

Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of the Movement Disorder Society

Discover papers in this journal online ahead of the print issue through Early View® at
 WILEY InterScience®
 DISCOVER SOMETHING GREAT
 www.interscience.wiley.com

Full Articles

P. 4

持続性ドパミン刺激 (CDS) : レボドパの運動合併症に対する解決策か?

P. 13

エビデンスに基づいたパーキンソン病理学療法の分析と臨床と研究のための勧告

Abstracts

P. 23

パーキンソン病における夢の分析

P. 24

拡散強調 MRI でパーキンソン型多系統萎縮症と進行性核上性麻痺の鑑別が可能

P. 26

Motor fluctuation を有するパーキンソン病患者におけるエンタカボンのプラセボ対照二重盲検用量設定試験

P. 28

ドパミンを指標とした画像所見が正常なパーキンソン症候群患者の脳局所代謝

P. 30

ドパミンアゴニストを投与したパーキンソン病患者における心臓弁膜症 : 読影者盲検単一施設心エコー図試験

P. 32

早期の非対称性パーキンソン病における一側性課題と両側性課題 : 動作緩慢への影響の違い

P. 34

レストレスレッグス症候群に対するプラミペキソールの有効性 : 6 週間の多施設共同無作為化二重盲検試験 (Effect-RLS 試験)

P. 35

磁気共鳴分光法によるパーキンソン病における前補足運動野ニューロン機能障害の検討

P. 36

PARK2 の偽優性遺伝を示す家族におけるパーキンソン症候群と本態性振戦 : FP-CIT SPECT 試験

P. 38

MRI 画像上の被殻辺縁後外側部の線状化の評価によるパーキンソン型多系統萎縮症の診断

P. 40

皮質基底核変性症における非対称性の他人の手徴候

Movement Disorders



Official Journal of the Movement Disorder Society

EDITORS-IN-CHIEF

Günther Deuschl, MD

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

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

Christopher G. Goetz, MD

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

E-mail: MovementDisordersJournal_West@rush.edu

BASIC SCIENCE REVIEWS
SUB-SPECIALTY EDITOR

Etienne Hirsch
Paris, France

HISTORICAL REVIEWS
SUB-SPECIALTY EDITOR

Andrew J. Lees
London, United Kingdom

CLINICAL REVIEWS
SUB-SPECIALTY EDITOR

David Burn
Newcastle upon Tyne, United Kingdom

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Richard P. Allen
Arnold, Maryland, USA

Angelo Antonini
Monza, Italy

Alim L. Benabid
Grenoble, France

Catherine Bergeron
Toronto, Ontario, Canada

Kailash Bhatia
London, United Kingdom

Bastiaan Bloem
Nijmegen, The Netherlands

Vincenzo Bonifati
Rotterdam, The Netherlands

Helen M. Bronte-Stewart
Stanford, California, USA

Marie-Françoise Chesselet
Los Angeles, California, USA

Carlo Colosimo
Rome, Italy

Nico Diederich
Luxembourg City, Luxembourg

Richard C. Dodel
Bonn, Germany

Bruno Dubois
Paris, France

Murat Emre
Istanbul, Turkey

Hubert Henry Fernandez
Gainesville, Florida, USA

Victor Fung
Westmead, Australia

Oscar Gershanik
Buenos Aires, Argentina

Nir Giladi
Tel Aviv, Israel

John Timothy Greenamyre
Atlanta, Georgia, USA

Donald Grosset
Glasgow, United Kingdom

Regina Katzenschlager
Vienna, Austria

Christine Klein
Luebeck, Germany

Jeffrey H. Kordower
Chicago, Illinois, USA

Patricia Limousin-Dowsey
London, United Kingdom

Hiroshi Matsuda
Saitama, Japan

Joel S. Perlmutter
St. Louis, Missouri, USA

Stephen G. Reich
Baltimore, Maryland, USA

Ludger Schoels
Tuebingen, Germany

Anette Schrag
London, United Kingdom

Harvey S. Singer
Baltimore, Maryland, USA

Glenn T. Stebbins
Chicago, Illinois, USA

Barbara C. Tilley
Charleston, South Carolina, USA

Yoshikazu Ugawa
Tokyo, Japan

Francesc Valdeoriola
Barcelona, Spain

Valerie Voon
Bethesda, Maryland, USA

Thomas T. Warner
London, United Kingdom



**Blackwell
Publishing**

Published by Blackwell Publishing KK

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 2007

ISSN 1881-8056

© Blackwell Publishing KK

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

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

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

e-mail: japan@asia.blackwellpublishing.com

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

Blackwell Publishing

Vice-President, Medical Sales Asia: Michael Brunke

Editorial Manager: Reiko Uchida

Editorial Coordinator: Yukiko Takahashi

Movement Disorders



Highlights of the Official Journal of the Movement Disorder Society

日本語版 Vol.1 No.1 August 2007

監修

水野 美邦 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 院長

編集委員 (五十音順)

梶 龍兒 徳島大学医学部神経内科 教授

近藤 智善 公立大学法人和歌山県立医科大学神経内科 教授

野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科 教授

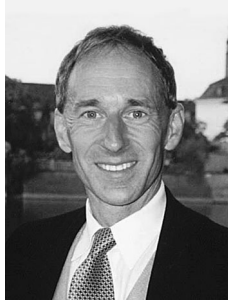
服部 信孝 順天堂大学医学部脳神経内科 教授

山本 光利 香川県立中央病院神経内科 主任部長

Co-Editor in Chief

Christopher G. Goetz, MD

(MovementDisordersJournal_West@rush.edu)



Co-Editor in Chief

Guenther Deuschl, MD

(movementdisorders.east@neurologie.uni-kiel.de)

This issue inaugurates a new program for *Movement Disorders*, and further promotes the mission of our society to spread important news in the field of Parkinson's disease and Movement Disorders worldwide. As Editors-in-Chief, we congratulate our colleague, Yoshikuni Mizuno, and his staff for proposing the idea and bringing it to fruition. In 2006, he proposed a plan to provide a modified version of *Movement Disorders* aimed at a given national audience and printed in the nation's language. In his plan, seminal articles from *Movement Disorders* would be printed in their entirety, but these national editions would appear less frequently than our usual journal and the articles would be focused to appeal to readers within and outside the strict subspecialty of movement disorders neurology. He volunteered to pilot the concept in Japan, and, after the success of the Movement Disorder Society Congress in Kyoto (2006), we and the Editorial Board of *Movement Disorders* agreed that an ideal country to launch this new concept would be Japan. Therefore, this issue is not only the first Japanese edition, but equally important, it introduces a new publication concept that can be applied to many individual national audiences. We are particularly invested in following the success of this Japanese edition of *Movement Disorders* and welcome feedback from readers.

Movement Disorders is the official voice of the Movement Disorder Society, an international organization with the mission to study Parkinson's disease and other movement disorders that range from the parkinsonism syndromes of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, and multiple atrophy to the various hyperkinetic disorders like chorea, tremors, tic disorders, dystonia, and myoclonus. Within our mission, we also include the study of gait disorders including ataxia and disorders of muscle tone like spasticity. The website for the society is www.movementdisorders.org and we welcome new members. Our annual international conferences occur in June of each year and the next congresses will be held in Chicago (2008), Paris (2009) and Buenos Aires (2010).

The success of new publication programs depends on the quality of the material, the editorial management, an excellent publication staff and, very importantly, an enthusiastic and actively communicating readership. We hope that readers will find these articles and the concept of a national Japanese *Movement Disorders* edition an exciting addition to their neurological reading. We emphasize the importance of feedback and suggestions and therefore provide our email addresses directly at the top of this greeting.

創刊によせて



日本語版監修

水野 美邦

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 院長

このたび、雑誌“*Movement Disorders*”ハイライトの日本語版を作成することになりました。1年に4回発行の予定でございます。

毎日の診療にお忙しい皆様の中には、なかなか新着雑誌に目を通す暇のない方もおいでになるのではないかと思います。私自身もそのような一人でございます。このような状況に鑑み、国際 Movement Disorder Society の関係の方々との相談を続けてきましたが、今回許可をいただき、また財政的援助を日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社から、実務の援助をワイリー・ブラックウェル社から得られることになり、日本語版ハイライトの発行にこぎつけました。

ハイライトの発行にあたっては、3ヵ月分の雑誌の中から編集委員の方々に全文翻訳と概要翻訳の候補論文を挙げていただき、その中から皆様に興味のある論文を選択する方式をとっております。

翻訳は医学英語に堪能なライターの方々にまずお願いしますが、出来上がったものを編集委員、それから最終的に私が必要な校正をしまして、皆様にお届けします。翻訳は原文の内容をできるだけ忠実にお伝えするよう努力していますが、何か疑問がございましたら遠慮なくご連絡ください。

この小冊子が皆様の臨床に少しでもお役に立てることを願っています。

持続性ドパミン刺激(CDS): レボドパの運動合併症に対する解決策か?

Continuous Dopaminergic Stimulation:
Is It the Answer to the Motor Complications of Levodopa?

John G. Nutt, MD

Northwest PADRECC, Portland VAMC, and Parkinson Center of Oregon, Oregon Health & Science University,
Portland, Oregon, USA

持続性ドパミン刺激(continuous dopaminergic stimulation; CDS)は、パルス状ドパミン作動性刺激による感作を防止または逆転することによって長期レボドパ(Lドパ)治療の運動合併症である motor fluctuation およびジスキネジアを回避または軽減すると仮定した治療法である。CDS仮説自体もいくつかの仮説に基づいている。第1に、持続性のドパミン刺激は生理的であ

る。第2に、感作は望ましくないものであり、逆転されるべきである。第3に、off時間の短縮とジスキネジアの軽減は同時に誘導可能である。最後に、臨床試験によってCDS仮説が立証される。これらの仮説のエビデンスを再検討し、CDS仮説を厳密に検証する無作為化臨床試験の必要性を強調する。

Movement Disorders Vol. 22, No. 1, 2007, pp. 1–9

Key Word レボドパ(Lドパ), 持続性ドパミン刺激, 感作, 耐性, 無作為化臨床試験

パルス状ドパミン刺激は、パーキンソン病(Parkinson's disease; PD)の長期レボドパ(Lドパ)治療に伴う運動合併症、すなわち motor fluctuation およびジスキネジアの基盤であると仮定されている^{1,2}。これらの運動合併症は、本来なら持続的刺激を受けるドパミン受容体が間欠的刺激を受けたことによって、Lドパに対して感作されたことに起因すると仮定されている¹。この仮説から、持続性ドパミン刺激(continuous dopaminergic stimulation; CDS)は、感作の防止または逆転によって運動合併症の発現を防止する、またはすでに発現した運動合併症を緩和すると推定される^{3,4}。

現実には、CDSが運動合併症を軽減するという仮説は、仮説および仮定から成り立っている。第1に、持続性または一定のドパミン作動性刺激が生理的であると仮定する。すなわち、線条体の細胞外ドパミン濃度および線条体のドパミン受容体の占拠率は本来なら一定であるため、CDSはパルス状刺激よりも生理的であるはずである。第2に、パルス状ドパミン作動性刺激によって生じる感作は、ジスキネジアと motor fluctuation を引き起

すため、望ましくない。第3に、Lドパに対する耐性はCDSでは問題にならない。第4に、ジスキネジアと運動症状改善効果は切り離せるため、CDSは両者を同時に改善することができる。最後に、そして最も重要なことは、臨床試験においてCDSがパルス状刺激よりも優れていることが示されており、それゆえCDS仮説は立証されるというものである。本総説では、これらの仮説および仮定の前提となるエビデンスについて検証する。

■ 持続性ドパミン刺激は生理的か?

ドパミン作動性刺激は持続性であるというエビデンスは、サルにおける運動課題実行中のドパミンニューロンの発火率は低く一定に保たれるという観察結果に基づいている⁵。ドパミンニューロンの発火の段階的増加は、運動に伴うものではなく、サルにとって重要であり報酬をもたらえることを示唆する刺激に対する反応として発生する⁶。しかし、標的組織におけるドパミン遊離の決定因子はドパミンニューロンの発火率のみではなく、発火パ

ターン⁷およびドパミン遊離のシナプス前の促進と阻害が細胞外ドパミン濃度に影響する可能性がある⁸⁻¹¹。したがって、黒質のドパミンニューロンの発火率が一定であっても線条体のドパミン濃度は変化する可能性がある。これらの現象により、他の研究ではラットにおいて、複雑な行動に伴い線条体のドパミン濃度の一過性上昇が認められる理由を説明できる可能性がある^{12,13}。げっ歯類では、運動中にドパミンの遊離および代謝回転が増加する^{14,15}。ヒトでは、内因性ドパミン遊離の指標として raclopride 置換を用いる PET 研究により、反復動作中の片方の肢の対側線条体において^{16,17}、ビデオゲームをしている時に¹⁸局所的なドパミン遊離が認められることがわかった。同様に、ヨードベンズアミド置換を用いた SPECT 研究によって、字を書いている時にはドパミン遊離が発生する一方、読書または休息中には発生しないことを示すエビデンスが明らかになった¹⁹。このように動物およびヒトにおける研究から、線条体の細胞外ドパミン濃度は活動に伴って変化すること、および一定のドパミン作動性刺激は正常な生理的状態ではない可能性があることが示唆される。

たとえ線条体におけるドパミン濃度が生理的条件下で一定でないとしても、ドパミンに対して脱神経した脳において経口 L ドパによって誘導されるドパミン濃度の変動は、正常な脳において認められるものと異なるのだろうか？ 6-OHDA による損傷を有するラットでは、L ドパは損傷のある線条体において、損傷のない線条体と比較して 4 倍の細胞外ドパミンの増加を引き起こした²⁰。細胞外ドパミンの増加は、ドパミン神経終末への再取り込みの障害による細胞外ドパミンクリアランスの低下が原因であった²⁰。同様に、重症の PD 被験者においては、L ドパ投与後に raclopride 置換によって測定した細胞外ドパミン濃度が重症度に比例して高かった²¹。L ドパを投与した PD 患者における線条体ドパミン濃度のより大きな変動に加えて、ドパミン濃度の上昇は L ドパ投与に関連し、生理的要件とは関連しない。

