type pathology (Williams et al.) <sup>7</sup>	Grade 1 (PiF)	Grade 1 (PiF)	grade 2 (PAC, PiF, PiT)	Grade 1 (PAC), grade 2 (PiF, PiT)	Grade 1 (PiT, AON, OT), grade 2 (PiF)	GRADE1 (AON, OT), grade 3 (PiF, PiT)
UPSIT	22/40	20/40	31/40	27/40	26/30 (unfinished)	15/40

AON = 前嗅核, Braak stage =  $\alpha$ -シヌクレイン関連の病理ステージ分類, EOM = 外眼筋運動, FAB = Frontal Assessment Battery, MMSE = Mini Mental State Examination, NINDS-SPSP = 米国立神経疾患脳卒中研究所および進行性核上性麻痺学会による PSP 診断の研究基準, PAC = 扁桃体の前皮質核および扁桃体周囲皮質, PiF および PiT = 梨状皮質の前頭領域および側頭領域, OT = 嗅索, PSP = 進行性核上性麻痺, SAH = くも膜下出血, SDH = 硬膜下血腫, SNGP = 核上性注視麻痺, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動能力), UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test

<sup>a</sup> 不完全な下部脳幹構造のみ利用可能であった。

## Abstract

# 認知症を伴うあるいは伴わないパーキンソン病における海馬、尾状核および脳室の変化

Hippocampal, Caudate, and Ventricular Changes in Parkinson's Disease with and Without Dementia

\*\*\*Liana G. Apostolova, MD, Mona Beyer, MD, PhD, Amity E. Green, BS, Kristy S. Hwang, BS, Jonathan H. Morra, PhD, Yi-Yu Chou, MS, Christina Avedissian, BS, Dag Aarsland, MD, PhD, Carmen C. Janvin, PhD, Jan P. Larsen, MD, PhD, Jeffrey L. Cummings, MD, and Paul M. Thompson, PhD

\*Department of Neurology, David Geffen School of Medicine, UCLA, California, USA

\*\*Laboratory of Neuro Imaging, David Geffen School of Medicine, UCLA, California, USA

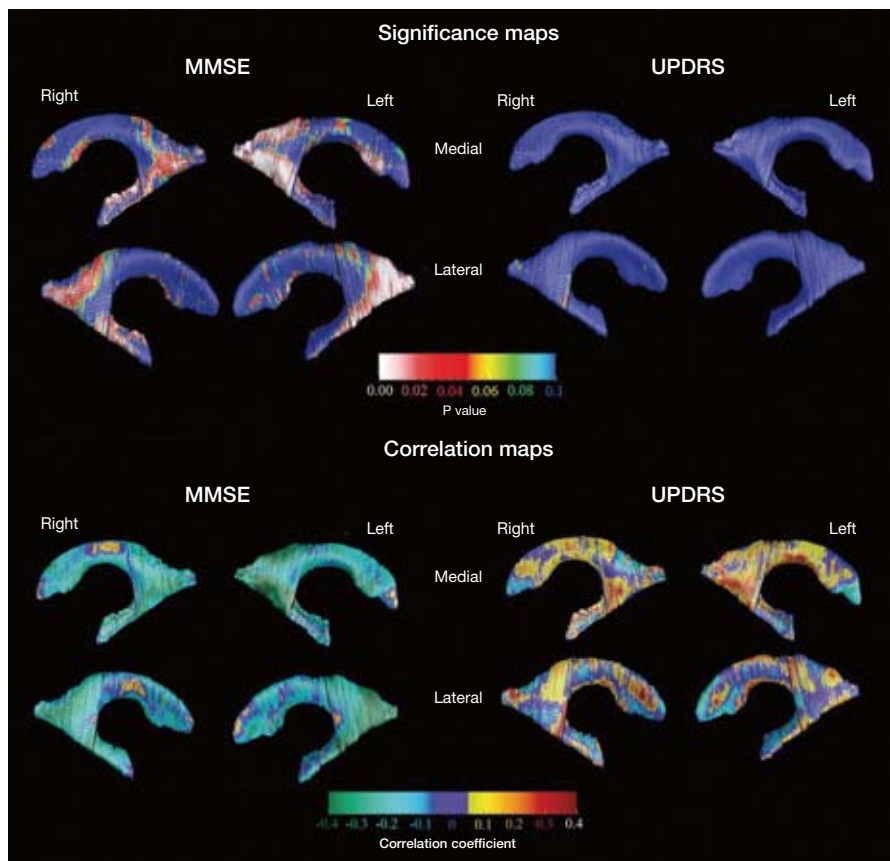
パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は、軽度の認知障害 (PDMCI) ならびに認知症 (PDD) を伴うことが知られている。本研究では、ラジアル距離マッピング法 (radial distance mapping) を用いて、認知機能正常高齢者 (NC) 20 例、認知機能正常 PD 被験者 (PDND) 12 例、PDMCI 被験者 8 例、PDD 被験者 15 例の海馬、尾状核、側脳室の 3D 構造と容積の差を調べ、これらの構造と、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III: 運動サブスケールおよび Mini-Mental State Examination (MMSE) 成績との関連性を検討した。海馬では群間差は認められなかった。3D 尾状核統計マップでは、NC に比べ PDD では左側の内側・外側萎縮と右側の内側萎縮が、また PDND に

比べ PDD では右側の内側・外側尾状核萎縮が有意に認められた。PDMCI は、NC に比べトレンドレベルで有意な左側外側尾状核萎縮を示した。左側および右側脳室はいずれも PDD の方が NC および PDND に比べて有意に大きく、後方 (体部 / 後角) で顕著であった。ラジアル距離の群間差が各部位で有意となる大きさは、尾状核では 20 ~ 30%、脳室では 5 ~ 20% であった。UPDRS Part III: 運動サブスケールスコアは脳室の拡大と相関していた。MMSE は後部側脳室の拡大と有意な相関を示し、尾状核頭部萎縮とトレンドレベルで有意な相関を示した。PD における認知機能の低下は、尾状核前部萎縮および脳室拡大と相関する。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 6, 2010, pp. 687–695

### Key Word

パーキンソン病における認知症 (Parkinson disease dementia; PDD), 軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI), 海馬萎縮, 尾状核萎縮, 脳室拡大



**Figure 4** 3D脳室臨床共変量マップ。有意性マップ（上2段）では、赤色と白色は $p$ 値0.05以下の領域を示し、濃青色は $p$ 値0.1以上の領域を示す。相関マップ（下2段）では、尾状核モデルの各表面ポイントにおけるラジアル距離（または脳室拡大）とMMSEないしUPDRS Part III：運動サブスケールスコアの相関強度を示す。

## Abstract

# Hoehn and Yahr 病期の移行時間で評価したパーキンソン病の進行

## Progression of Parkinson's Disease as Evaluated by Hoehn and Yahr Stage Transition Times

\*Ying Jiao Zhao, BSc, Hwee Lin Wee, PhD, Yiong-Huak Chan, PhD, Soo Hoon Seah, Wing Lok Au, FRCP, Puay Ngoh Lau, BHSc, Emmanuel Camara Pica, MD, Shu Chuen Li, PhD, Nan Luo, PhD, and Louis C.S. Tan, FRCP