要約すると、CDS 仮説で仮定したように正常な脳における線条体の細胞外ドパミン濃度が一定である可能性は低い。したがって、CDS は生理的なものではないと考えられる。しかし従来の L ドパ投与を行った PD 患者の脳の線条体におけるドパミン濃度の変動パターンは、正常なパターンとは類似しないと考えられる。

■ ■ L ドパによって可塑性変化が誘導されるのか？

PD の長期 L ドパ治療中にドパミン作動性反応が変化すること、およびその変化は薬物動態変化によって説明できないことは、神経可塑性を示すエビデンスである。長期治療中に薬剤に対する反応の大きさが増強または持続時間が延長した場合は感作と解釈され、反応の大きさが低下または持続時間が短縮した場合は耐性と解釈される。これらの変化は、感作では用量反応曲線が左に、耐性では右にシフトすることと考えられることが多い。しかし感作およびおそらく耐性は、反応の単なる増強または減弱ではない。すなわち質的にも異なる反応である可能性がある^{22,23}。薬剤を投与されたことのない動物に高用量の薬剤を投与しても、薬剤に対する感作反応は必ずしも再現されない²²。同様に、感作および耐性は必ずしもスペクトラムの両端に位置するわけではなく、両方の過程が同時に誘導されることもある^{22,24}。

動物実験で得られた情報の多くは、ドパミン作動系に作用する多様な薬剤の間欠的(パルス状)投与によって運動反応が増強されることを示唆しており、これは行動上の感作と解釈される。一方、頻回または持続的の刺激によって反応は減弱する^{25,26}。これらの動物実験は、PD 被験者においては L ドパに対して、CDS 仮説で仮定したような感作のみではなく、耐性も発現する可能性が高いことを示唆している。

■ ■ L ドパに対する感作がジスキネジアの原因か？

L ドパ反復投与による感作の最も明らかな徴候はジスキネジアである。ジスキネジアは L ドパの初回投与時には認められず、継続治療によって次第に出現する。ジスキネジアを生み出す L ドパに対する反応の変化とは何であろうか？ 最も広く受け入れられている仮説は、最初は運動症状改善効果の閾値よりもはるかに高かったジスキネジアの閾値が反復投与によって低下したとき、ジスキネジアが臨床的に明らかになる、というものである²⁷。薬物動態学的 - 薬力学的 (pharmacokinetic-pharmacodynamic; PK-PD)用語では、これは用量反応曲線の左へのシフトであり、感作と一致する。しかしジスキネジアの閾値が運動症状の反応の閾値と離れている PD 患者はまれであ

り、1 試験では 2 例の被験者にすぎず²⁷、他の試験では認められなかった^{28,29}。ジスキネジアと motor fluctuation のみられる PD 被験者の大多数は、ジスキネジアおよび運動症状改善効果に関して同様の閾値を持つ^{27,28}。さらに、PD 被験者における反応の PK-PD モデリングによって、最大ジスキネジアの 50% を誘発する用量 (EC50) が 3 年間変化しなかったことが明らかになった³⁰。このように、ジスキネジア用量反応曲線のシフトまたは閾値の変化に関する報告は十分に実証されておらず、他の薬理的説明を検討する必要がある。

ジスキネジアが時間と共に次第に重症化することについては議論の余地がない^{31,32}。ジスキネジアの重症度は用量と関連しないため、長期的なジスキネジアの重症化が L ドパまたはドパミンの薬物動態の変化の表れである可能性は低い。いずれの時点でも、ジスキネジアの重症度は用量増加に伴って上昇しない。すなわちジスキネジアは一般的に“all or nothing”である^{28,33}。長期 L ドパ治療中のジスキネジアの重症度の上昇は、おそらく薬力学的変化、すなわち作用の大きさまたは最大作用 (Emax) の増大である。このジスキネジアの用量 反応の変化は感作とも一致し、したがって CDS にも反応する可能性がある。

L ドパに対する感作が motor fluctuation の原因か？

Motor fluctuation は L ドパ治療開始後数ヵ月から数年で出現し、患者は薬剤の効果が現れ徐々に消失する時に運動機能の変化に気づく。運動症状の反応におけるような変化がこの現象を生み出すのだろうか？ この現象は一般的に L ドパの各投与に対する反応の短縮化と説明され³⁴、最初は、残存するドパミン神経終末におけるドパミン貯蔵能力の低下の表れと考えられた³⁵。しかしそれよりも、反応の短縮化はシナプス後の感受性の変化を表す可能性が高い。なぜなら、脳における薬剤の貯蔵が問題にならないアポモルフィンに対する反応も短縮化するからである^{36,37}。行動面からみると、運動症状の反応の短縮は、より低用量の薬剤を投与することと薬理的に同等であり²⁸、感作よりも耐性と適合する。この解釈と一致して、PK-PD モデリングによって、3 年間にパーキンソン症状改善反応に関する EC50 が上昇し、用量反応曲線が右にシフトしたことが実証された³⁰。同様に、横断的 (cross-sectional) 研究によって、motor fluctuation

を有する被験者においては、安定した被験者または L ドパを投与されたことのない被験者よりも、臨床的反應を得るために、より高濃度の L ドパが必要であることが明らかになった³⁸。これらの観察結果は、パーキンソン症状改善反応の持続時間は耐性によって短縮するものであって、CDS 仮説で仮定したように感作によって短縮するものではないことを示唆する。

長期 L ドパ治療中に運動症状の反応が増大するという知見はそれほど重要視されていない。この反応の増大は、改訂 Columbia 評価尺度における改善率の上昇^{27,37,38}またはタッピング速度の上昇³²として認められる。したがって、運動症状の反応が大きくなることは感作を示唆し、それと同時に短くなることは耐性を示唆する。

感作を示唆する運動症状の反応のもうひとつの変化は、運動症状の反応の発現またはピークまでの潜時の短縮である^{28,39,40}。反応潜時の短縮は動物実験においてドパミン系作動薬に対する感作として説明されている²²。

最後に、L ドパに対する長時間持続反応⁴¹は、数週間かけて発現および減衰するという、感作および脱感作と一致する過程をたどるため、感作を表す可能性がある⁴²⁻⁴⁴。長時間持続反応はドパミンアゴニストによって誘導および維持される可能性があるため^{45,46}、ドパミンの貯蔵を表す可能性は低い。

したがって、感作と耐性の観点から考えると motor fluctuation は複雑である。すなわち運動症状の反応のどの側面を検討するかによって、両方の現象を裏付けるエビデンスが存在する。これらの変化の中には例えば作用持続時間の短縮のように有害なものもあるが、中立的なもの、さらには運動症状の反応の増強、反応潜時の短縮、および反応持続時間の長期化のように有用なものさえある。

持続性ドパミン刺激では耐性は問題になるだろうか？

動物実験によって、ドパミン系作動薬の短い間隔での投与または連続投与は感作ではなく耐性を生じる傾向があることが強調されている^{25,26}。ドパミン系作動薬に対する耐性について、大半の臨床医はほとんど関心を持っていない。しかし、すべての臨床医は、ドパミン系作動薬の開始に伴ってしばしばみられる食欲不振、悪心、および嘔吐に対する耐性が発現することを期待している。この L ドパによる胃腸の副作用に対する耐性は、L ド

パを数日間中止することによって急速に消失する⁴⁷。ドパミン系作動薬の運動症状への効果に対する耐性は PD 患者において問題になるだろうか？

L ドパに対する耐性はいくつかの時間的経過をたどる可能性がある。長期 L ドパ治療中の運動症状の反応の短縮が耐性を表す可能性があることについては、前の章で考察した。この耐性は数週間から数年間で発現する。

同じくドパミン系作動薬に対する耐性が、数分間から数時間で発現し減弱する急性のものであることがある⁴⁸。PD におけるドパミン作動性刺激に対する急性耐性を示唆する知見がいくつか存在する。日中の L ドパ反復投与によって、L ドパまたは試験的に投与したアポモルフィンに対する感受性が低下することがある⁴⁹⁻⁵¹。21 時間にわたる L ドパ注入を中止した後の運動症状の反応の低下は、2 時間注入後よりも急速であった⁵²。逆に、2 時間 L ドパ注入に対する反応は、L ドパを 2～4 日間休薬した後は、より長時間持続した⁴⁷。L ドパに対する耐性によって、24 時間休みなしの L ドパ注入中の被験者において午後および夜間に *off* 時間がみられる傾向があることも説明できる可能性がある⁵³。短い間隔でのアポモルフィン投与またはアポモルフィン注入は、アポモルフィンの試験的投与に対する反応を低下させる^{54,55}。しかし他の研究者らは日中のドパミン作動性反応の低下を示すエビデンスを見出すことはできなかった^{56,57}。PD 患者の運動症状への効果に対する耐性の急性発現を支持または否定するこれらの知見の食い違いを一致させるひとつの方法は、L ドパまたはアポモルフィンに対する急性耐性は速やかに発現するが、同じく急速に消失する可能性があるため、耐性のエビデンスを見出すには投与の量とタイミングが非常に重要であると仮定することである。

ドパミン作動性刺激を一晩中止すると、アポモルフィンに対する感受性がリセットされるように思われた⁵⁵。しかし患者に 24 時間連続 L ドパ注入を行っても、朝早い時間帯には *off* 時間が少ないことから、薬剤を投与しない時間間隔だけでは午前中の感受性亢進を説明できない可能性が示唆される⁵³。実際には、持続性ドパミン刺激とは一般的に 24 時間休みなく薬剤投与を行うことではない。精神医学的副作用の発生を減らすため、夜間は投与を行わないことが推奨されているが、これは、連続投与する薬剤に対する反応性を維持するためにも重要であろう。このことも、連続日中投与中の L ドパ、アポモルフィン、またはリスリドの 1 日必要用量が、耐性が発現した場合に予

測されるようには上昇しない理由である可能性がある⁵⁸⁻⁶⁰。

耐性の出現が臨床的に有害であるとは限らない。ラットにおいて間欠的コカイン投与によって誘発された過敏性は、コカインの連続投与によって逆転可能である⁶¹。連続投与によって誘発される明らかな耐性はコカインの中止によって逆転され、過敏性行動の再出現が可能になる⁶¹。PD 患者における臨床状況から類推して、CDS は、感作の逆転ではなく耐性によってジスキネジアを逆転した可能性があった。

要約すると、起きている間中ドパミン系作動薬の連続または頻回投与を行った場合、日中は薬剤に対する感受性が低下する可能性があり、おそらく遅い時間になると薬剤の量を増やす必要があるだろう。しかし夜間に休薬時間を設ければ耐性の累積的増大はないようである。このことから考えて、耐性が、日中に CDS を行う上での重大な障害となる可能性は低い。しかし、CDS 仮説が示唆するような 24 時間休みなしの持続性ドパミン刺激を行う必要があるのだろうか？ 非盲検試験で提示された精神医学的合併症に関する懸念に加えて^{62,63}、パーキンソン症状改善作用に対する耐性も、この手法に伴う問題となる可能性がある。

■ ■ L ドパによる運動症状改善効果とジスキネジアは切り離せるのか？

運動合併症を有する PD 患者における運動症状の改善とジスキネジアは、一般的に L ドパ投与後、共に出現し消失するように思われる。パーキンソン症状改善反応をもたらすよりもはるかに高い用量または濃度の L ドパによってのみジスキネジアの出現が報告された患者は非常に少ない^{27,28,32}。これらの知見は、L ドパによる運動症状の改善とジスキネジアは共通の神経生理学的メカニズムを有するのではないか、それゆえ切り離せないのはいいか、という疑問を提起する。

淡蒼球内節 (globus pallidus interna; GPi) の局所刺激によって、パーキンソン症状改善反応とジスキネジアとの密接な空間的結合が実証された^{64,65}。腹側の GPi への刺激はジスキネジアを軽減したが同時に運動緩徐を悪化させた。逆に、背側の GPi への刺激はパーキンソン症状を改善したが同時にジスキネジアを誘発した。臨床的效果を得るための深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) のプログラミング能力は、パーキンソン症状増悪 / ジスキ

ネジア改善作用と、パーキンソン症状改善/ジスキネジア増悪作用との臨床的に有用なバランスを見出すために、より広い面積の脳を刺激することであると考えられた。同様に、視床下核の急性刺激はしばしばパーキンソン症状を改善する一方で、ジスキネジアを誘発する⁶⁶。

ジスキネジア治療薬としての可能性について複数の薬剤が検討されたが、一般的に、同時にパーキンソン症状増悪作用を有することが見出されている。例えば臨床経験から、低用量オランザピンがパーキンソン症状を悪化させることなくジスキネジアを抑制したことが示唆された。しかし二重盲検臨床試験において、ジスキネジアの抑制に伴いパーキンソン症状が悪化することが明らかになった⁶⁷。いくつかの例外が存在する可能性がある。アマタジンはパーキンソン症状を悪化させることなくジスキネジアを抑制する⁶⁸。しかし臨床試験では認められていないものの、L ドパによって誘発されるジスキネジアを抑制するためアマタジンを静脈内投与したサルにおいて、アマタジンはL ドパによるパーキンソン症状改善反応を弱める可能性がある⁶⁹。実験的 5HT1A アゴニストであり D2 ファミリーアンタゴニストであるサリゾタンはジスキネジアを軽減するが、パーキンソン症状に対する効果は不確かである⁷⁰。クロザピンは PD を増悪することなくジスキネジアを軽減する⁷¹。それにもかかわらず、ジスキネジアを抑制すると推定されたこれら薬剤のうち、CDS によって発生すると提唱されたようにジスキネジアを抑制しつつパーキンソン症状を改善するものはなかった。

要約すると、多様な介入を用いた臨床経験から、臨床効果の増強(*off* 時間の短縮)と同時にジスキネジアの軽減がみられることはまれであることが明らかになっている。一般的に、パーキンソン症状の軽減とジスキネジアの増悪の間の調整が要求される。ジスキネジアとパーキンソン症状改善との密接な時間的および空間的な結合は、両者がドパミン系作動薬または DBS によって誘発された同じ生理的变化の表れである可能性があり、したがって CDS 仮説で仮定したように切り離すことはできないことを示唆する。

ヒトにおける研究で CDS の有用性は証明されるか？

無作為化臨床試験において示されたように、ドパミンアゴニストを最初の単独治療として投与した場合、L ドパよりも運動合併症は少ない^{72,73}。この知見は、motor

fluctuation とジスキネジアを回避するための一定のドパミン作動性刺激の重要性を示すエビデンスと解釈されることが多い。なぜなら、ドパミンアゴニストの半減期が長いほど、より少ないパルス状ドパミン作動性刺激を生み出すと考えられるからである。しかし半減期はドパミンアゴニストと L ドパとの差のひとつにすぎない。その他の違いは、ほとんどのドパミンアゴニストは D1 受容体に作用しないこと、およびすべての経口アゴニストは L ドパよりもパーキンソン病治療薬としての効果が低いことである^{72,73}。同様に、速放性製剤よりも線条体の細胞外ドパミン濃度のパルス性変動が少ない徐放性 L ドパ製剤を PD の初期治療として使用した時、運動合併症は減少しなかった^{74,75}。さらに、*N*-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) によってパーキンソン症状を誘発したマウセットにおいて、パルス状ドパミン作動性刺激はジスキネジアの誘発の説明とならない。L ドパよりも D1 および D2 受容体における作用持続時間が短いアポモルフィン、L ドパよりも多くのパルス状刺激を引き起こすはずである。しかしアポモルフィンは、長時間作用型のドパミン D2 (および一部の D1)アゴニストであるペルゴリドと同じ量のジスキネジアを誘発し、両アゴニストによって誘発されたジスキネジアは L ドパによるものより少なかった⁷⁶。結論として、ドパミンアゴニストによる初期の単独治療中の運動合併症の発現率が低いことは、必ずしも、より持続的なドパミン刺激が原因であるとは限らない。

多数の無作為化臨床試験において、motor fluctuation とジスキネジアのみられる患者に対して、L ドパにドパミンアゴニストを併用した場合の効果が検討されている。この臨床的手法は、L ドパの各投与の作用持続時間を長くすることによって、より少ないパルス状ドパミン作動性刺激を生じると考えられる。ドパミンアゴニストを L ドパに併用した場合、総じて *off* 時間は短縮するが、通常、ジスキネジアは増加する⁷⁷⁻⁸⁰。同様に、モノアミンオキシダーゼ b 阻害薬またはカテコール O メチルトランスフェラーゼ阻害薬を用いて、L ドパに対する反応を増強し、それによりパルス状ドパミン作動性刺激を減らすことによって、*off* 時間は減少するが、同時に多くの場合ジスキネジアが増加する⁸¹⁻⁸³。これらの薬理学的操作によるジスキネジアの増加がすべての研究で見出されたわけではないが、ジスキネジアの減少を報告した研究はない^{84,85}。このように、L ドパの作用を増強する薬剤を追加することによって、ドパミン刺激のパルス性が緩和される可能性があるが、

motor fluctuation とジスキネジアがすでにみられる患者における臨床的効果は *off* 時間の短縮であり、CDS 仮説によって予測されたようなジスキネジアの軽減はみられない。

ドパミンアゴニスト、アポモルフィンまたはリスリドの連続皮下投与に関する非盲検試験では、一貫して *off* 時間の減少が認められた^{60,62,63,86,87}。*off* 時間に対する作用は迅速であり、CDS 仮説で仮定したような過敏性の逆転が関与する必要はない。*off* 時間の減少は薬物動態学的メカニズムによって説明される。すなわち連続投与では、ドパミンアゴニストがドパミン受容体に連続的に利用可能となる。驚くべきことに、連続投与は、患者を常に *on* に維持するのに十分ではない。十分な血中濃度のアポモルフィンが存在する時に患者が *off* に切り替わることがある^{55,88}。この知見は、脳におけるドパミンまたはドパミンアゴニストの濃度が運動症状の反応の唯一の決定因子ではなく、いずれかの時点で運動状態に関与する他の因子が存在する可能性を示唆する。

アゴニスト連続皮下投与のジスキネジアに対する効果は研究によって異なる。6～45 ヶ月間経過を観察した 34 例の PD 被験者において、24 時間連続リスリド注入によって、L ドパ必要量を 25% 減らすことができたが、一般的にジスキネジアは増悪した⁶²。25 例の被験者におけるアポモルフィン 24 時間投与によって *off* 時間は減少し、L ドパ 1 日用量を半減することができたが、ジスキネジアに対しては一貫性のある効果が認められなかった⁶³。これらの 2 試験においてリスリドまたはアポモルフィンの 24 時間連続投与を行った被験者の約 45% に精神医学的合併症が発現している^{62,63}。これは一般的にドパミン系作動薬の連続投与が、起きている時間のみに制限される理由のひとつである。

64 例の PD 患者を対象にしたレトロスペクティブ研究において、Manson らは、4.5 ヶ月にわたり、起きている間中、連続的なアポモルフィン皮下投与を行った結果、ジスキネジアの重症度が 43% 低下し、*on* 時間が増加したことを報告した⁸⁶。アポモルフィン連続投与に伴って L ドパの用量は 66% 減少し、その他のパーキンソン病治療薬は減量または中止した⁸⁶。Kanovsky らは、12 例の被験者において日中の連続アポモルフィン投与によって、ジスキネジア発現日の割合が 56% 減少したことを報告した⁸⁷。30 mg というアポモルフィンの 1 日用量は、Lees らの研究における用量の 3 分の 1 であり、L ドパの減量は 25% にすぎなかった⁸⁷。Stocchi らは、20 例の被験者における日中のリスリド連続皮下投与を、20 例の

被験者における従来の経口 L ドパ治療と比較した、プロスペクティブ無作為化非盲検比較試験を報告した。リスリド連続注入によってジスキネジアの重症度が 41% 低下したのに対して、従来の経口 L ドパ治療群におけるジスキネジアの重症度は 59% 上昇した⁶⁰。リスリド併用治療によって L ドパの用量は 52% 低下した⁶⁰。

連続的なアポモルフィンまたはリスリド投与のジスキネジアに対する効果は治療開始から数ヶ月後に現れたため、長期のパルス状ドパミン作動性刺激によって誘発され持続性ドパミン刺激によって逆転された「可塑性」変化があったと仮定した^{60,86,87}。この仮説の直接的な裏付けは、12 例の被験者を対象として 6 ヶ月間にわたる日中の連続アポモルフィン投与の前後にアポモルフィンおよび L ドパの試験的投与によって誘発されたジスキネジアについて検討した、プロスペクティブ非盲検試験において収集された。試験的投与によって誘発されたジスキネジアの重症度は低下し、パーキンソン症状改善反応のピークは低下しなかった⁸⁹。ジスキネジアまたはパーキンソン症状改善効果の持続に対する 6 ヶ月間の連続アポモルフィン投与の影響が認められれば、耐性によって改善を説明できる可能性があったが、そのような影響は認められなかった⁸⁹。ジスキネジアの改善については、別の説明も可能である。すなわち、臨床で使用されている中で最もジスキネジアを誘発する薬剤である L ドパ⁷⁶ の減量が、重要な要素である可能性がある。

L ドパは腸内注入を用いて連続的に投与することが可能であり、それに伴い *off* 時間が直ちに短縮することが短期単盲検試験^{90,91} および長期非盲検試験^{59,92,93} で確認されている。長期試験^{59,92} または 6 ヶ月試験⁹³ では、L ドパの腸内注入によって L ドパの 1 日必要量を減らすことはできなかった。長期 L ドパ腸内注入を行った 23 例の被験者のうち 13 例において、ジスキネジアの重症度が 50% 低下し⁹²、腸内注入開始後 4～7 年間観察した 6 例の被験者において、ジスキネジアが日中に発現した日の割合は半減し⁵⁹、被験者が報告したジスキネジアの重症度と頻度を総合したスコアは、6 ヶ月間の腸内注入の後、6 例の被験者において 60% 以上低下した⁹³。これらの知見は、L ドパ用量の低下はアポモルフィンまたはリスリドの連続注入中のジスキネジアの減少の説明にはならないことを証明するだろう。これらの結論は、非盲検試験により、患者からの報告に基づいて出されたものであるという事実を考慮に入れるべきである。

胎児ドパミン細胞移植が持続性ドパミン刺激を引き起こし、それによってジスキネジアを改善することが予測された。しかしこのジスキネジア軽減の予測は現実化していない。患者によっては、胎児組織移植が、ドパミン系作動薬を中止しても持続するジスキネジアと関連する場合がある⁹⁴⁻⁹⁶。

要約すると、ジスキネジアを減少させることなくパルス状ドパミン作動性刺激を減らす経口ドパミン系作動薬の大規模無作為化臨床試験と、ジスキネジアを減少させるLドパまたはドパミンアゴニストの日中の連続投与の小規模非盲検試験を調和させることは難問である。おそらくドパミン作動性刺激の恒常性が非常に重要であり、これは種々の経口補助薬剤を用いても達成されない。しかし、弱いドパミン作動性刺激を避けるだけでCDSの効果を得るには十分であるとの主張がある⁹³。ジスキネジアに関する持続性ドパミン刺激の利点の解明は、無作為化二重盲検臨床試験を待つばかりである。実薬およびプラセボの経口投与を継続しながら薬剤およびプラセボを連続的に投与するためにはポンプおよび皮下または腸内アクセスが必要であることを考えると、明らかに二重盲検試験の実施は非常に困難であろう。治療を明らかにすることなく、経口および連続投与による薬剤効果を微調整することは難しい課題となるだろう。それでも、難しい試験が正当化されるほど、その問題はPDの治療に重大な影響を及ぼす。

結 論

現在の対症療法に関する研究だけでなく臨床診療も、CDSは生理的であり運動合併症および特にジスキネジアを防止または逆転すると予測されるため望ましいものである、という概念に深く影響されている。仮説は修正され、重要なことは持続性ドパミン刺激のみではなく、ドパミン作動性刺激が最低値になることを避けることだと示唆されるようになった⁹³。

本総説では、この問題の多い仮説が複数の未証明の仮説に基づいていることを示そうと試みた。第1に、CDSが、正常な脳におけるドパミン作動系の機能に類似する可能性は低い。第2に、ジスキネジアはおそらく感作を表すのであろうが、motor fluctuationは、ドパミン系作動薬の各投与に対する反応の短縮が原因である限りは、感作よりも耐性と適合する。さらにLドパに対する感作は、一律に悪いまたは望ましくないものとはいえない。第3に、off時間に対するCDSの効果には、CDS仮説によって示唆されたような過敏性の逆転は必要ない。薬物動態学的説明は十分である。最後に、そして最も重要なこととして、ジスキネジアに対するCDSの効果を検討した確固たる無作為化臨床試験は存在しない。

CDSに対するこれらの反論にもかかわらず、起きている間中、比較的一定の薬剤濃度を維持するという目標は、PDの治療における最良の手段である可能性があるが、それは薬物動態学的利益のためであり、過敏性を避けるためではない。しかしそれではなぜCDS仮説に反対するのか。第1に、CDSは生理的なものではないため、感作および耐性を回避する可能性は低い。第2に、CDSはまさにその名の通り、PDの運動症状の24時間休みなしの治療を推奨する。最後に、臨床医がパーキンソン症状の治療をどの程度推し進めるかは、臨床医がどの程度CDS仮説を権威のある意見として採用するかにもよるであろう。採用すれば臨床医は、Lドパに対する反応をより長時間持続させようとして、さらに薬剤を追加することになる。予期せぬ結果として、より急性かつ長期にわたるドパミン作動性毒性が発現する可能性がある。

謝 辞

本研究は、一部、退役軍人管理局のパーキンソン病研究センター(PADREC)および国立衛生研究所(NIH-NINDS R01-NS21062)から支援を受けた。

REFERENCES

1. Chase TN. Levodopa therapy: consequences of the nonphysiologic replacement of dopamine. *Neurology* 1998;50(Suppl. 5):S17-S25.
2. Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Mov Disord* 2004; 19:997-1005.
3. Chase TN. The significance of continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *Drugs* 1998;55(Suppl. 1):1-9.
4. Stocchi F, Olanow CW. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62(Suppl. 1):S56-S63.
5. DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Relations between movement and single cell discharge in the substantia nigra of the behaving monkey. *J Neurosci* 1983;3:1599-1606.
6. Schultz W. Reward signaling by dopamine neurons. *Neuroscientist* 2001;7:293-302.
7. Suaud-Chagny MF, Chergui K, Chouvet G, Gonon F. Relationship between dopamine release in the rat nucleus accumbens and the discharge activity of dopaminergic neurons during local in vivo application of amino acids in the ventral tegmental area. *Neuroscience* 1992;49:63-72.
8. Romo R, Schultz W. Prolonged changes in dopaminergic terminal