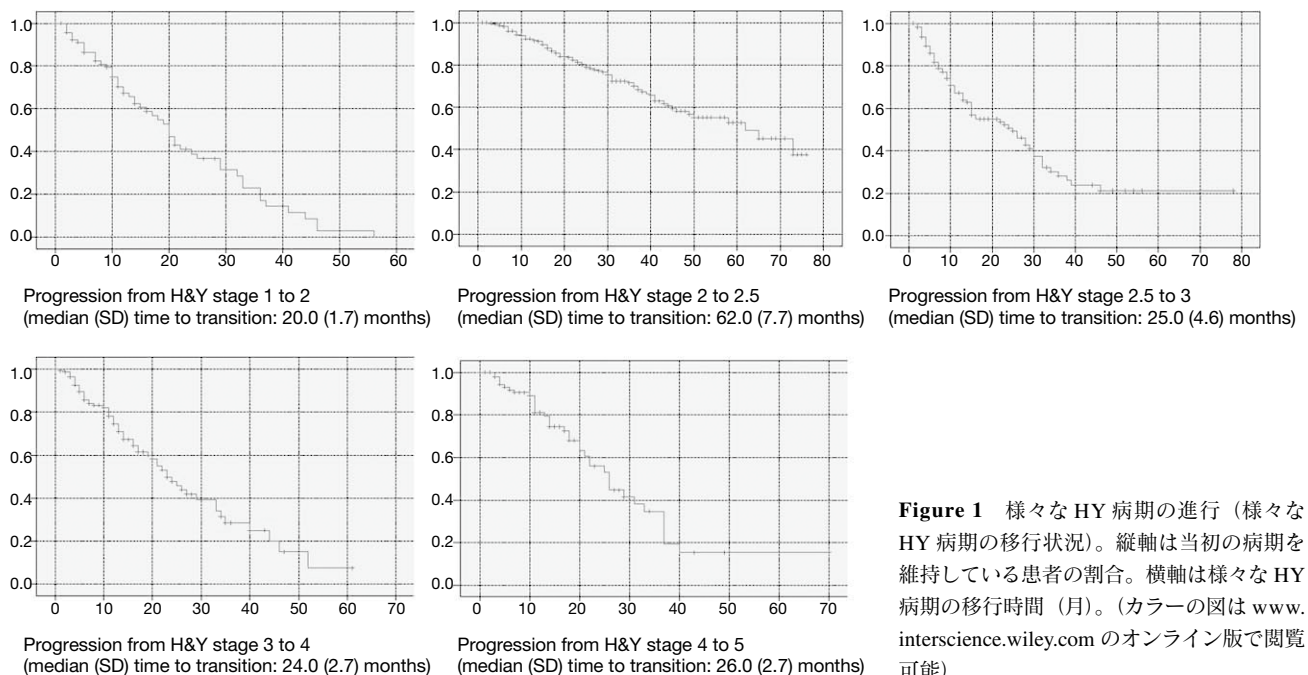
\*Department of Pharmacy, National University of Singapore, Republic of Singapore

本研究では、Hoehn and Yahr (HY) 分類のある病期から次の段階の病期へと移行するのに要した時間を解析することでパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の進行を評価するとともに、前向きに収集した情報を含む大規模 PD データベースを用いて HY 病期の移行時間に関連する変数を検討した。データは、シンガポールの National Neuroscience Institute の運動障害データベースから入手した。Kaplan-Meier (KM) 生存分析を用いて、様々な HY 病期の進行に要する時間を検討した。Cox 回帰分析により、各 HY 病期の診断時点におけるベースライン変数と、次段階の病期への進行との関連性を検討した。計 695 例の患者 (平均年齢: 65.2 歳, 男性: 57.3%) で検討した。KM 生存分析の結果、HY

病期 1 から 2, 2 から 2.5, 2.5 から 3 への移行に要した時間の中央値は、それぞれ 20 カ月, 62 カ月, 25 カ月であった。これに対し、病期 3 から 4 および 4 から 5 への進行に要した時間の中央値はそれぞれ 24 カ月および 26 カ月であった。Cox 回帰分析では、様々な HY 病期において、診断時年齢が高いほど、PD 罹病期間が長いほど、またベースライン時の Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動能力) スコアが高いほど進行速度は有意に速かった。性別や民族的背景と疾患進行との関連は認められなかった。結論として、HY 病期の移行時間は PD の進行に関する有用な尺度であり、PD 患者の治療的介入および予後因子を評価する臨床試験でも利用できると思われる。

Movement Disorders Vol. 25, No. 6, 2010, pp. 710–716

**Key Word** 進行, HY 分類, パーキンソン病



**Figure 1** 様々な HY 病期の進行 (様々な HY 病期の移行状況)。縦軸は当初の病期を維持している患者の割合。横軸は様々な HY 病期の移行時間 (月)。(カラーの図は [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com) のオンライン版で閲覧可能)

**Table 1** 各HY病期の移行に関する被験者のベースライン特性 (695例)

	Stage 1-2 (*N = 106)	Stage 2-2.5 (N = 359)	Stage 2.5-3 (N = 194)	Stage 3-4 (N = 185)	Stage 4-5 (N = 114)
Males	57.5%	64.1%	58.2%	51.4%	43.0%
Ethnic groups					
Chinese	84.0%	87.5%	90.7%	86.5%	79.8%
Non-Chinese	16.0%	12.5%	9.3%	13.5%	20.2%
<sup>a</sup> Age at diagnosis (years)	60.4 (10.1)	64.9 (9.8)	67.1 (10.6)	66.5 (11.1)	66.8 (10.8)
<sup>a</sup> Duration of PD (years)	0.3 (0.5)	0.7 (1.7)	2.9 (4.0)	3.8 (4.5)	5.8 (5.0)
<sup>a</sup> UPDRS score (on)	11.1 (4.5)	19.4 (7.4)	25.1 (7.4)	30.0 (9.4)	40.0 (9.5)