- excitability and short changes in dopaminergic neuron discharge rate after short peripheral stimulation in monkey. *Neurosci Lett* 1985;62:335–340.
9. Verma A, Moghaddam B. Regulation of striatal dopamine release by metabotropic glutamate receptors. *Synapse* 1998;28:220–226.
 10. Wu Q, Reith ME, Walker QD, Kuhn CM, Carroll FI, Garris PA. Concurrent autoreceptor-mediated control of dopamine release and uptake during neurotransmission: an in vivo voltammetric study. *J Neurosci* 2002;22:6272–6281.
 11. Cragg SJ. Variable dopamine release probability and short-term plasticity between functional domains of the primate striatum. *J Neurosci* 2003;23:4378–4385.
 12. Robinson DL, Heien ML, Wightman RM. Frequency of dopamine concentration transients increases in dorsal and ventral striatum of male rats during introduction of conspecifics. *J Neurosci* 2002;22:10477–10486.
 13. Phillips PE, Stuber GD, Heien ML, Wightman RM, Carelli RM. Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature* 2003;422:614–618.
 14. Hattori S, Naoi M, Nishino H. Striatal dopamine turnover during treadmill running in the rat: relation to the speed of running. *Brain Res Bull* 1994;35:41–49.
 15. Meeusen R, Smolders I, Sarre S, et al. Endurance training effects on neurotransmitter release in rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Acta Physiol Scand* 1997;159:335–341.
 16. Ouchi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Okada H, Torizuka T, Sakamoto M. Effect of simple motor performance on regional dopamine release in the striatum in Parkinson disease patients and healthy subjects: a positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:746–752.
 17. Goerendt IK, Messa C, Lawrence AD, Grasby PM, Piccini P, Brooks DJ. Dopamine release during sequential finger movements in health and Parkinson's disease: a PET study. *Brain* 2003;126(Pt 2):312–325.
 18. Koeppe MJ, Gunn RN, Lawrence AD, et al. Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* 1998;393:266–268.
 19. Larisch R, Schommartz B, Vosberg H, Muller-Gartner HW. Influence of motor activity on striatal dopamine release: a study using iodobenzamide and SPECT. *Neuroimage* 1999;10(Pt 1):261–268.
 20. Abercrombie ED, Bonatz AE, Zigmond MJ. Effects of L-DOPA on extracellular dopamine in striatum of normal and 6-hydroxydopamine-treated rats. *Brain Res* 1990;525:36–44.
 21. Tedroff J, Pedersen M, Aquilonius S-M, Hartvig P, Jacobsson G, Langstrom B. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine in patients with Parkinson's disease as measured by [¹¹C]raclopride displacement and PET. *Neurology* 1996;46:1430–1436.
 22. Kuczenski R, Segal DS. Psychomotor stimulant-induced sensitization: behavior and neurochemical correlates. In: Kalivas PW, Barnes CD, editors. *Sensitization in the Nervous System*. Caldwell, NJ: Telford Press, 1988. p 177–205.
 23. Szechtman H, Talangbayan H, Canaran G, Dai H, Eilam D. Dynamics of behavioral sensitization induced by the dopamine agonist quinpirole and a proposed central energy control mechanism. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;115:95–104.
 24. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 2005;8:1445–1449.
 25. Post RM. Intermittent versus continuous stimulation: effect of time interval on the development of sensitization or tolerance. *Life Sci* 1980;26:1275–1282.
 26. Castro R, Abreu P, Calzadilla CH, Rodriguez M. Increased or decreased locomotor response in rats following repeated administration of apomorphine depends on dosage interval. *Psychopharmacology* 1985;85:333–339.
 27. Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, Schlegel J, Bartko JJ, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, part II. *Ann Neurol* 1988;24:372–378.
 28. Nutt JG, Woodward WR, Carter JH, Gancher ST. Effect of long-term therapy on the pharmacodynamics of levodopa: relation to on-off phenomenon. *Arch Neurol* 1992;49:1123–1130.
 29. Nutt JG, Carter JH, Lea ES, Sexton GJ. Evolution of the response to levodopa during the first 4 years of therapy. *Ann Neurol* 2002;51:686–693.
 30. Contin M, Riva R, Martinelli P, Albani F, Baruzzi A. Relationship between levodopa concentration, dyskinesias and motor effect in Parkinsonian patients: a 3-year follow-up. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:409–418.
 31. Hughes AJ, Frankel JP, Kempster PA, Stern GM, Lees AJ. Motor response to levodopa in patients with parkinsonian motor fluctuations: a follow-up study over three years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:430–434.
 32. Nutt JG, Carter JH, Lea ES, Sexton GJ. Evolution of the response to levodopa during the first 4 years of therapy. *Ann Neurol* 2002;51:686–693.
 33. Metman LV, van den Mundkhof P, Klaassen AAG, Blanchet PJ, Mouradian MM, Chase TN. Effects of supra-threshold levodopa doses on dyskinesia in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:711–713.
 34. Fabbrini G, Mouradian MM, Juncos JL, Schlegel J, Mohr E, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, part I. *Ann Neurol* 1988;24:366–371.
 35. Marsden CD. "On-Off" phenomena in Parkinson's disease. In: Rinne UK, Klinger M, Stamm G, editors. *Parkinson's Disease: Current Progress, Problems and Management*. Amsterdam, New York: Elsevier/North-Holland Biomedical Press; 1980. p 241–254.
 36. Grandas F, Gancher ST, Rodriguez M, Lera G, Nutt JG, Obeso JA. Differences in the motor response to apomorphine between untreated and fluctuating patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1992;15:13–18.
 37. Bravi D, Mouradian MD, Roberts JW, Davis TL, Sohn YH, Chase TN. Wearing-off fluctuations in Parkinson's disease: contributions of postsynaptic mechanisms. *Ann Neurol* 1994;36:27–31.
 38. Harder S, Baas H. Concentration-response relationship of levodopa in patients at different stages of Parkinson's disease. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:183–191.
 39. Contin M, Riva R, Martinelli P, et al. Response to a standard oral levodopa test in parkinsonian patients with and without motor fluctuations. *Clin Neuropharmacol* 1990;13:19–28.
 40. Sohn YH, Metman LV, Bravi D, et al. Levodopa peak response time reflects severity of dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *Neurology* 1994;44:755–757.
 41. Muentner MD, Tyce GM. L-DOPA therapy of Parkinson's disease: plasma L-DOPA concentration, therapeutic response, and side effects. *Mayo Clin Proc* 1971;46:231–239.
 42. Nutt JG, Carter JH, Woodward WR. Long duration response to levodopa. *Neurology* 1995;45:1613–1616.
 43. Hauser RA, Holford NH. Quantitative description of loss of clinical benefit following withdrawal of levodopa-carbidopa and bromocriptine in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:961–968.
 44. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498–2508.
 45. Barbato L, Stocchi F, Monge A, et al. The long-duration action of levodopa may be due to a postsynaptic effect. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:394–401.
 46. Nutt JG, Carter JH. Apomorphine can sustain the long-duration response to L-DOPA in fluctuating PD. *Neurology* 2000;54:247–250.
 47. Nutt JG, Carter JC, Woodward WR. Effect of brief levodopa holidays on the short-duration response to levodopa: evidence for tolerance to the antiparkinsonian effects. *Neurology* 1994;44:1617–1622.
 48. Ambre JJ, Belknap SM, Nelson J, Ruo TI, Shin SG, Atkinson AJ. Acute tolerance to cocaine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:1–8.
 49. Vaamonde J, Luquin MR, Obeso JA. Levodopa consumption reduces dopaminergic receptor responsiveness in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:271–284.
 50. Bonuccelli U, Del Dotto P, Lucetti C, et al. Diurnal motor variations to repeated doses of levodopa in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:28–33.
 51. Monge A, Viselli F, Stocchi F, et al. Variation in the dopaminergic response during the day in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:116–118.
 52. Nutt JG, Carter JH, Woodward WR, Hammerstad JP, Gancher ST. Does tolerance develop to levodopa? Comparison of 2- and 21-Hour levodopa infusions. *Mov Disord* 1993;8:139–143.
 53. Nutt JG, Carter JH, Lea ES, Woodward WR. Motor fluctuations

- during continuous levodopa infusions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:285–292.
54. Grandas F, Obeso JA, Gancher ST, et al. Response to apomorphine in Parkinson's disease depends on the time interval between doses [abstract]. *Neurology* 1989;39(Suppl. 1):365.
 55. Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Time-course of tolerance to apomorphine in parkinsonism. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:504–510.
 56. Gancher ST, Nutt JG. Diurnal responsiveness to apomorphine. *Neurology* 1987;37:1250–1253.
 57. Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM. The motor response to sequential apomorphine in Parkinsonian fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:358–360.
 58. Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Apomorphine infusional therapy in Parkinson's disease: clinical utility and lack of tolerance. *Mov Disord* 1995;10:37–43.
 59. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease—long-term experience. *Acta Neurol Scand* 2001;104:343–348.
 60. Stocchi F, Ruggieri S, Vacca L, Olanow CW. Prospective randomized trial of lisuride infusion versus oral levodopa in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002;125(Pt 9):2058–2066.
 61. Dalia AD, Norman MK, Tabet MR, Schlueter GT, Tsubulsky VL, Norman AB. Transient amelioration of the sensitization of cocaine-induced behaviors in rats by the induction of tolerance. *Brain Res* 1998;797:29–34.
 62. Vaamonde J, Luquin MR, Obeso JA. Subcutaneous lisuride infusion in Parkinson's disease. Response to chronic administration in 34 patients. *Brain* 1991;114(Pt 1B):601–617.
 63. Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:709–716.
 64. Bejjani B, Damier P, Arnulf I, et al. Pallidal stimulation for Parkinson's disease: two targets? *Neurology* 1997;49:1564–1569.
 65. Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;43:180–192.
 66. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Deuschl G, Benabid AL. From off-period dystonia to peak-dose chorea. The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain* 1999;122(Pt 6):1133–1146.
 67. Manson AJ, Schrag A, Lees AJ. Low-dose olanzapine for levodopa induced dyskinesias. *Neurology* 2000;55:795–799.
 68. Snow BJ, Macdonald L, Mcauley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:82–85.
 69. Blanchet PJ, Konitsiotis S, Chase TN. Amantadine reduces levodopa-induced dyskinesia in parkinsonian monkeys. *Mov Disord* 1998;13:798–802.
 70. Olanow CW, Damier P, Goetz CG, et al. Multicenter, open-label, trial of sarizotan in Parkinson disease patients with levodopa-induced dyskinesias (the SPLENDID Study). *Clin Neuropharmacol* 2004;27:58–62.
 71. Durif F, Debilly B, Galitzky M, et al. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2004;62:381–388.
 72. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1484–1491.
 73. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:1044–1053.
 74. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capilldeo R, Carbidopa/Levodopa Study Group. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. *Neurology* 1999;53:1012–1019.
 75. Dupont E, Boas J, Boisen E, et al. Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 1996;93:14–20.
 76. Maratos EC, Jackson MJ, Pearce RK, Cannizzaro C, Jenner P. Both short- and long-acting D-1/D-2 dopamine agonists induce less dyskinesia than L-DOPA in the MPTP-lesioned common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Exp Neurol* 2003;179:90–102.
 77. Olanow CW, Fahn S, Muentner M, et al. A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994;9:40–47.
 78. Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1997;49:162–168.
 79. Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology* 1997;49:1060–1065.
 80. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. *Neurology* 1998;51:1057–1062.
 81. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* 2005;62:241–248.
 82. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. Parkinson Study Group. *Ann Neurol* 1997;42:747–755.
 83. Baas H, Beiske AG, Ghika J, et al. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:421–428.
 84. Ahlskog JE, Wright KF, Muentner MD, Adler CH. Adjunctive cabergoline therapy of Parkinson's disease: comparison with placebo and assessment of dose responses and duration of effect. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:202–212.
 85. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;365:947–954.
 86. Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord* 2002;17:1235–1241.
 87. Kanovsky P, Kubova D, Bares M, et al. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord* 2002;17:188–191.
 88. Manson AJ, Hanagasi H, Turner K, et al. Intravenous apomorphine therapy in Parkinson's disease: clinical and pharmacokinetic observations. *Brain* 2001;124(Pt 2):331–340.
 89. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord* 2005;20:151–157.
 90. Kurth MC, Tetrud JW, Tanner CM, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'on-off' fluctuations. *Neurology* 1993;43:1698–1703.
 91. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizzard N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:216–223.
 92. Syed N, Murphy J, Zimmerman T, Mark MH, Sage JI. Ten years' experience with enteral levodopa infusions for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:336–338.
 93. Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neurol* 2005;62:905–910.
 94. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;344:710–719.
 95. Hagell P, Piccini P, Bjorklund A, et al. Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2002;5:627–628.
 96. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54:403–414.

エビデンスに基づいた パーキンソン病理学療法の分析と 臨床と研究のための勧告

Evidence-Based Analysis of Physical Therapy in Parkinson's Disease with Recommendations for Practice and Research

*Samyra H.J. Keus, PT, MSc, Bastiaan R. Bloem, MD, PhD, Erik J.M. Hendriks, PT, PhD, Alexandra B. Bredero-Cohen, and Marten Munneke, PT, PhD, on behalf of the Practice Recommendations Development Group

*Department of Physical Therapy, Leiden University Medical Center (LUMC), The Netherlands

パーキンソン病の治療に対して理学療法が用いられることが多い。この治療の標準化を図り有効性を高めるため、我々は現時点でのエビデンスを分析し、臨床勧告を作成した。我々はエビデンスに基づいて文献をレビューした。その結果に臨床家の専門知識および患者の価値観を加味し、ガイドライン作成の国際基準に従って臨床勧告の形にまとめた。広範な文献調査によって、6つの総説と、研究方法の質が中程度であり十分なデータが含まれる23の無作為化対照比較試験を検討した。理学療法の6つの特定コア領域(移動、姿

勢、手を伸ばして物をつかむ、平衡、歩行、および身体能力)が同定された。我々は2つ以上の比較試験から得られたエビデンスに基づく具体的な臨床勧告として、歩行の改善のためにキューを利用する手法、移動の改善のための認知行動療法、平衡を改善するための運動、身体能力を向上させるための関節可動性と筋力の訓練の4つを検討した。これらの臨床指針は、日常臨床診療におけるパーキンソン病の現在の理学療法、およびこの分野の今後の研究のための基盤となることが期待される。

Movement Disorders Vol. 22, No. 4, 2007, pp. 451–460

Key Word

実践勧告, 理学療法, パーキンソン病, エビデンスに基づく医療, International Classification of Functioning, Disability, and Health(ICF), 日常生活動作

ほとんどのパーキンソン病(Parkinson's disease; PD)患者は疾患の進行の過程で、移動、姿勢保持、平衡保持、および歩行の困難を含む、日常動作の障害に直面している。このことはしばしば独立した生活の喪失、転倒(の恐怖)、外傷、および運動に対する引きこもりにつながり、結果として社会的隔離、および骨粗鬆症や心臓血管疾患のリスク上昇を招く^{1,2}。そのためコストは増大し³、生活の質は低下する⁴。これらの運動の欠如を薬剤または神経外科手術によって治療することは困難である^{5,6}。

理学療法[†]は多くの場合、薬物療法の次に処方される⁷。

[†]オランダでは理学療法士, Cesar 運動療法士, および Mensendieck 運動療法士が、運動療法を行うことができる。本研究で使用した「理学療法」という用語には Cesar および Mensendieck 運動療法も含まれる; 本研究で使用した「理学療法士」という用語には、Cesar および Mensendieck 運動療法士も含まれる。

しかし現時点では、科学的エビデンスによってグレード分けした臨床勧告を提示した、PDの理学療法に関するガイドラインは存在しない。こうした統一された臨床勧告がないことが、従来の研究では妨げとなった⁸⁻¹⁰。それゆえ我々は、ガイドライン作成の国際基準^{11,12}に従って、エビデンスに基づく臨床勧告を作成した。これらの勧告によって、PDの理学療法の均一性と有効性を高めることが我々の目的である。さらに、臨床勧告は紹介元の医師にPDの理学療法の可能性と限界についての洞察力を与え、ひいては患者のケアの質を高める。最後に、勧告はこの分野における今後の研究のための確かな基盤を提供する。

本稿では、エビデンスの広範な分析と主要勧告について述べる。理学療法の適応および治療選択肢に関する詳

TABLE 1. EBRO classification of study results and recommendations: classification of the study results according to the level of evidence

A1	Meta-analyses (systematic reviews), which include at least some, randomized clinical trials at quality level A2 that show consistent results between studies
A2	Randomized clinical trials of a good methodological quality (randomized double-blind controlled studies) with sufficient power and consistency
B	Randomized clinical trials of a moderate methodological quality or with insufficient power, or other nonrandomized, cohort or patient-control group study designs that involve intergroup comparisons
C	Patient series
D	Expert opinion

細な勧告については、オンラインで利用可能な包括的説明を参照されたい：<http://www.cebp.nl> または <http://www.kngf.nl>。

エビデンスに基づく文献レビュー

調査手法および選択基準

最初に、Medline、Cinahl、Embase、および Cochrane Library の電子データベースを用いて、ガイドライン、総説、臨床試験、および専門家の見解に関する、広範な文献調査を 2002 年 5 月に実施した。時間とともに洞察が深まる可能性があるため、専門家の見解は 1997 年 5 月以降に発表されたもののみを対象とした。無作為化比較試験 (RCT)、比較試験 (CCT)、および前実験的研究を同定するため、MeSH 見出し語およびフリーテキストの組み合わせとして、パーキンソン病、理学療法、理学療法のテクニック、運動動作のテクニック、運動、運動療法、物理療法、および訓練 を用いた。ベースライン時の評価および治療の評価を目的とした臨床評価尺度を同定するため、MeSH 見出し語およびフリーテキストの組み合わせとして、パーキンソン病、感度および特異度、運動試験、身体検査、アウトカム評価、および治療アウトカムを用いた。さらに相互参照および専門家が推奨した参考文献を評価した。PD の理学療法について扱った、英語、オランダ語、またはドイツ語で発表された出版物を選択した。試験は、十分なデータが報告されているもののみを選択した。

エビデンスレベル

選択した文献を、研究デザインの質を評価することによって詳細に吟味した。発表された研究でのエビデンス

TABLE 2. EBRO classification of study results and recommendations: classification of the recommendations according to the level of evidence

Level	
1	Supported by one systematic review at quality level A1 or at least two independent trials at quality level A2
2	Supported by at least two independent trials at quality level B
3	Supported by one trial at quality level A2 or B, or research at quality level C
4	Based on the expert opinion (e.g., of working group members)

が利用可能でなかった場合は、グループメンバー間のコンセンサスに基づいて勧告を作成した。エビデンスを EBRO 勧告に従ってグレード分けした (Table 1)。EBRO とは、Dutch Cochrane Center および Guidelines International Network (GIN) のメンバーである Dutch Institute for Healthcare Improvement (CBO, <http://www.cbo.nl>) によるイニシアチブである。コンセンサスの形成は、情報提供会議、デルファイ法、ウェブ上での議論、およびコンセンサス形成会議を通じて行った。最終的に、エビデンスのレベルに基づいて臨床勧告をグレード分けした (Table 2)。

同定された文献

文献調査によって、6 つの総説^{8-10,13-15} と、PD における理学療法の有効性に関する十分なデータが含まれる 23 の比較試験 (レベル B)¹⁶⁻³⁹ が同定された。これらの研究のうち 1 つは 2 報の論文で報告されていた^{29,30}。この他の 6 つの比較試験は、データが不十分であったため採用することができなかった⁴⁰⁻⁴⁵。

臨床勧告の抽出

広範な文献調査に基づき、国際基準^{11,12}に従って勧告を抽出した。経験豊富な理学療法士 9 名と神経科医 1 名からなる全国臨床勧告作成グループと、作成過程を監視する運営委員会を、2001 年 12 月に設置した。

臨床的専門知識と患者の価値観

運動障害の特定分野の専門知識を有する 16 名の専門家 (例えば、神経科医、一般開業医、理学療法士、および作業療法士) からなる、独立した国際レビュー委員会、臨床勧告の原稿を再検討した。最後に、オランダパー

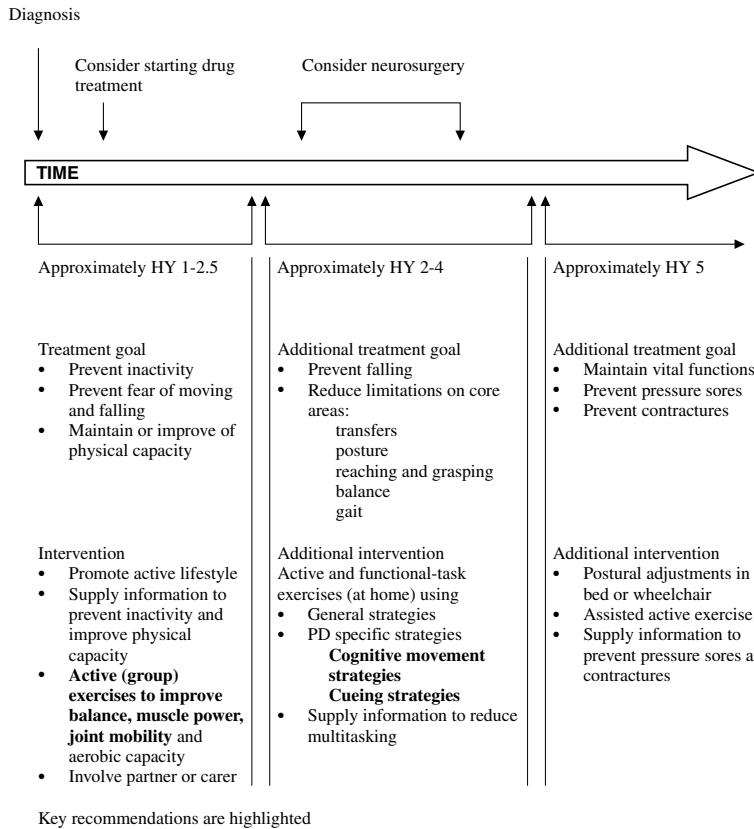


FIG. 1. Phases in the course of Parkinson's disease (PD): goals and possible interventions for physical therapy in Parkinson's disease

キンソン病協会の患者委員会が、臨床勧告の原稿を再検討した。最も重要な質問は、「あなたを担当する理学療法士がこの原稿を持っていたなら、あなたに最適の治療を行い、あなたがパーキンソン病のために経験している問題に最良の対応をすることが可能でしょうか？」というものであった。臨床勧告作成グループは、収集した勧告の短所と長所についてコンセンサスが得られるまで議論した。最後に、2003年10月に文献調査を最新化した。新たに見出されたエビデンスを EBRO 基準に従ってグレード分けし、コンセンサスを得了後、勧告に組み込んだ。

臨床勧告

コア領域

理学療法が疾患過程そのものに影響を及ぼす可能性は低いが、(代償性の)動作手法の利用について PD 患者に講習および訓練を行うことによって、日常機能を改善することは可能である。さらに、理学療法は、例えば筋力または持久力の低下(のリスク)などの 2 次的健康問題に影響を及ぼす可能性がある。

PD の理学療法における 6 つの特定コア領域が同定された(順不同):(1)移動(例えば、寝返りを打つ、またはイスから立ち上がる),(2)姿勢(頸部および腰背部の問題を含む),(3)手を伸ばして物をつかむ,(4)平衡保持および転倒(転倒の恐怖を含む),(5)歩行,(6)身体能力および(不)活動。

問診および身体検査

臨床勧告には問診および身体検査のためのクイック・リファレンス・カードが含まれる。理学療法士は問診の際に、International Classification of Functioning, Disability and Health(ICF)のすべてのレベルの健康上の問題を系統的に評価すべきである。問診および理学的評価の結果によって、治療のコア領域が決定される。最後に、理学療法士は患者の治療に対する期待、特にそれらが現実的なものかどうかを調べなければならない。問診および身体検査の結果に基づいて、理学療法士は患者が理学療法の適応となるかどうかを判断し、適応患者であれば治療計画を立てる。臨床勧告作成グループは疾患の進行過程における 3 つの相(早期,中期,後期)を同定した(Figure 1)。

TABLE 3. Identified level B studies (EBRO criteria) on the effectiveness of physical therapy in Parkinson's disease used for the key recommendations: RCT of PT versus no intervention

Reference, year of publication	No. ^a (E,C)	Design, Hoehn & Yahr	Experimental intervention	Duration	No. of sessions	Group effect
Bergen et al. (16), 2002	8 (4,4)	Parallel H&Y 2	Exercises to improve physical capacity	16 weeks (22 hr)	48	VO2-max Leg strength
Comella et al. (18), 1994	18	Cross-over H&Y 2 to 3	Exercises for ROM, gait, balance, dexterity, and physical capacity (proprioceptive neuromuscular facilitation); Additional: OT	4 weeks (12 hr)	12	UPDRS: total, ADL, motor
Gauthier et al. (21), 1987	64 (33,31)	Parallel H&Y 2 to 4	Exercises for ROM, dexterity, ADL, balance, posture, and gait (visual and auditory cues); Education; Additional: OT, dietician, SW, psychologist	5 weeks (20 hr)	10	ADL (BI)
Patti et al. (34), 1996	20 (12,8)	Parallel H&Y 2 to 3	Active and passive exercises for ROM, balance, gait (e.g. auditory cues), and antirigidity. Additional: OT for self-care; Speech therapy for swallowing	4 weeks		ADL (BI, FIM) Gait: speed, step length
Schenkman et al. (35), 1998	51 (27,24)	Parallel H&Y 2 to 3	Active exercises for (axial) ROM and coordinated movement incorporated in ADL	10 weeks (22.5 to 30 hr)	30	UPDRS: total Functional axial rotation Functional reach (balance)
Toole et al. (38), 2000	11 (6,5)	Parallel H&Y 1 to 4	Active exercises for strength of knee (fitness equipment) and ankle (resistive elastic bands), and balance (pro- and retropulsion tests, balance on foam)	10 (30 hr)	30	Leg strength Balance (sway)

^aDropouts included.

RCT, randomized controlled trial; PT, physical therapy; E, experimental group; C, control group; VO2-max, maximum oxygen consumption; ROM, range of motion; ADL, activities of daily life; OT, occupational therapy, SW, social work; H&Y, Hoehn & Yahr; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; BI, Barthel Index; FIM, Functional Independence Measure.

これらの相は Kamsma のモデルに基づく⁴⁶。各相は、特定の理学療法の目標および6つのコア領域に属する介入によって特徴付けられる。連続する相においては、前の相の目標および介入が引き続き有効な場合もある。

臨床的評価尺度

ベースライン時の評価および治療の評価を目的とする臨床的評価尺度(量的および定性的)を選択した。理学療法において最も適切な手段は、(活動の)限界レベルのICF領域と関連する^{47,48}。ICFレベル、実行可能性、および臨床検査特性(すなわち信頼性;妥当性;および反応性)に基づいて、評価手段を選択した。

すべての患者に使用することが推奨された評価手段は、(1)ベースライン時の評価および治療の評価を目的とする、患者が重視する活動障害の問診票(患者に特定の愁訴を同定するため)^{49,50}、(2)ベースライン時の評価を目的とする、転倒経験に関する系統立てた問診票⁵¹、(3)治療の評価を目的とする感知された全体的効果の3つである。これらの評価手段の選択は臨床動作作成

グループ内のコンセンサスに基づくものであったが、最良の評価法を決定するための体系的アプローチが実施されなかった場合には、他の手段も適切である可能性がある。

前の年に2回以上転倒したPD患者は、次の3ヵ月間に再び転倒する可能性が高い。この転倒は、骨折またはその他の外傷、および動くことに対する恐怖心(の増大)につながる可能性があり、その結果、活動度が低下し、新たな転倒がより発生しやすくなる。PD患者における転倒は、ほとんどがイスから立ち上がる時のような移動時、および歩行中(すくみ足)に発生する^{51,52}。したがって、介入が患者に特有の転倒環境に合わせたものになるように、転倒の環境を適切にスクリーニングすべきである。

反復的な臨床評価は常に、患者が比較可能な臨床状態にある時(例えば、常に服薬後の同じ時間、または on および off 時について標準化)に実施すべきである。患者別の治療目標および患者の動機付けに応じて、目標を達成した時点、または理学療法士が理学療法をそれ以上続ける価値がない(例えば、目標は達成不可能である、も

TABLE 4. Identified level B studies (EBRO criteria) on the effectiveness of physical therapy in Parkinson's disease used for the key recommendations: NRCT of PT versus no intervention

Reference, year of publication	No. (E,C)	Design, Hoehn & Yahr	Experimental intervention	Duration	No. of sessions	Group effect
Bridgewater and Sharpe (17), 1997	26 (13,13)	Parallel H&Y 1 to 3	Exercises for strength trunk muscles (respiration, posture) in different positions (prone, back, and on hands and knees)	12 weeks (14 hr)	24	Rotational strength trunk ADL (NUDS, HAP)
Formisano et al. (20), 1992	33 (16,17)	Parallel H&Y 2 to 3	Passive exercises for ROM, active exercises for posture, balance, coordination, gait, dexterity, and respiration	17 weeks (51 hr)	51	Gait: speed ADL (NUDS)
Nieuwboer et al. (31), 2001	33	Within-subject H&Y 2 to 3	Active home-based exercises strategies for transfers (cognitive movement strategies) and gait (visual and auditory cues)	6 weeks (9 hr)	18	ADL (PAS) Gait: step length

NRCT, nonrandomized controlled trial; PT, physical therapy; E, experimental group; C, control group; ROM, range of motion; ADL, activities of daily life; H&Y, Hoehn & Yahr; NUDS, Northwestern University Disability Scale; HAP, Human Activity Profile; PAS, Parkinson Activity Scale.