\* 各HY病期の移行について解析した患者数。

<sup>a</sup> 平均値 (標準偏差) を示す。

**Table 3** Cox 回帰分析: PDの進行に関連する変数のハザード比

	Transition from H&Y stage 1 to 2		Transition from H&Y stage 2 to 2.5		Transition from H&Y stage 2.5 to 3		Transition from H&Y stage 3 to 4		Transition from H&Y stage 4 to 5	
	Range	HR (95% CI)	Range	HR (95% CI)	Range	HR (95% CI)	Range	HR (95% CI)	Range	HR (95% CI)
Gender (female)		2.35 (1.00, 5.54)		0.85 (0.50, 1.46)		1.23 (0.76, 2.01)		1.01 (0.61, 1.99)		1.22 (0.57, 2.59)
Ethnicity (non-Chinese)		0.82 (0.27, 2.49)		0.28 (0.07, 1.19)		1.18 (0.51, 2.75)		0.92 (0.41, 2.08)		2.04 (0.88, 4.73)
<sup>a</sup> Age at diagnosis										
1st quartile (ref)	<53		<59		<60		<60		<60	
2nd quartile	53-63	2.38 (0.74, 7.70)	59-66	0.91 (0.37, 2.23)	60-69	1.15 (0.53, 2.50)	60-68	1.66 (0.78, 3.51)	60-67	2.25 (0.73, 6.96)
3rd quartile	63-67	1.21 (0.45, 3.31)	66-72	<b>2.48*</b> (1.14, 5.36)	69-80	1.66 (0.83, 3.29)	68-75	2.16 (0.88, 5.29)	67-75	1.62 (0.52, 5.11)
4th quartile	≥67	1.87 (0.60, 5.88)	≥72	<b>4.58**</b> (2.03, 10.33)	≥80	1.39 (0.48, 3.99)	≥75	1.92 (0.79, 4.66)	≥75	1.74 (0.54, 5.55)
<sup>a</sup> Duration										
1st quartile (ref)	0		0		<1 mo		<6 mo		<2 yr	
2nd quartile	1 mo	0.34 (0.11, 1.02)	1 mo	1.18 (0.48, 2.92)	2-18 mo	1.10 (0.51, 2.31)	6 mo-3 yr	0.61 (0.23, 1.59)	2-6 yr	0.91 (0.35, 2.41)
3rd quartile	2-6 mo	0.48 (0.15, 1.58)	2-7 mo	1.14 (0.89, 5.14)	18 mo-4 yr	1.67 (0.84, 3.33)	3-5 yr	1.42 (0.61, 3.33)	6-9 yr	1.03 (0.34, 3.08)
4th quartile	≥6 mo	0.66 (0.27, 1.63)	≥7 mo	<b>1.74*</b> (1.12, 6.72)	≥4 yr	1.67 (0.80, 3.49)	≥5 yr	<b>2.65*</b> (1.08, 6.55)	≥9 yr	1.80 (0.56, 5.74)
<sup>a</sup> UPDRS										
1st quartile (ref)	<8		<14		<19		<23		<34	
2nd quartile	8-12	2.37 (0.89, 6.31)	14-18	<b>2.21*</b> (1.04, 4.69)	19-24	0.89 (0.45, 1.76)	23-29	0.83 (0.37, 1.86)	34-39	1.74 (0.59, 5.08)
3rd quartile	12-14	<b>4.05*</b> (1.21, 13.58)	18-25	1.67 (0.76, 3.68)	24-31	1.10 (0.60, 2.15)	29-35	1.50 (0.69, 3.28)	39-47	1.13 (0.33, 3.84)
4th quartile	≥14	<b>2.85*</b> (1.01, 8.00)	≥25	<b>4.43**</b> (2.22, 8.86)	≥31	1.26 (0.62, 2.57)	≥35	1.28 (0.57, 2.89)	≥47	<b>2.76*</b> (1.01, 7.53)

HR = ハザード比, 95% CI = 95%信頼区間, Ref = 基準とした群, Mo = 月, Yr = 年

\*p < 0.05

\*\*p < 0.001

<sup>a</sup> 診断時年齢 (歳), 試験参加時の罹病期間, UPDRSの各カテゴリは, HY病期の移行レベルごとに異なる。

## Abstract

# パーキンソン病における不安障害：有病率とリスク因子

## Anxiety Disorders in Parkinson's Disease: Prevalence and Risk Factors

\*,\*\*,\*\*\*Nadeeka N.W. Dissanayaka, PhD, Anna Sellbach, FRACP, Sally Matheson, FRANZCP, John D. O'Sullivan, MD, FRACP, Peter A. Silburn, PhD, FRACP, Gerard J. Byrne, PhD, FRANZCP, Rodney Marsh, FRANZCP, and George D. Mellick, PhD

\*Neurology Research Centre, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

\*\*Eskitis Institute for Cell and Molecular Therapies, Griffith University, Brisbane, Australia

\*\*\*School of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Australia

不安障害はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者でよくみられるが、十分な研究は行われていない。本研究では、PD 患者における不安障害の有病率を調査し、不安と PD の症状・進行との関連性を検討した。また、PD 患者の不安に関する推定上のリスク因子の寄与について初めて検討した。神経内科外来で募集した連続 79 例の PD 患者を対象に、DSM-IV 基準を用いて不安障害の有無を調べた。PD の臨床像・重症度と不安障害との関連性を明らかにするため、Unified Parkinson's Disease Rating Scale と Hoehn and Yahr 分類による評価を行った。妥当性が証明されている調査法により、PD 患者の不安に関する推定上のリスク因子を評価した。診断の結果、PD 患者の 25% で不安が認められた。高頻度に見られた不安障害の内訳は、パニック障害、全

般性不安障害、社会恐怖であった。不安と抑うつとの合併も観察された (14%)。PD の重症度と不安との間には正の相関が認められたが、PD 罹病期間とは関連していなかった。姿勢不安定・歩行障害の症状群 (symptom clustering) のある PD 患者は、振戦優位型 PD 患者よりも不安を経験しやすいと考えられた。レボドパ用量と不安との関連は認められなかったが、ジスキネジアまたは on/off 時の症状変動に伴って不安のリスクは上昇した。PD 症状の左右差と不安との関連は認められなかった。不安障害は年齢とともに減少し、若年発症型 PD 患者は晩期発症型 PD 患者よりも不安を経験しやすいと考えられた。不安により PD は複雑化し、患者の生活の質は悪化する。PD 患者にみられる不安の反応特性と器質的特徴の解明が、今後の研究課題である。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 7, 2010, pp. 838–845

**Key Word** 有病率, リスク因子, パーキンソン病, 不安, 抑うつ



**Table 2** パーキンソン病における不安障害と抑うつ障害の有病率

	Frequency (%) (N)
Affective disorder	
Anxiety	
Current anxiety disorder	25 (20)
Current panic disorder (all with agoraphobia)	8 (6)
Previous panic disorder (if not met a current panic disorder)	10 (8)
Panic disorder with limited symptoms	1 (1)
Social phobia	13 (10)
Generalised anxiety disorder (in absence of other mental disorders)	3 (2)
OCD	1 (1)
Depression	
Current major depression	11 (9)
Current major depression with melancholia	10 (8)
Previous major depression	15 (12)
Current dysthymia	6 (5)
Previous dysthymia	3 (2)
Suicidality	4 (3)
Current depression (current major depression, dysthymia or suicidality)	19 (15)
Current minor depression	6 (5)
Previous minor depression	4 (3)
Mixed anxiety and depression (if not met the criteria for major depression, dysthymia or any of the anxiety disorders)	1 (1)
Anxiety and depression	
Current anxiety disorder or depression (major depression or dysthymia)	29 (23)
Current anxiety disorder and depression (major depression or dysthymia)	14 (11)
Ever having any type of depression or anxiety disorder	46 (36)
Current panic disorder and major depression	4 (3)
Current panic disorder and dysthymia	0
Social phobia and major depression	5 (4)
Social phobia and dysthymia	3 (2)
OCD and major depression	1 (1)
OCD and dysthymia	0

OCD = 強迫性障害

**Table 4** パーキンソン病患者の不安に対する各因子の影響

Variable <sup>a</sup>	Odds ratio (95% CI)	P
Age of <62 yr <sup>b,c</sup>	4.20 (1.34–13.21)	0.01
Higher UPDRS-II-ADL score <sup>c</sup>	1.19 (1.07–1.32)	0.001
Higher UPDRS-III-Motor score <sup>c</sup>	1.07 (1.01–1.13)	0.02
Moderate Hoehn and Yahr staging <sup>c</sup>	6.09 (1.40–26.48)	0.02
Severe Hoehn and Yahr staging <sup>c</sup>	10.75 (1.36–85.08)	0.02
Higher swab and England score <sup>c</sup>	0.95 (0.92–0.99)	0.02
Experiencing dyskinesias or motor fluctuations <sup>c</sup>	4.92 (1.38–17.57)	0.01
Higher levodopa dose	1.00 (1.00–1.00)	0.23
PD onset age of <61yr <sup>c</sup>	4.31 (0.99–18.79)	0.05
Longer duration of PD	0.98 (0.90–1.08)	0.73
Right sided symptom onset of PD	0.41 (0.12–1.46)	0.17
Left sided symptom onset of PD	1.42 (0.44–4.54)	0.56
Tremor dominant PD	0.61 (0.14–2.63)	0.50
PIGD <sup>d</sup> PD	3.13 (0.92–10.66)	0.07
Have had functional neurosurgery for PD	1.15 (0.29–4.63)	0.84
Higher PDQ8 score <sup>c</sup>	1.57 (1.21–2.03)	0.001
Cigarette smoking (pack years)	1.00 (0.97–1.03)	0.95
Ever smoked	1.03 (0.33–3.26)	0.96
Regular tea drinkers	1.67 (0.46–6.11)	0.43
Regular coffee drinkers	2.17 (0.51–9.27)	0.29
Regular exposure to pesticides	1.25 (0.24–6.43)	0.79
Ever exposure to other chemicals	1.19 (0.36–3.96)	0.78
Having memory problems	2.56 (0.37–17.83)	0.34
Ever had hypertension	1.21 (0.37–3.91)	0.75
Not having a life partner	1.32 (0.34–5.02)	0.69
Self history of psychiatric disturbances <sup>c</sup>	4.78 (1.53–14.94)	0.007
Family history of psychiatric disturbances	3.51 (0.61–20.20)	0.16