しくは患者は指導なしでも目標を達成できる)との結論を出した時点で、治療を終了すべきである。

理学療法に関する主要勧告

提示されたすべての臨床勧告のうち、(I)歩行を改善

するためのキューの利用、(II)移動を改善するための認知行動療法の適用、(III)平衡を改善するための特別な運動、(IV)身体能力を向上させるための関節可動性と筋力の訓練 の4つは、2つ以上の比較試験で得られたエビデンスに基づくものであったため(Table 3 ~ 5), レベ

TABLE 5. Identified level B studies (EBRO criteria) on the effectiveness of physical therapy in Parkinson's disease used for the key recommendations: RCT of PT versus placebo-controlled

Reference, year publication	No. ^a (E,C)	Design, Hoehn & Yahr	Experimental intervention	Control intervention	Duration	No. of sessions	Group effect
Hirsch et al. (24), 2003	15 (6,9)	Parallel E: H&Y 1.9±0.6 C: H&Y 1.8±0.3	Active exercises for ankle and knee strength (fitness equipment, resistive elastic bands), and balance (pro- and retropulsion tests, balance and weight-shifting on foam)	Exercises for balance (see E)	10 weeks (22.5 hr)	30	Balance Leg strength Instrumental ADL (e.g., housekeeping)
Hurwitz (25), 1989	30 (15,15)	Parallel H&Y 1 to 3	Exercises for ROM, mobility, and self-care	Weekly assessment, no exercise	32 weeks (16 hr)	32	Memory, eating, incontinence
Kamsma et al. (26), 1995	38 (25,13)	Parallel H&Y 2 to 4	Exercises (cognitive movement strategies) for gait and transfers (e.g. rising from a chair, bed mobility)	Exercises for physical capacity and ROM	1 year (8 + 2-9 hr)	1 st : 8 2 nd : 2-9	ADL, physical functioning, coping; UPDRS (bed, chair mobility)
Marchese et al. (27), 2000	20 (10,10)	Parallel H&Y 1.5 to 3	Exercises for (axial) ROM, posture, and gait (visual and auditory cues)	Equal, without cues	6 weeks (18 hr)	18	UPDRS: motor
Mohr et al. (29), 1996 Muller et al. (30), 1997	41(20,21)	Parallel H&Y 1.5 to 4	Group exercises (external cues and cognitive movement strategies) for gait, transfers, and relaxation	Group exercises for respiration; Disease specific information	10 weeks (30 hr)	20	UPDRS: motor (e.g., rising from chair) Gait: initiation, postural stability Dexterity
Stallibrass et al. (36), 2002	93 (32,31/30)	Parallel H&Y unknown	Alexander technique	Manual contact to the skin and personal attention (C1); none (C2)	12 weeks (16 hr)	24	ADL (SPDDS) (versus C2) Depression (BDI) (versus C2)
Thaut et al. (37), 1996	26 (15,11/11)	Parallel H&Y mean 2.5	Gait training with weekly increased rhythm (auditory cues)	Self-paced gait training (C1); none (C2)	3 weeks (10.5 hr)	21	Gait: speed; stride length (versus C2) Cadence (versus C1)

^aDropouts included.

RCT, randomized controlled trial; PT, physical therapy; E, experimental group; C, control group; ROM, range of motion; ADL, activities of daily life; OT, occupational therapy, SW, social work; H&Y, Hoehn & Yahr; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; BDI, Beck Depression Inventory; SPDDS, Self-assessment Parkinson's Disease Disability Scale.

ル 2 の勧告(Table 2)とみなされた。

I. キューを利用する方法

能動的な歩行訓練中に訓練した視覚または聴覚によるキューを利用することによって、PD 患者の歩行が改善すると推論することは妥当と思われる^{31,37}。キューとは、環境からの刺激または患者が作り出す刺激であり、(自動的および反復的な)動作を促進するために患者が意識的にまたは無意識に使用するものである。キューがどのようにして動きを改善するのかは、まだ正確には明らかにされていない。おそらくキューは、不適切に供給された基底核の内的リズムの補償、運動開始の準備の欠陥の修正、または(視覚的キューの場合は)小脳の視覚的運動神経路を活性化する最適なフローの産生が可能な外的リズムを提供する¹⁵。必ずしもすべての患者がキューの使用によって等しく効果を得られるわけではない。

リズムカルなキューと 1 回限りのキューには相違がある。リズムカルなキューは絶え間のない連続的刺激として与えられ、歩調をとるための制御機構の役割を果たすことができる。リズムカルなキューの頻度は、10メートル歩行試験によって測定した、患者にとって快適な歩行速度に基づいて決定する⁵³。1 回限りのキューは、平衡を保つため、および日常生活動作(ADL; 例えば硬直の後、歩き始める、またはイスから立ち上がる)を開始するための注目点として使用する。

キューは、(1)聴覚によるキュー^{21,27,30,31,37,54-56}、例えば、リズムカルな音楽を流すウォークマン、メトロノーム、またはカウティング(患者、パートナー、または介護者による)の使用、(2)視覚によるキュー^{27,30,31,55,57-60}、例えば床に引いた縞模様もしくは逆向きにした杖のグリップをまたぐ、または環境中の対象物(例えば時計)に注目する、(3)触覚によるキュー^{27,30}、例えば腰または脚を軽く叩く、(4)認知的キュー^{21,60}、例えば適切な歩幅の心的イメージを描く の 4 つのグループに分類される。

II. 認知行動療法

PD 患者に認知行動療法を適用することによって、移動能力が向上すると考えられる^{26,31}。この方法では、複雑な自動化された動作を、決まった順序で実行されなければならない一連の要素動作に変換する。すべての要素は比較的単純な動作成分からなる。したがって、動作の過程は活動を意識的に実行できるような方法で再編成され

る。内部制御の混乱の根本的問題(特に基底核が一連の動作を自動的にプログラムできないこと)は、このようにして回避される。実行する前に、心の中で動作の準備をしなければならない。新たに習得した一連の動作は自動化されないが、実行は引き続き意識的制御下にあり、開始のためのキューを用いることによって導かれる^{29,30}。

III. 平衡保持

平衡保持訓練(患者に視覚的および前庭のフィードバックを利用することを教える)を下肢筋力訓練と組み合わせたものが、PD 患者の平衡保持の改善に有効であり、平衡保持運動のみよりも有効であると考えられる^{24,38}。

IV. 身体能力

可動域の拡大を目的とした運動プログラムを、活動に関連した運動(例えば歩行または平衡保持)と組み合わせるによって、ADL 機能が改善すると考えられる^{18,20,27,32,33}。さらに、PD において、筋力訓練プログラムによって筋力が強化されると考えられる^{17,24,36}。

補足勧告

特定の勧告(コア領域に合わせた)およびより一般的な勧告を含む、レベル 3 およびレベル 4 の多様な勧告を示す。患者特異的な治療目標に応じて、最もよく注意すべき勧告が決まる。一般的勧告の例として次のものがある：パートナーまたは介護者に参加してもらうこと；on および off 時間を認識すること；機能的運動を優先的に選択すること；二重課題を避けること；および介入を継続、調整、または終了する必要があるかどうかを判断するため治療アウトカムを 4 週間ごとに評価すること。

形式

臨床勧告の原稿を、パーキンソン病の物理療法に関する正式なガイドラインの形にまとめた⁶¹。ガイドラインでは理学療法の適応について神経科医に説明し、PD の理学療法の可能性と限界について理学療法士に説明する。

このガイドラインは、簡略な臨床勧告(9 ページ)、エビデンスの詳細なレビュー(34 ページ、参考文献と補遺を除く)、ならびに問診、身体検査、ベースライン時の評価と治療の評価を目的とした手段、および疾患特異的な治療法について簡潔に述べた 4 つのクイック・リファ

レンス・カードからなる。さらに患者用の説明文書を提示する。原稿を5年以内に詳細に吟味し、必要に応じて最新化する。

正式承認

臨床勧告は正式に承認され、王立オランダ理学療法学会 Royal Dutch Society for Physical Therapy により公式ガイドラインとして発表された。臨床勧告の全文はオランダ語と英語で利用可能である(<http://www.kngf.nl> および <http://www.cebp.nl>)。Association of Physiotherapists in Parkinson's Disease Europe(APPDE, <http://appde.unn.ac.uk>) が臨床勧告を承認し、国際的な実施および評価を支援している。

実地試験

臨床勧告は、作成過程に関与していない70名の理学療法士によって4ヵ月間にわたり実地試験を受けた。この実地試験では、理学療法士が臨床勧告を十分に理解した後、PD患者の進行中の治療または新たに開始する治療に適用した。理学療法士は臨床勧告の総合的なわかりやすさ、日常臨床診療への適用可能性、推奨された評価手段の実行可能性、および勧告と日常臨床診療との不一致に関する質問票に回答した。同じく理学療法士は臨床勧告を改良するための補足コメントを提示することもできた。同時に、臨床勧告の原稿を実行可能性試験において評価した⁶²。臨床勧告作成グループは、集められた勧告の短所と長所について、コンセンサスに達するまで議論した。

最新エビデンスの更新

ガイドライン(2004年発表)作成のために、2003年10月までに発表された文献をレビューした。2006年6月までに発表されたすべての研究の文献調査を再度行った。ガイドラインの発表以降にいくつかの論文が発表されていた⁶³⁻⁸¹。これらの研究の分析から、我々のガイドラインで提示した勧告のエビデンスレベルは、これらの研究の結果によって変化しないことが実証されている。

結論および今後の方向性

エビデンスに基づく医療

理学療法がPDにおいて有効である可能性が示唆され

る⁸²。しかしエビデンスは決定的ではない。その理由として、研究に登録された患者の数が少なかったこと、多くの研究には方法論上の欠陥があったこと、および出版バイアスの可能性が挙げられる。3つの総説⁸⁻¹⁰は妥当な質を有したが、その他のものは中程度の質^{13,14}か、または質が悪かった¹⁵。さらに、異なる研究で評価された特定の理学療法による介入にはばらつきが大きかった。エビデンスに基づく実践ガイドラインはこれまで利用可能でなかったため、この知見は意外ではない。重要な段階は、PDの理学療法のガイドラインを作成した英国の経験豊富な理学療法士が担当した⁸³。このガイドラインはこの分野の広範囲にわたる概観を提示するが、ガイドライン作成の国際基準に従って系統的に作成されたものではなかった。例えば、紹介元の医師と患者は作成過程に関与しなかった。現在の臨床勧告は容認された国際基準^{11,12}に従って系統的に作成され、再現可能である。利用可能な最良の研究のエビデンスを、臨床的専門知識および患者の価値観と統合することによって、我々は、PDの理学療法のためのエビデンスに基づく医療を促進する臨床勧告を作成した。これらの勧告は、PDにおける現在の理学療法の実務、およびこの分野の今後の研究のための確かな基盤となる。今後の研究ではキューの使用および動作法についてさらに検討すべきであると、我々は提言する。例えば我々は、PD患者のどのサブグループにとって、キューおよび動作法が最も有効であるかを知る必要がある。さらに我々は、キューおよび動作法がどのようにしてPD患者のすくみ現象および転倒を防止するのかについて、解明を進める必要がある。もう1つの研究テーマは、物理療法による介入に関連する二重課題を実行することによって生じる安全上の問題(例えば転倒)である。例えば二重課題の実行は訓練可能であるのか、もし可能であるならどのようにしたらよいのか。疼痛および疲労感も一般的に臨床上懸念される課題である。これらの課題に対応する物理療法による介入に関するエビデンスは限られており、拡充すべきである。最後に、どのようにしたら物理療法ガイドラインを日常の臨床診療で効果的に実行できるかについて、評価する必要がある。パーキンソン病の患者はガイドラインを実行することによって利益を得られるのだろうか? 今後の研究では、科学的な価値を最適化するのに適した方法が必要である。検討すべき重要な方法論上の問題は、患者、介護者、理学療法士、および医師に特に関係のある適切なア

ウトカム評価尺度を使用することである。さらに、前向き介入研究には十分な数の参加者が含まれるべきであり、改善持続期間を明らかにするため、これらの患者を少なくとも 6 ヶ月間は追跡調査すべきである。

勧告の実践

我々は多角的な実行計画として、継続教育を提供され、PD についての特別な訓練を受けた経験豊富な理学療法士の地域ネットワークの構築 (ParkNet)、紹介元の医師とのコミュニケーションの改善、および紹介元の医師 (例えば神経科医または老人病専門医) への、PD に特定した電子患者記録、すなわちクイック・リファレンス照会カードの提供 を作成した。現在、これらの臨床勧告の実行について評価するため、大規模クラスター RCT (ParkNet 試験) がオランダにおいて実施されている⁸⁴。

謝 辞

我々は次の方々に感謝する: 本稿について詳細に吟味したコメントをくださった R.A.C. Roos, MD, PhD (オランダ LUMC 神経学教授); 臨床勧告を再検討して下さった患者委員会の各位; 実地試験に参加して下さった 70 名の理学療法士各位; 作成過程を監視して下さった運営委員会のメンバー各位: M. Heldoorn, PhD, A.L.V. Verhoeven (Royal Dutch Society for Physical Therapy, KNGF); E. de Jong, M. van Gennepe (Dutch Society for Physical Therapy in Geriatrics), Ms. J. van Sonsbeek, MS (Dutch Society for Mensendieck Exercise Therapy, NVOM), Ms. H. Verburg (Cesar Kinesiology Society, VBC), P. Hoogendoorn, MSc (Dutch Parkinson's Disease Association), オランダパーキンソン病協会 (Parkinson Patiënten Vereniging), 王立オランダ理学療法学会, オランダ Mensendieck, Cesar 運動療法学会 (VvOCM) から、臨床勧告作成のための資金提供を受けた。これらの関係者は、本レビューの作成または本レビューの出版投稿の決定には関与しなかった。

REFERENCES

- Bloem BR, van Vugt JP, Beckley DJ. Postural instability and falls in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2001;87:209–223.
- Garrett NA, Brasure M, Schmitz KH, Schultz MM, Huber MR. Physical inactivity: direct cost to a health plan. *Am J Prev Med* 2004;27:304–309.
- Pressley JC, Louis ED, Tang MX, et al. The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism. *Neurology* 2003;60:87–93.
- Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord* 2000;15:1112–1118.
- Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002;17(Suppl. 4):S1–S166.
- Bloem BR, Beckley DJ, van Dijk JG, Zwinderman AH, Remler MP, Roos RA. Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11:509–521.
- Keus SHJ, Bloem BR, Verbaan D, et al. Physiotherapy in Parkinson's disease: utilisation and patient satisfaction. *J Neurol* 2004; 251:680–687.
- Goede CJ, de, Keus SH, Kwakkel G, Wagenaar RC. The effects of physical therapy in Parkinson's disease: a research synthesis. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:509–515.
- Deane KH, Jones D, Playford ED, Ben Shlomo Y, Clarke CE. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *The Cochrane Library* (Issue 3). 2002. Oxford: update software. Accessed September 20, 2004.
- Deane KHO, Ellis-Hill C, Clarke CE, Playford ED, Ben-Shlomo Y. Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques (Cochrane review). *The Cochrane Library*, (Issue 2). 2002 Oxford.
- Hendriks HJM, Bekkering GE, van Eettekoven H, Brandsma JW, van der Wees PhJ, de Bie RA. Development and implementation of national practice guidelines: a prospect for continuous quality improvement in physiotherapy. Introduction to the method of guideline development. *Physiotherapy* 2000;86:535–547.
- The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. 2001. Available at: <http://www.agreecollaboration.org>. Accessed January 13, 2005.
- Deane KHO, Ellis-Hill C, Jones D, et al. Systematic review of paramedical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17:984–991.
- Nieuwboer A, De Weerd W, Nuyens G, Hantson L, Feys H. Review of the efficacy of physiotherapy in Parkinson's disease [Een literatuurstudie naar de effecten van fysiotherapie bij de ziekte van Parkinson]. *Ned Tijdschr Fysiother* 1994;5:122–128.
- Rubinstein TC, Giladi N, Hausdorff JM. The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:1148–1160.
- Bergen JL, Toole T, Elliott III RG, Wallace B, Robinson K, Maitland CG. Aerobic exercise intervention improves aerobic capacity and movement initiation in Parkinson's disease patients. *NeuroRehabilitation* 2002;17:161–168.
- Bridgewater KJ, Sharpe M. Trunk muscle training and early Parkinson's disease. *Physiother Th Pract* 1997;13:139–153.
- Comella CL, Stebbins GT, Brown-Toms N, Goetz CG. Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial. *Neurology* 1994;44(Pt 1):376–378.
- Dam M, Tonin P, Casson S, et al. Effects of conventional and sensory-enhanced physiotherapy on disability of Parkinson's disease patients. *Adv Neurol* 1996;69:551–555.
- Formisano R, Pratesi L, Modarelli FT, Bonifati V, Meco G. Rehabilitation and Parkinson's disease. *Scand J Rehabil Med* 1992; 24:157–160.
- Gauthier L, Dalziel S, Gauthier S. The benefits of group occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Am J Occup Ther* 1987;41:360–365.
- Gibberd FB, Page NG, Spencer KM, Kinneer E, Hawksworth JB. Controlled trial of physiotherapy and occupational therapy for Parkinson's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:1196.
- de Goede CJT, Kwakkel G. The efficacy of physical therapy group treatment in Parkinson's disease: a cross-over trial [De effecten van een fysiotherapie-groepsbehandeling voor Parkinson-patiënten: een cross-over trial] (in Dutch). *Ned Tijdschr Fysiother* 2004;114:78–82.
- Hirsch MA, Toole T, Maitland CG, Rider RA. The effects of balance training and high-intensity resistance training on persons

- with idiopathic Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84:1109–1117.
25. Hurwitz A. The benefit of a home exercise regimen for ambulatory Parkinson's disease patients. *J Neurosci Nurs* 1989;21:180–184.
 26. Kamsma YPT, Brouwer WH, Lakke JPWF. Training of compensatory strategies for impaired gross motor skills in patients with Parkinson's disease. *Physiother Th Pract* 1995;11:209–229.
 27. Marchese R, Diverio M, Zucchi F, Lentino C, Abbruzzese G. The role of sensory cues in the rehabilitation of parkinsonian patients: a comparison of two physical therapy protocols. *Mov Disord* 2000;15:879–883.
 28. Miyai I, Fujimoto Y, Ueda Y, et al. Treadmill training with body weight support: its effect on Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:849–852.
 29. Mohr B, Muller V, Mattes R, et al. Behavioral treatment of Parkinson's disease leads to improvement of motor skills and tremor reduction. *Behav Ther* 1996;27:235–255.
 30. Muller V, Mohr B, Rosin R, Pulvermuller F, Muller F, Birbaumer N. Short-term effects of behavioral treatment on movement initiation and postural control in Parkinson's disease: a controlled clinical study. *Mov Disord* 1997;12:306–314.
 31. Nieuwboer A, De Weert W, Dom R, Truyen M, Janssens L, Kamsma Y. The effect of a home physiotherapy program for persons with Parkinson's disease. *J Rehabil Med* 2001;33:266–272.
 32. Pacchetti C, Mancini F, Aglieri R, Fundaro C, Martignoni E, Nappi G. Active music therapy in Parkinson's disease: an integrative method for motor and emotional rehabilitation. *Psychosom Med* 2000;62:386–393.
 33. Palmer SS, Mortimer JA, Webster DD, Bistevins R, Dickinson GL. Exercise therapy for Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1986;67:741–745.
 34. Patti F, Reggio A, Nicoletti F, Sellaroli T, Deinite G, Nicoletti F. Effects of rehabilitation therapy on Parkinson's disability and functional independence. *J Neurol Rehabil* 1996;14:223–231.
 35. Schenkman M, Cutson TM, Kuchibhatla M, et al. Exercise to improve spinal flexibility and function for people with Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1207–1216.
 36. Stallibrass C, Sissons P, Chalmers C. Randomized controlled trial of the Alexander technique for idiopathic Parkinson's disease. *Clin Rehabil* 2002;16:695–708.
 37. Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR, Miller RA, Rathbun J, Brault JM. Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 1996;11:193–200.
 38. Toole T, Hirsch MA, Forkink A, Lehman DA, Maitland CG. The effects of a balance and strength training program on equilibrium in Parkinsonism: a preliminary study. *NeuroRehabilitation* 2000; 14:165–174.
 39. Yekutieli MP, Pinhasof A, Shahar G, Sroka H. A clinical trial of the re-education of movement in patients with Parkinson's disease. *Clin Rehabil* 1991;5:207–214.
 40. Cerri C, Arosio A, Biella AM, Premoselli S, Piccini L. Physical exercise therapy of Parkinson's. *Mov Disord* 1994;9(Suppl. 1):68.
 41. Chandler C, Plant R. A targeted physiotherapy service for people with Parkinson's disease from diagnosis to end stage: a pilot study. In: Percival R, Hobson P, editors. *Parkinson's Disease: Studies in Psychological and Social Care*. Leicester: BPS Books; 1999. p 256–269.
 42. Forkink A, Toole T, Hirsch MA, Lehman DA, Maitland CG. The effects of a balance and strengthening program on equilibrium in Parkinsonism. Working Paper Series: Pepper Institute on Ageing and Public Policy. Vol. PI-96-33, Tallahassee: Florida State University; 1996.
 43. Homann CN, Crevenna R, Kojnig H, et al. Can physiotherapy improve axial symptoms in parkinsonian patients? A pilot study with the computerized movement analysis battery Zebris. *Mov Disord* 1998;13(Suppl. 2):234.
 44. Koseoglu F, Inan L, Ozel S, et al. The effects of a pulmonary rehabilitation program on pulmonary function tests and exercise tolerance in patients with Parkinson's disease. *Funct Neurol* 1997; 12:319–325.
 45. Shiba Y, Obuchi S, Toshima H, Yamakita H. Comparison between visual and auditory stimulation in gait training of patients with idiopathic Parkinson's disease. World Congress of Physical Therapy Conference. 1999.
 46. Kamsma YPT. Rehabilitation in Parkinson's disease: a treatment model. In: *Functional reorganisation of basic motor actions in Parkinson's disease: problem analysis, development and evaluation of a compensatory strategy training*. Groningen: University of Groningen; 2002. p 107–112.
 47. Wade DT. Outcome measures for clinical rehabilitation trials: impairment, function, quality of life, or value? *Am J Phys Med Rehabil* 2003 Oct;82(Suppl.):S26–S31.
 48. WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health. Available at: <http://www3.who.int/icf/onlinebrowser/icf.cfm>. Accessed July 21 2005.
 49. Beurskens AJ, de Vet HC, Koke AJ. Responsiveness of functional status in low back pain: a comparison of different instruments. *Pain* 1996;65:71–76.
 50. Wright JG, Young NL. The patient-specific index: asking patients what they want. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:974–983.
 51. Stack E, Ashburn A. Fall events described by people with Parkinson's disease: implications for clinical interviewing and the research agenda. *Physiother Res Int* 1999;4:190–200.
 52. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwiderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001;248:950–958.
 53. Salbach NM, Mayo NE, Higgins J, Ahmed S, Finch LE, Richards CL. Responsiveness and predictability of gait speed and other Disability measures in acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82:1204–1212.
 54. McIntosh GC, Brown SH, Rice RR, Thaut MH. Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:22–26.
 55. Thaut MH, McIntosh GC. Music therapy in mobility training with the elderly: a review of current research. *Care Manag J* 1999;1: 71–74.
 56. Thaut MH, McIntosh KW, McIntosh GC, Hoemberg V. Auditory rhythmicity enhances movement and speech motor control in patients with Parkinson's disease. *Funct Neurol* 2001;16:163–172.
 57. Lewis GN, Byblow WD, Walt SE. Stride length regulation in Parkinson's disease: the use of extrinsic, visual cues. *Brain* 2000; 123(Pt 10):2077–2090.
 58. Dietz MA, Goetz CG, Stebbins GT. Evaluation of a modified inverted walking stick as a treatment for parkinsonian freezing episodes. *Mov Disord* 1990;5:243–247.
 59. Dunne JW, Hankey GJ, Edis RH. Parkinsonism: upturned walking stick as an aid to locomotion. *Arch Phys Med Rehabil* 1987;68: 380–381.
 60. Morris ME, Ianseck R, Matyas TA, Summers JJ. Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain* 1996;119(Pt 2):551–568.
 61. Keus SHJ, Hendriks HJM, Bloem BR, et al. Clinical practice guideline for physical therapy in patients with Parkinson's disease [KNGF-richtlijn Ziekte van Parkinson]. *Ned Tijdschr Fysiother* 2004;114(Suppl.):3.
 62. Keus SHJ, Bloem BR, van Hilten JJ, Ashburn A, Munneke M. Effectiveness of physiotherapy in Parkinson's disease: the feasibility of a randomised controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2006 (in press).
 63. Bricchetto G, Pelosin E, Marchese R, Abbruzzese G. Evaluation of physical therapy in parkinsonian patients with freezing of gait: a pilot study. *Clin Rehabil* 2006;20:31–35.
 64. Caglar AT, Gurses HN, Mutluay FK, Kiziltan G. Effects of home exercises on motor performance in patients with Parkinson's disease. *Clin Rehabil* 2005;19:870–877.
 65. Dibble LE, Nicholson DE, Shultz B, MacWilliams BA, Marcus RL, Moncur C. Sensory cueing effects on maximal speed gait initiation in persons with Parkinson's disease and healthy elders. *Gait Posture* 2004;19:215–225.
 66. Ellis T, de Goede CJ, Feldman RG, Wolters EC, Kwakkel G, Wagenaar RC. Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:626–632.
 67. Farley BG, Koshland GF. Training BIG to move faster: the application of the speed-amplitude relation as a rehabilitation strategy for people with Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2005;167:462–467.
 68. Frenkel-Toledo S, Giladi N, Peretz C, Herman T, Gruendlinger L,

- Hausdorff JM. Treadmill walking as an external pacemaker to improve gait rhythm and stability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:1109-1114.
69. Inzelberg R, Peleg N, Nisipeanu P, Magadle R, Carasso RL, Weiner P. Inspiratory muscle training and the perception of dyspnea in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 2005;32:213-217.
70. Jobges M, Heuschkel G, Pretzel C, Illhardt C, Renner C, Hummelshelm H. Repetitive training of compensatory steps: a therapeutic approach for postural instability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1682-1687.
71. Lehman DA, Toole T, Lofald D, Hirsch MA. Training with verbal instructional cues results in near-term improvement of gait in people with Parkinson disease. *J Neurol Phys Ther* 2005;29:2-8.
72. Lun V, Pullan N, Labelle N, Adams C, Suchowersky O. Comparison of the effects of a self-supervised home exercise program with a physiotherapist-supervised exercise program on the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:971-975.
73. Paterson C, Allen JA, Browning M, Barlow G, Ewings P. A pilot study of therapeutic massage for people with Parkinson's disease: the added value of user involvement. *Complement Ther Clin Pract* 2005;11:161-171.
74. Pellecchia MT, Grasso A, Biancardi LG, Squillante M, Bonavita V, Barone P. Physical therapy in Parkinson's disease: an open long-term rehabilitation trial. *J Neurol* 2004;251:595-598.
75. Pohl M, Rockstroh G, Ruckriem S, Mrass G, Mehrholz J. Immediate effects of speed-dependent treadmill training on gait parameters in early Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1760-1766.
76. Protas EJ, Mitchell K, Williams A, Qureshy H, Caroline K, Lai EC. Gait and step training to reduce falls in Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation* 2005;20:183-190.
77. Schalow G, Paasuke M, Ereline J, Gapeyeva H. Improvement in Parkinson's disease patients achieved by coordination dynamics therapy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2004;44:67-73.
78. Sidaway B, Anderson J, Danielson G, Martin L, Smith G. Effects of long-term gait training using visual cues in an individual with Parkinson disease. *Phys Ther* 2006;86:186-194.
79. Suteerawattananon M, Morris GS, Etnyre BR, Jankovic J, Protas EJ. Effects of visual and auditory cues on gait in individuals with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004;219:63-69.
80. Svircev A, Craig LH, Juncos JL. A pilot study examining the effects of neuromuscular therapy on patients with Parkinson's disease. *J Am Osteopath Assoc* 2005;105:26.
81. Tuite P, Anderson N, Konczak J. Constraint-induced movement therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:910-911.
82. Smidt N, de Vet HC, Bouter LM, Dekker J. Effectiveness of exercise therapy: a best-evidence summary of systematic reviews. *Aust J Physiother* 2005;51:71-85.
83. Plant R, Walton G, Ashburn A, Lovgreen B, Handford F, Kinnear E. Guidelines for Physiotherapy Practice in Parkinson's Disease. Newcastle, UK: University of Northumbria, Institute of Rehabilitation; 2001.
84. Keus SHJ, Bloem BR, Nijkrake M, et al. Improving the efficiency of physiotherapeutic care in Parkinson's disease: the PARKNET trial. *Gait Posture* 2005;21(Suppl. 1):S95.