<sup>a</sup> すべての変数（年齢を除く）は、年齢と性別で補正した単変量ロジスティック回帰モデルで検討した。

<sup>b</sup> 回帰モデルは性別とパーキンソン病罹病期間で補正して算出した。

<sup>c</sup> 不安との間に有意差あり ( $p < 0.05$ )。

<sup>d</sup> 姿勢不安定・歩行障害

## Abstract

# クラスター解析によるパーキンソン病サブタイプの同定：系統的レビュー

## The Identification of Parkinson's Disease Subtypes Using Cluster Analysis: A Systematic Review

\*Stephanie M. van Rooden, MSc, Willem J. Heiser, PhD, Joost N. Kok, PhD, Dagmar Verbaan, PhD, Jacobus J. van Hilten, MD, PhD, and Johan Marinus, PhD

\*Department of Neurology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の臨床所見の多彩さから、PD には複数のサブタイプがあることが示唆される。均一な患者集団に焦点を当てることで、疾患のメカニズムに関する研究の成功率が高まると同時に、個々の患者に合わせた治療が可能になると考えられるため、疾患サブタイプの同定は重要な意味をもつ。クラスター解析 (cluster analysis; CA) は、患者をサブタイプに分類する客観的な手法である。我々は、PD の CA 研究の方法と結果を系統的にレビューし、同定されたサブタイプの頑健性 (robustness) をより深く理解しようと試みた。適格基準を満たす研究は 7 件であつ

た。不完全な報告や方法論的な制限があり、研究は限定された。また、研究間にはばらつきがあり、各研究結果の比較は困難であった。しかし、ほぼ同じデザインが採用されている研究では、同定されたサブタイプは類似していた。大部分の研究で、「発症年齢が高く、疾患の進行が迅速」「発症年齢が低く、疾患の進行が緩徐」というクラスタープロファイルが同定された。その他のクラスタープロファイルは、研究間の一貫性が低かった。今後の研究では、検討する変数、データ処理、CA の手法を標準化した厳密なデザインを採用することで、PD サブタイプの理解が深まると考えられる。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 8, 2010, pp. 969–978

**Key Word** 系統的レビュー, パーキンソン病, サブタイプ, サブグループ, クラスター解析

**Table 2** クラスター解析で検討した変数

	Reijnders	Post	Schrag	Lewis	Dujardin	Gasparoli	Graham
Motor symptoms	■	■		■	■	■	■
Onset symptom							
Cognitive impairment	■	■	■ <sup>a</sup>	■	■		■
Depression							
Apathy							
Hallucinations			■ <sup>a</sup>				
Motor complications	■					■	
Time to MF/dysk, years							
Time to falls, years							■
Disease progression	■	■	■ <sup>a</sup>	■			
Disease severity							
Disease duration, years							
Age at onset, years	■	■	■ <sup>a</sup>	■			■
Age, years			■ <sup>a</sup>				
Medication			■	■			
ADL							■

MF = motor fluctuation, dysk = ジスキネジア, ADL = 日常生活動作

灰色および黒色でマークした変数をクラスター解析した。黒色の変数は、判別解析で明らかになったか、F 値が大きかった識別変数である。測定項目の詳細および測定方法は Supplementary Appendix に示す。

<sup>a</sup> クラスター解析は、灰色または黒色でマークしたすべての変数ならびに「a」の付いた変数のみで実施した。どちらの解析でも結果はほぼ同じであった (私信)。

**Table 3** 同定されたクラスタープロファイルとそのサイズ (全サンプルに対する%)

Cluster characteristic	Reijnders	Post	Schrag	Lewis	Dujardin	Gasparoli	Graham
Old age at onset/rapid disease progression	6	40	64	17		39	21
Young age at onset/slow disease progression	29	34	36	41		61	
Intermediate onset, anxiety, depression		27					
Tremor dominant	47			17			
Non-tremor dominant	17			26			
More severe motor & cognitive impairment							32
Mild motor & mild cognitive impairment					36		
Motor only					59		47
	100	100	100	100	95 <sup>a</sup>	100	100

<sup>a</sup> クラスターの1つが除外されたため、合計100%ではない。

**Table 4** クラスターの特性と関連性

Cluster profiles	Other characteristics of the cluster profile	Cluster-associated variables not included in the CA
<b>Rapid disease progression and old age at onset</b> <sup>19-22,24,25</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- motor impairment (total score)<sup>25</sup></li> <li>- bradykinesia/rigidity<sup>19</sup></li> <li>- bradykinesia/rigidity/tremor<sup>20</sup></li> <li>- axial impairment<sup>19,20</sup></li> <li>- cognitive impairment<sup>25</sup></li> <li>- mild cognitive impairment<sup>19</sup></li> <li>- no cognitive impairment<sup>22</sup></li> <li>- frequent motor complications<sup>24</sup></li> <li>- sporadic motor complications<sup>21</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- predominance bradykinesia/rigidity<sup>21,25</sup></li> <li>- axial impairment<sup>21,25</sup></li> <li>- bilateral PD signs at onset<sup>25</sup></li> <li>- frequent symptomatic orthostasis<sup>21</sup></li> <li>- low LDOPA dose<sup>27,28</sup></li> <li>- short disease duration<sup>19</sup></li> <li>- higher H&amp;Y stage<sup>26</sup></li> <li>- higher level of disability<sup>26</sup></li> <li>- low level QoL (physical)<sup>26</sup></li> </ul>
<b>Slow disease progression and young age at onset</b> <sup>19-22,24</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mild motor symptoms<sup>20,22,24</sup></li> <li>- no cognitive impairment<sup>20-22</sup></li> <li>- severe depression<sup>21</sup></li> <li>- mild depression<sup>22</sup></li> <li>- severe motor complications<sup>19</sup></li> <li>- sporadic motor complications<sup>24</sup></li> <li>- high L-dopa dose<sup>28</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- predominance tremor<sup>25</sup></li> <li>- absence of gait disturbance<sup>25</sup></li> <li>- unilateral PD signs at onset<sup>25</sup></li> <li>- severe motor complications<sup>27</sup></li> <li>- large proportion using DA<sup>27</sup></li> <li>- relatively long disease duration<sup>19</sup></li> <li>- younger age<sup>19,28</sup></li> <li>- frequent tremor at onset<sup>27</sup></li> </ul>
<b>Tremor dominant</b> <sup>19,22</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- modest motor symptoms<sup>22</sup></li> <li>- no cognitive impairment<sup>19,22</sup></li> <li>- no depression<sup>19,22</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- anti-cholinergic medication<sup>27</sup></li> <li>- relatively short disease duration<sup>19</sup></li> <li>- lower H&amp;Y stage<sup>19</sup></li> <li>- cognitive impairment<sup>27</sup></li> </ul>
<b>Dominance of bradykinesia/rigidity, PIGD</b> <sup>19,22</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cognitive impairment<sup>19,22</sup></li> <li>- executive dysfunction<sup>22</sup></li> <li>- depressive symptoms<sup>19,22</sup></li> <li>- apathy<sup>19</sup></li> <li>- hallucinations<sup>19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- relatively long disease duration<sup>19</sup></li> <li>- higher H&amp;Y stage<sup>19</sup></li> <li>- worse ADL<sup>19</sup></li> <li>- worse QoL (mobility, cognition)<sup>27</sup></li> </ul>

CA = クラスター解析, PD = パーキンソン病, L-dopa = レボドパ, H&Y = Hoehn and Yahr, QoL = 生活の質, DA = ドパミンアゴニスト, PIGD = 姿勢不安定・歩行障害, ADL = 日常生活動作

## Abstract

# ATP13A2 変異 (PARK9) は脳内鉄蓄積を伴う神経変性を引き起こす

## ATP13A2 Mutations (PARK9) Cause Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation

\*\*\*Susanne A. Schneider, MD, PhD, Coro Paisan-Ruiz, PhD, Niall P. Quinn, MD, FRCP, Andrew J. Lees, MD, FRCP, Henry Houlden, MD, PhD, John Hardy, PhD, and Kailash P. Bhatia, MD, FRCP

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

\*\*\*Schilling Section of Clinical and Molecular Neurogenetics at the Department of Neurology, University of Lübeck, Lübeck, Germany

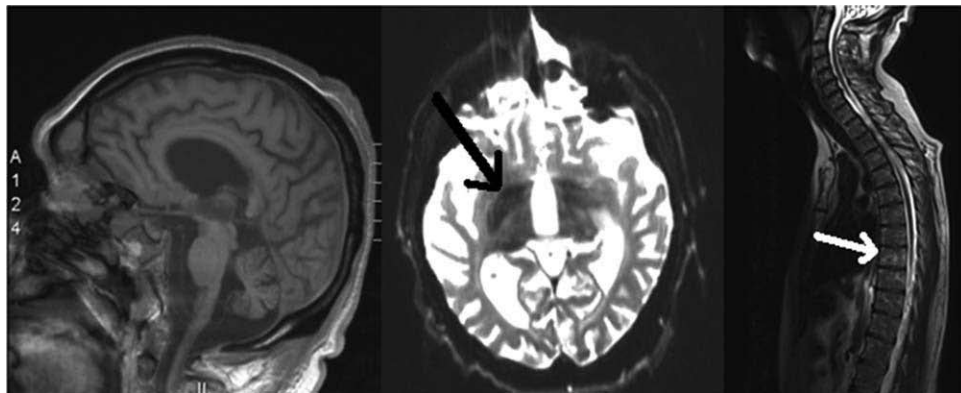
Kufor Rakeb 病 (Kufor Rakeb disease; KRD, PARK9) は、全般性脳萎縮を伴う常染色体劣性遺伝性の錐体外路 - 錐体路症候群であり、ATP13A2 遺伝子変異を原因とする。本稿では、遺伝子解析で証明された KRD 症例 1 例について、詳細な臨床所見と、画像所見を中心とする検査結果を報告する。臨床的には、錐体路徴候と眼球運動異常を伴うレボドパ反応性の早期発症型ジストニア - パーキンソニズムが認められた。脳 MRI

では、全般性萎縮と両側の被殻・尾状核に鉄蓄積が認められた。今回の所見は、KRD が脳内鉄蓄積を伴う神経変性症候群 (neurodegeneration with brain iron accumulation; NBIA) の 1 つであることを示すものである。脳画像検査で鉄蓄積が認められるジストニア - パーキンソニズム患者では、KRD を考慮する必要がある。我々は本症を NBIA type 3 に分類することを提案する。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 8, 2010, pp. 979–984

### Key Word

PARK9, ATP13A2, Kufor Rakeb, ジストニア - パーキンソニズム, 脳内鉄, NBIA, 鉄沈着, 脳内鉄蓄積を伴う神経変性, パーキンソン遺伝学



**Figure 1** 神経画像検査所見。Kufor Rakeb 病 (PARK9) の脳および脊椎画像。左：T1 強調 MRI。テント下およびテント上の脳体積が高度かつ全般的に低下している。中央：T2\* 強調 MRI (鉄沈着を高感度で描出する撮像法)。被殻と尾状核を含む両側の大脳基底核に低信号域がみられ、鉄沈着 (黒色矢印) が示唆される。右：脊椎の T2 強調 MRI。骨髄に斑状の低信号域を伴うびまん性の異常がみられるが、各椎骨の輪郭は正常に保たれている (白色矢印)。

Table 1 *Kufor Rakeb* 病患者の詳細な臨床所見と検査所見

Clinical details	Al Din et al. <sup>2</sup> original report 1994	Williams et al. <sup>5</sup> follow-up 2004	Ramirez et al. <sup>4</sup>	DiFonzo et al. <sup>6</sup>	Ning et al. <sup>7</sup>	Own case; originally reported in 1995 <sup>11</sup>
Country of origin	Jordan		Chile	Brazilian	Japan	Pakistan
Family history	Positive		Positive	Sporadic case	Sporadic case	Positive
Number of affected	5 (follow-up:4)		4	1	1	2 (follow-up:1)
Onset age	11–16 yrs		12, 15, 17, 18	12	22	16; mental retardation from early childhood in cousin
Onset symptoms	Fatigue, apathy, stiffness, weakness, gait disturbance	Fatigue, apathy, stiffness, weakness, gait disturbance	Fatigue, slowness of movements with rigidity, and mental deterioration	Slowness, clumsiness,	Gait disturbance	Behavioral abnormalities, mental retardation, slowness, falls
Disease course	Subacute onset, bed-ridden within less than 2 yrs of onset; follow-up data at 11–24 yrs	Subacute onset, bed-ridden within less than 2 yrs of onset; follow-up data at 11–24 yrs	Slowly progressive	n.d.	Slowly progressive	Slowly progressive
Disease duration	11–24 yrs	11–24 yrs	26–27 yrs	10 yrs	21 yrs	24 yrs
Bradykinesia	Present	Present	Present	Present	Present	Present
Tremor	Absent	Absent	Present	Absent	Absent	Absent
Rigidity	Present	Present	Present	Present	Present	Present
Facial-faucial-finger mini-myoclonus	n.d.	Present	Present	Jerky facial movements	Present	Chin and tongue tremor
Eye movement abnormalities with slow saccades and supranuclear gaze palsy	Present	Present	Present in some, normal in others	Present	Present	Present
Pyramidal signs	Present	Present	Present	Absent	Present	Present
Dementia	Present	Present, MMSE 2–14	Present, MMSE 9–19	Absent after 10 yrs of disease	Present, MMSE 15/30	Cognition relatively preserved
Visual hallucinations	Present	Present	Present	Present	Present	Absent
Other features	Urinary and fecal incontinence; Oculogyric	Peak-dose dyskinesia	n.d.	n.d.	Anosmia dysarthria, dysphagia	n.d.
Response to treatment	dystonic spasms Levodopa: good response	Peak-dose dyskinesia	Trihexylphenidyl: good response for 3 yrs. Levodopa: no tolerance	Levodopa: good response with peak-dose dyskinesia	Levodopa: inconsistent response, severe psychosis and amyotrophy as side effects	Trihexylphenidyl: good response. Levodopa: moderate response. Baclofen: no benefit
<b>Investigation</b>						
Genetic	Homozygous nonsense mutation	Homozygous nonsense mutation	Compound heterozygous nonsense mutations	Homozygous missense mutation	Homozygous nonsense mutation	Homozygous nonsense mutation.
Neuroimaging (MRI in all, except DiFonzo case)	Generalised brain atrophy, particularly affecting the lentiform nuclei (images shown in the publication)	Widespread atrophy of the cortex, subcortex and cerebellum	n.d.	Diffuse brain atrophy (CT)	Diffuse brain and spine atrophy	Generalized brain atrophy; cerebral and cerebellar atrophy; putaminal and caudate iron deposition; unusual bone marrow pattern.
PET	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Reduced striatal uptake	n.d.
CSF	Normal	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Kynurenic acid increased
Skin biopsy	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Normal
Nerve biopsy	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Not shown
Muscle biopsy	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Deficiency of type I fibres;
Bone marrow	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	deficiency of some type IIa fibres
Electrophysiology	Normal EMG and NCS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Normal (at age 22)
ERG	n.d., but normal retina on funduscopy	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Essentially normal
						Abnormal

EMG = 筋電図, ERG = 網膜電図, NCS = 神経伝導検査, n.d. = データなし

## Abstract

# パーキンソン病における複雑性発作性夜間行動

## Complex Paroxysmal Nocturnal Behaviors in Parkinson's Disease

\*Raffaele Manni, MD, Michele Terzaghi, MD, Alessandra Repetto, MD, Roberta Zangaglia, MD, and Claudio Pacchetti, MD

\*Sleep Unit, IRCCS "C. Mondino Institute of Neurology" Foundation, Pavia, Italy

複雑性発作性夜間運動行動障害 (complex paroxysmal nocturnal motor behavioral disorder; CPNB) は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者でしばしば報告されている。PD 患者の 1/3 以上ではレム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder; RBD) が報告されているが、CPNB エピソードはノンレム睡眠からの覚醒時にも生じうる。CPNB のタイプごとに神経生物学的な意義や臨床的重要性には差があり、治療法も異なることから、PD 患者に発現する CPNB の性質を明らかにすることは重要であると考えられる。CPNB の有無にかかわらず PD 患者 96 例を入院させ、1 晩のビデオポリソムノグラフィー検査を施行した。このうち本試験の解析対象とした 76 例 (うち男性 47 例) は CPNB の有無が判定可能で、報告された CPNB の性質を明確に診断できた。CPNB が認められた 45 例のうち、39 例 (87%) の CPNB は RBD エピソードで、6 例 (13%)

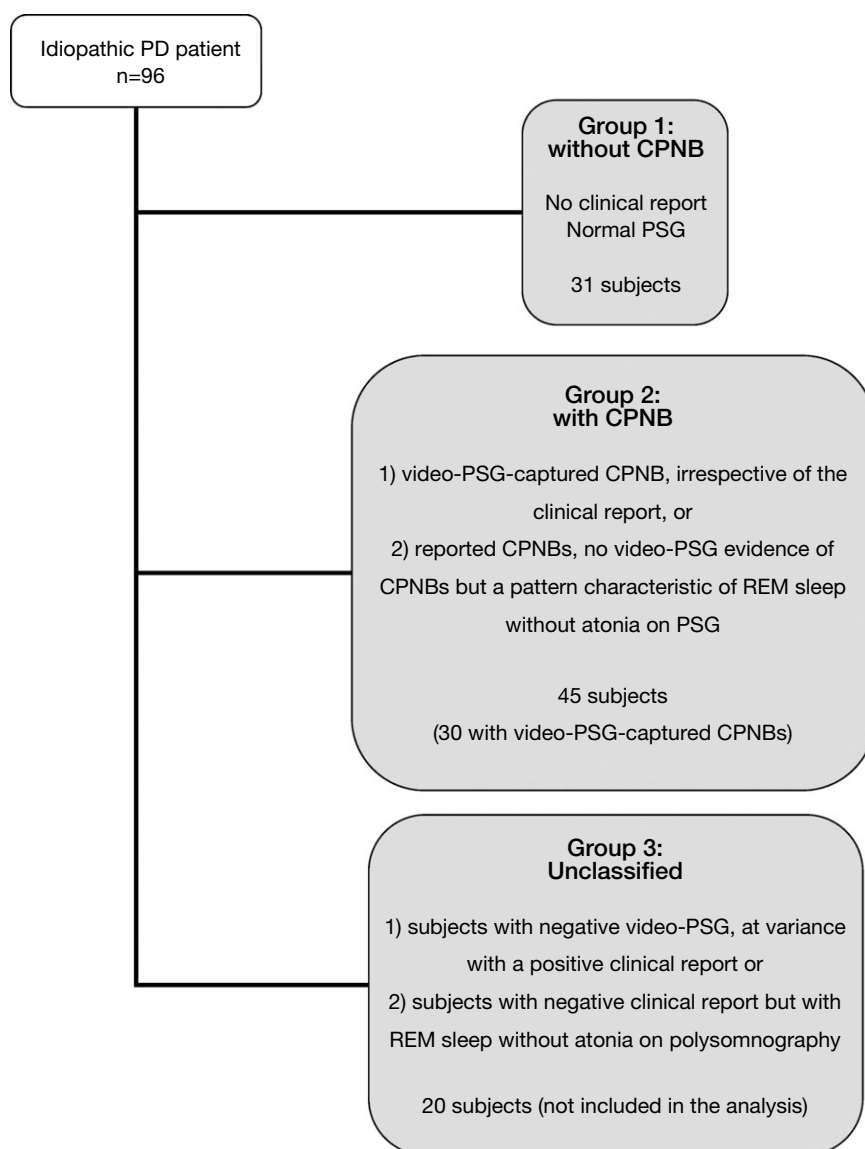
の CPNB は非 RBD エピソード [3 例はノンレム睡眠からの覚醒時、2 例はレム睡眠からの覚醒時における覚醒関連エピソード、1 例は錯眠重複症候群 (parasomnia overlapping syndrome)] であった。非 RBD エピソードがみられた被験者 6 例のうち 4 例では、閉塞性無呼吸イベントの終了に伴う覚醒時にエピソードが生じていた。今回のデータから、PD に伴う CPNB は、大部分の症例において RBD エピソードであることが確認された。一方、覚醒関連エピソードは本被験者群で観察された CPNB の 13% を占めており、睡眠時呼吸障害 (sleep-disordered breathing; SDB) との緊密な時間的関連が認められた。錐体外路系疾患では、脳幹網様体ネットワークを含む神経変性変化により、覚醒系が障害されている。この覚醒系の障害を背景として、突然の覚醒により SDB が CPNB のトリガーとなっている可能性が考えられる。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 8, 2010, pp. 985–990

**Key Word** パーキンソン病, レム睡眠行動障害, 発作性夜間症状, 覚醒, 睡眠時呼吸障害

**Table 1** 臨床特性, 疾患関連特性, 睡眠時合併症

	No CPNB	CPNB	P
Sex (Men: Women) (n subjects)	14:17	33:12	0.017
Age (yr)	65.5 ± 11	66.3 ± 8.7	0.966
L-dopa dose mg equivalents	669 ± 414	725 ± 335	0.549
Use of dopamine agonist (Yes: No)	21:10	24:21	0.355
Disease duration (yr)	5.8 ± 5.0	8.6 ± 5.7	0.016
Age at disease onset (yr)	59.6 ± 12.8	58.0 ± 8.8	0.174
Duration L-dopa therapy (yr)	3.8 ± 4.2	6.6 ± 5.5	0.017
Duration of DA therapy (yr)	3.0 ± 3.1	3.5 ± 3.8	0.872
ESS (ESS > 10)	0%	22.5%	0.009
Hallucinations	9.7%	35.6%	0.014
Motor fluctuations	30.0%	46.7%	0.228
UPDRS in subjects with stable L-dopa response	17.7 ± 11.2	25.4 ± 12.2	0.031
UPDRS part III-on	16.8 ± 8.3	23.3 ± 10.0	0.182
UPDRS part III-off	31.4 ± 10.8	37.8 ± 10.4	0.214
Freezing	18.2%	20.0%	1
Falls	9.1%	12.5%	1
Choking	4.5%	15.0%	0.404
Drooling	18.2%	22.5%	0.756
SDB	16.1%	24.4%	0.56
PLMs/ALMA	22.6%	36.6%	0.31

**Figure 1** 患者選択手順

# Abstract

## ヨーロッパにおける抗パーキンソン病治療薬の処方パターン

### Prescribing Patterns of Antiparkinsonian Agents in Europe

\*Mário Miguel Rosa, MD, Joaquim J. Ferreira, MD, PhD, Miguel Coelho, MD, Rita Freire, PHARM, and Cristina Sampaio, MD, PhD

\*Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Institute of Molecular Medicine, Lisbon School of Medicine, Lisbon, Portugal

1990年代に、それまでの知識と無作為化対照試験のデータをもとに、現行のパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の推奨治療法が確立された。今日では、科学的エビデンスに基づき、PDに対する様々な治療選択肢が利用できる。ヨーロッパ諸国の抗パーキンソン病治療薬 (antiparkinsonian agent; APA) の使用パターンは、これらの治療選択肢を反映するものと考えられる。本研究の目的は、ヨーロッパでのAPA使用パターンを明らかにし、2003～2007年における処方傾向の変化の特徴を示すことである。我々はヨーロッパ26カ国におけるAPAの外来患者向け売上高を調べたが、これらの国々では市販されているすべてのAPAが調査対象となっていた。有効成分名および商品名のデータはIMS Healthから入手した。住民1,000名あたりの1日の治療用量 (defined daily dose per 1000 inhabitants daily; DID) は、WHOが定めた1日用量から求めた。

処方パターンの変化は市場シェアで評価した。処方パターンには大きな変動がみられた。大部分の国ではレボドパ (L-ドパ) /ドパミンアゴニストが使用薬剤の半分を占めていたが、それ以外の国では抗コリン薬、MAO阻害薬およびアマンタジンが主流であった。最も大きく増加していたのは、モノアミンオキシダーゼ阻害薬とL-ドパであった。ドパミンアゴニストの増加と、抗コリン薬の減少も認められた。薬剤消費量は用量ベースで6.8%の増加であったのに対し、売上高は41.1%増加していた (単位:ユーロ)。5年間を通じてAPAの消費量は増加していた。ヨーロッパにおけるAPAの使用には有意な多様性があり、薬物療法の違いが示唆された。薬剤コストの増加は消費量の増加を上回っており、各患者の治療コストの増加がうかがわれた。本研究で観察されたAPA処方の違いは、既発表のエビデンスでは説明できない。

Movement Disorders Vol.25, No. 8, 2010, pp. 1053–1060

**Key Word** パーキンソン病治療, 抗パーキンソン病治療薬, 薬剤疫学, 医療格差 - 処方パターン

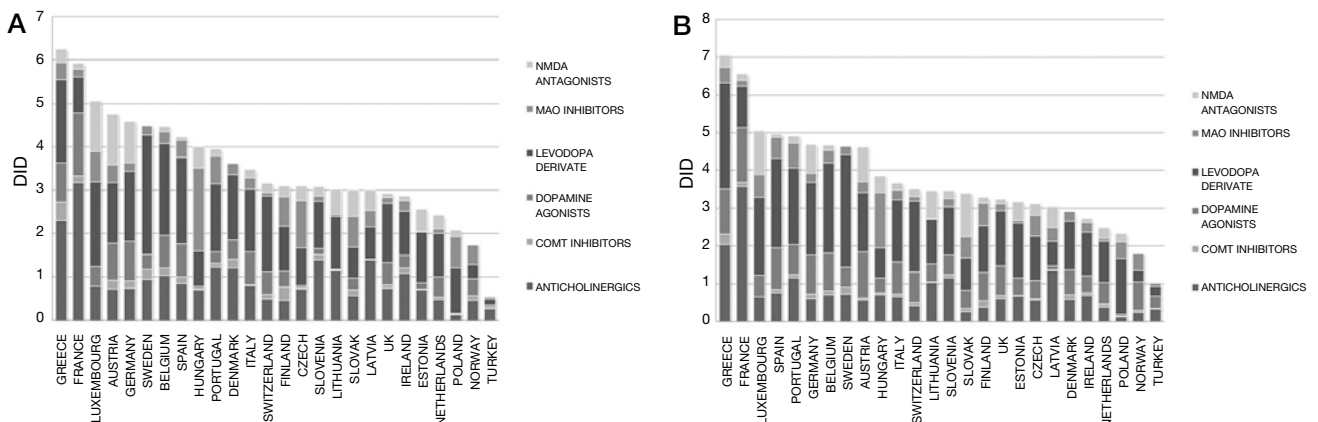
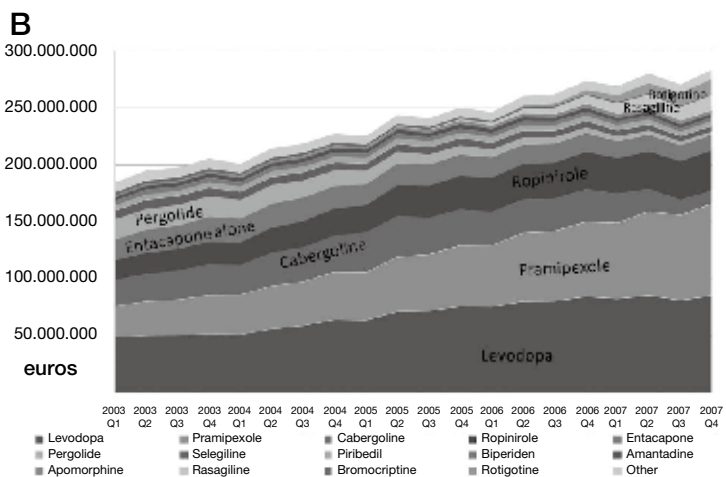
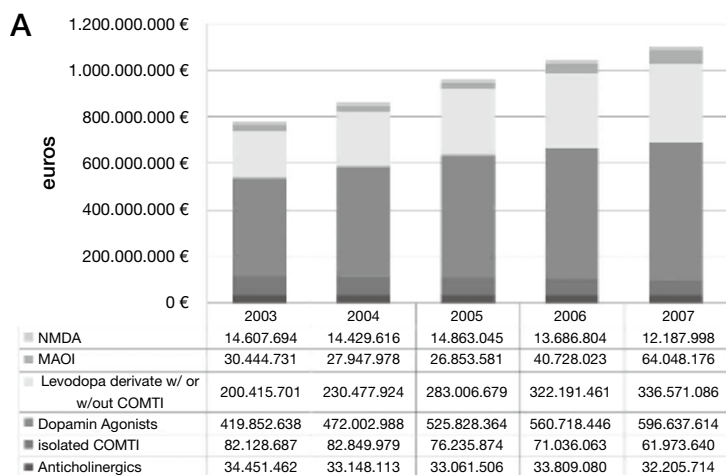
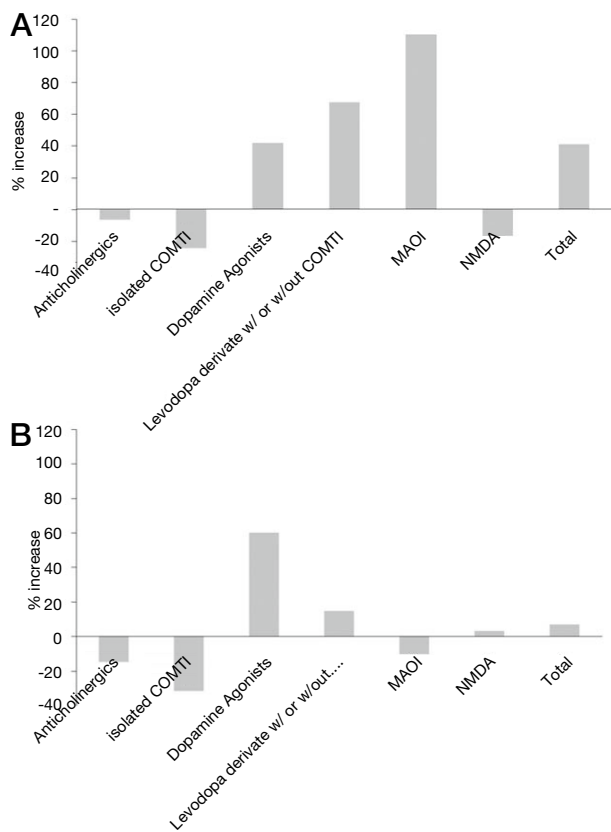


Figure 1 A: 2003年における国別の各薬剤クラスのDID。B: 2007年における国別の各薬剤クラスのDID。





**Figure 2** (A) 2003 ~ 2007 年のヨーロッパにおける各薬剤クラスの年間売上高 (単位: ユーロ)。 (B) 2003 ~ 2007 年のヨーロッパにおける各有効成分の売上高 (単位: ユーロ)。



**Figure 3** (A) 2003 ~ 2007 年における売上高の増加 (単位: ユーロ)。 (B) 2003 ~ 2007 年のヨーロッパの外来患者における DID の増加。

## Abstract

# 様々な非運動徴候による早期パーキンソン病の鑑別： 症例対照研究

Discriminative Power of Different Nonmotor Signs in Early Parkinson's Disease. A Case-Control Study

\* \*\*Nico J. Diederich, MD, Vannina Pieri, PhD, Géraldine Hipp, PhD, Olivier Rufra, RN, Sara Blyth, and Michel Vaillant, MPH

\*Department of Neurosciences, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg-City, Luxembourg

\*\*Interdisciplinary Sleep Laboratory, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg-City, Luxembourg

本試験の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の早期診断において、様々な非運動徴候の鑑別能を評価することである。罹病期間3年以下のPD患者30例を健常対照被験者30例と比較した。6つの障害領域 (deficit domain; DD), すなわち、嗅覚障害、睡眠異常、自律神経障害、視覚障害、遂行障害、抑うつを定義した。早期PDを検出する非運動徴候モデルを確立するため、受信者動作特性 (ROC) 曲線をプロットするとともに、手作業のステップワイズ変数減少法 (stepwise descending procedure) を用いた直接条件付きロジスティックモデル解析を行った。PD患者群と対照群との間に年齢、性別、学歴の差はない。いくつか

のDDにより、PD患者と健常対照被験者とを鑑別できた。ROC曲線下面積が最大となったDDは視覚障害で(0.83)、次いで嗅覚障害(0.81)、自律神経障害(0.80)の順であった。視覚障害と自律神経障害のDDを組み合わせると最良の残差モデルが得られ、PDに関する感度と特異度は最大となった(0.77)。いくつかの非運動領域により、疾患の初期段階で既にPD患者と健常対照被験者との鑑別が可能であった。鑑別能が最も高かったのは視覚障害であった。視覚検査は簡便かつ安価であることから、早期PDの潜在的スクリーニング手段として、より大規模なコホートでさらに検討すべきである。

Movement Disorders Vol.25, No. 7, 2010, pp. 882-887

**Key Word** パーキンソン病, 非運動徴候, 視覚障害, レム睡眠性筋弛緩, 嗅覚障害

**Table 1** PD患者群と健常対照群における様々な非運動項目の結果 (平均)

Deficit domain		Controls		Patients with PD		P value
		Mean	SD	Mean	SD	
Sleep abnormalities	PDSS	121.6	15.4	103.7	25.5	<0.001 <sup>a</sup>
	% REM sleep atonia	96.2	9.5	80.5	32.8	<0.001 <sup>b</sup>
Hyposmia	UPSIT	28.4	6.4	19.6	8	<0.001 <sup>c</sup>
	Farnsworth	86.5	40.8	144.4	59.8	<0.001 <sup>a</sup>
Visual deficits	Vistech 1.5 cpd	5.5	0.8	4.9	1	0.01 <sup>b</sup>
	Vistech 3 cpd	5.7	0.8	4.8	0.9	<0.001 <sup>b</sup>
	Vistech 6 cpd	4.3	1	3.7	1.3	0.04 <sup>b</sup>
	Pelli-Robson binocular	1.5	0.2	1.3	0.2	0.03 <sup>b</sup>
Dysautonomia	NMS-Quest	3.6	3	8.6	5.8	<0.001 <sup>c</sup>
	SCOPA-AUT	9.4	5.2	14.6	10.7	0.04 <sup>c</sup>
Executive dysfunction	FAB	16.7	1.4	15.9	1.9	0.06 <sup>b</sup>
	TMT A	45	15.3	60.3	35.3	0.05 <sup>c</sup>
Depression	BDI	2.8	2.1	6.2	5.2	<0.001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>ANOVA

<sup>b</sup>Mann-Whitney 検定

<sup>c</sup>対数変換データに関するANOVA

**Table 2** 各障害領域に関するロジスティックモデル解析の結果

Deficit domain (selected test)	Odd ratio	95% Wald confidence limits		P value
Sleep abnormalities (PDSS)	0.952	0.92	0.99	0.0043
Hyposmia (UPSIT)	0.836	0.757	0.924	0.0005
Visual deficits (FARNSWORTH, VISTECH 3)	1.019	1.006	1.031	0.0031
Dysautonomia (NMS-QUEST)	1.367	1.14	1.639	0.0007
Executive dysfunction (TMT)	1.029	1.00	1.057	0.0443
Depression (BDI)	1.336	1.087	1.642	0.006

**Table 3** 様々な障害領域の受信者動作特性 (ROC) 曲線下面積

Deficit domain	Area under receiver operating curve
Visual deficits	0.83
Hyposmia	0.81
Dysautonomia	0.80
Sleep abnormalities	0.73
Depression	0.71
Executive dysfunction	0.65



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<sup>®</sup>錠** 0.125mg  
0.5mg

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

劇薬、処方せん医薬品<sup>注)</sup>

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

薬価基準収載

※「効果・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