Abstract

パーキンソン病における夢の分析

Phenomenology of Dreams in Parkinson's Disease

*Leora L. Borek, MD, Robert Kohn, MD, and Joseph H. Friedman, MD

*NeuroHealth Parkinson's Disease and Movement Disorders Center, Warwick, Rhode Island, USA

REM 睡眠行動障害 (rapid eye movement sleep behavior disorder; RBD) では、REM 睡眠時の筋緊張抑制が消失し攻撃的な内容の夢をみる事が知られており、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の約 3 分の 1 に起こる。我々は PD 患者の夢を調査し、RBD のある患者とない患者、RBD のある男性と女性、および PD の男性患者と女性患者をそれぞれ比較して、夢の内容の違いを検討した。運動障害クリニックを受診し特発性 PD と診断された患者の中から 120 例を登録し、睡眠障害に関する国際分類の改訂版 (2001 年) を用いて RBD を評価した。各患者の聞き取り調査の際に夢の内容を患者の言葉通りに記録し、夢のテーマ別

に分類した。フィッシャー検定を用いて、それぞれの夢をみた RBD 患者と非 RBD 患者、男性 RBD 患者と女性 RBD 患者、および男性 PD 患者と女性 PD 患者の割合を比較し、RBD の有無および性別と特定の夢との相関の有無を検討した。その結果、RBD 患者は非 RBD 患者と比較して、暴力的な夢をみた割合が高かった。RBD 患者の夢の内容に関して、性別による有意な差は認められなかった。しかし、男性 PD 患者全体では、女性 PD 患者と比較して、攻撃的な内容の夢が多かった。攻撃的な内容の夢は RBD 患者に特徴的であり、PD 患者の夢の内容には性差が存在する。

Movement Disorders Vol. 22, No. 2, 2007, pp. 198–202

Key Word パーキンソン病, REM 睡眠行動障害, 夢の内容

TABLE 3. Dream content in PD by sex

Dream content	Male n = 75		Female n = 45		P value
	n	%	n	%	
Chased by person	19	25.3	6	13.3	
Chased by animal	12	16.0	3	6.7	
Defense against attack by person	14	18.7	0	0.0	**
Defense against attack by animal	4	5.3	0	0.0	
Aggression by the dreamer	7	9.3	0	0.0	*
Adventure/sport	13	17.3	2	4.4	*
Falling	16	21.3	11	24.4	
Lost	11	14.7	12	26.7	
Bizarre	6	8.0	2	4.4	
Death	7	9.3	5	11.1	
Enclosed space	14	18.7	10	22.2	
Work-related	24	32.0	3	6.7	**
Family/daily activity	24	32.0	30	66.7	**
Past	21	28.0	15	33.3	
Vivid dreams	38	50.7	20	44.4	

PD, Parkinson's disease. ** $P < 0.01$ * $P < 0.05$

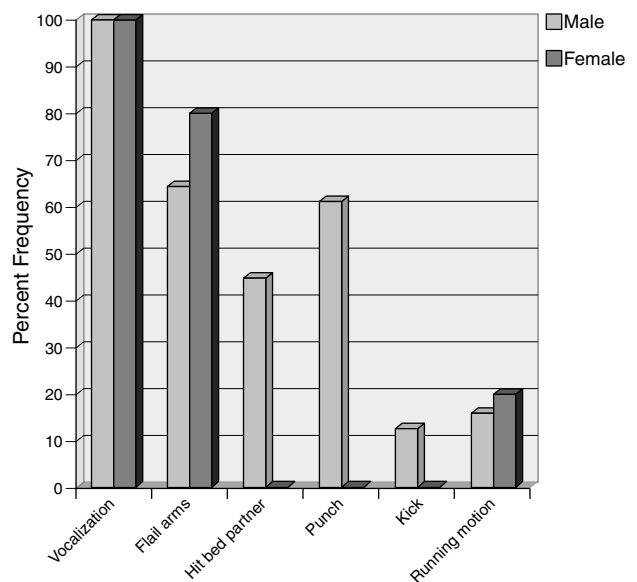


FIG. 1. Dream enactment behavior in rapid eye movement sleep behavior disorder.

Abstract

拡散強調 MRI でパーキンソン型多系統萎縮症と進行性核上性麻痺の鑑別が可能

Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Differentiates Parkinsonian Variant of Multiple-System Atrophy From Progressive Supranuclear Palsy

*Dominic C. Paviour, PhD, MRCP, John S. Thornton, PhD, Andrew J. Lees, MD, FRCP and H. Rolf Jäger, MD, FRCP

*Sara Koe PSP Research Centre, Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) と、パーキンソン型多系統萎縮症 (multiple-system atrophy; MSA-P) は、同様の臨床型を示すことがある。拡散強調磁気共鳴画像法 (magnetic resonance diffusion-weighted imaging; MR-DWI) は MSA-P とパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の鑑別診断法として感度が高いことが認められている。我々は、PSP 患者 20 例、MSA-P 患者 11 例、PD 患者 12 例、および健常対照被験者 7 例を対象とした研究において、局所的な見かけ上の拡散係数 (regional apparent diffusion coefficient; rADC) が PSP と MSA-P の鑑別に役立つかどうか、rADC は臨床的疾患重症度スコアと相関するかどうか、PSP および MSA-P における脳幹および小脳の体積と rADC との関連について検討した。すべての患者において統合パーキンソン病評価尺度 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPDRS)、Hoehn & Yahr 分類、Mini Mental

State Examination、および前頭葉機能検査を記録した。中小脳脚 (middle cerebellar peduncle; MCP)、尾側および吻側橋、中脳、上小脳脚交叉線維、視床、被殻、淡蒼球、尾状核、脳梁、前頭部および頭頂部白質、ならびに半卵円中心における局所 ADC を測定した。MSA-P 患者の MCP および吻側橋における rADC は、PSP 患者 ($p < 0.001$ および $p < 0.009$) および PD 患者 ($p < 0.001$ および $p = 0.002$) よりも有意に高かった。段階的ロジスティック回帰分析から、MCP の rADC を用いた MSA-P と PSP との鑑別診断の感度が 91%、特異度が 84% であることが明らかになった。MSA-P 患者および PSP 患者における脳幹の rADC の上昇は運動障害と関連した。MSA-P 患者の橋および MCP における rADC の上昇は、橋および小脳の体積が小さいことと関連した。rADC を用いて MSA-P と PSP の鑑別ができる。これらは臨床的相関関係を有し、脳幹および小脳の体積の減少と関連する。

Movement Disorders Vol. 22, No. 1, 2007, pp. 68–74

Key Word 拡散強調 MRI, PSP, MSA

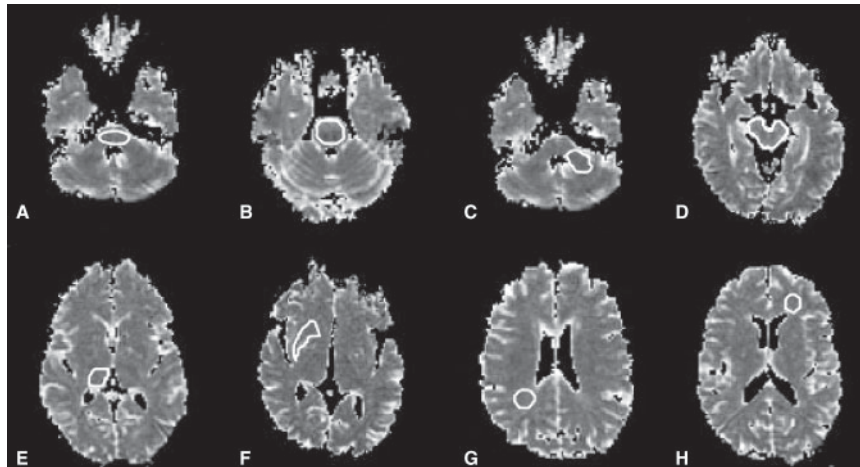


FIG. 1. ADC maps demonstrating regions of interest.

TABLE 2. Mean \pm SD $rADC$ ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$) values in PSP, MSA-P, PD, and healthy controls

	PSP	MSA-P	PD	Healthy controls	<i>P</i>
n	19	11	12	7	
LMCP	0.719 \pm 0.040	0.885 \pm 0.16	0.710 \pm 0.041	0.701 \pm 0.038	< 0.001 ^a
RMCP	0.710 \pm 0.030	0.878 \pm 0.15	0.714 \pm 0.037	0.705 \pm 0.023	< 0.001 ^b
Pons (caudal)	0.785 \pm 0.090	0.845 \pm 0.133	0.771 \pm 0.101	0.763 \pm 0.079	0.11
Pons (rostral)	0.745 \pm 0.110	0.872 \pm 0.149	0.708 \pm 0.061	0.780 \pm 0.074	0.003 ^c
Midbrain	0.918 \pm 0.083	0.907 \pm 0.062	0.867 \pm 0.053	0.909 \pm 0.066	0.26
SCP	0.835 \pm 0.083	0.793 \pm 0.046	0.791 \pm 0.034	0.771 \pm 0.033	0.06
L thalamus	0.813 \pm 0.074	0.766 \pm 0.022	0.775 \pm 0.028	0.767 \pm 0.023	0.09
R thalamus	0.823 \pm 0.074	0.801 \pm 0.028	0.786 \pm 0.037	0.790 \pm 0.031	0.35
L putamen	0.763 \pm 0.053	0.756 \pm 0.031	0.767 \pm 0.069	0.752 \pm 0.025	1.0
R putamen	0.780 \pm 0.070	0.769 \pm 0.041	0.759 \pm 0.042	0.760 \pm 0.051	0.9
L globus pallidus	0.782 \pm 0.078	0.757 \pm 0.029	0.767 \pm 0.051	0.771 \pm 0.061	0.4
R globus pallidus	0.795 \pm 0.083	0.773 \pm 0.055	0.767 \pm 0.045	0.748 \pm 0.071	0.2
L caudate	0.837 \pm 0.098	0.811 \pm 0.104	0.823 \pm 0.060	0.840 \pm 0.089	0.8
R caudate	0.866 \pm 0.098	0.852 \pm 0.095	0.840 \pm 0.072	0.870 \pm 0.077	0.8
L frontal white matter	0.814 \pm 0.051	0.799 \pm 0.062	0.777 \pm 0.036	0.792 \pm 0.010	0.2
R frontal white matter	0.822 \pm 0.049	0.799 \pm 0.050	0.778 \pm 0.051	0.802 \pm 0.020	0.1
L centrum semiovale	0.777 \pm 0.060	0.743 \pm 0.044	0.733 \pm 0.035	0.740 \pm 0.057	0.09
R centrum semiovale	0.763 \pm 0.063	0.734 \pm 0.049	0.723 \pm 0.033	0.730 \pm 0.045	0.07

^aMSA-P vs. PSP/PD, $P < 0.001$, vs. healthy controls, $P = 0.001$; ^bMSA-P vs. PSP/PD, $P < 0.001$, vs. healthy controls, $P = 0.002$; ^cMSA-P vs. PSP, $P = 0.009$, vs. PD, $P = 0.002$. Posthoc tests.

Abstract

Motor fluctuation を有するパーキンソン病患者における エンタカポンのプラセボ対照二重盲検用量設定試験

Placebo-Controlled, Double-Blind Dose-Finding Study of
Entacapone in Fluctuating Parkinsonian Patients

*Yoshikuni Mizuno, MD, Ichiro Kanazawa, MD, Sadako Kuno, MD, Nobuo Yanagisawa, MD, Mitsutoshi Yamamoto, MD,
Tomoyoshi Kondo, MD, and the Japanese Parkinson-Entacapone Study Group

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

我々は、wearing-off 現象による motor fluctuation を有する日本人のパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者を対象とする多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較を実施し、レボドパとドーパ脱炭酸酵素阻害薬 (dopa decarboxylase inhibitor; DCI) 併用療法に対する補助療法としてのエンタカポンの臨床的な有効性と安全性を検討した。無作為割り付けによって 341 例の患者に、8 週間にわたりエンタカポン 100 mg もしくは 200 mg またはプラセボを、レボドパ / DCI 合剤の服用時ごとに投与した。主要有効性評価項目は、患者日誌に基づいて測定した、起きている間の on 時間の変化とした。各群のベースラインでの平均 on 時間は約 8 時間であった。最終評価時における on 時間の平均変化量はエンタカポン 100 mg 群お

よび 200 mg 群がそれぞれ 1.4 時間、プラセボ群が 0.5 時間であった ($p < 0.05$)。エンタカポンの 2 種類の用量は等しく有効であった。有害事象が発生した患者はプラセボ群が 79 例 (69.9%)、100 mg 群が 82 例 (72.6%)、および 200 mg 群が 98 例 (86.0%) であった。エンタカポンによる最も一般的な有害事象はジスキネジアの増加であった。総合的な安全性プロファイルは両方のエンタカポン群において満足のいくものであった。結論として、エンタカポン 100 mg および 200 mg の両用量は、wearing-off 現象による症状変動がみられる PD 患者の on 時間を増加させる上で等しく有効であったが、安全性および忍容性のプロファイルは 100 mg 用量の方が好ましかった。

Movement Disorders Vol. 22, No. 1, 2007, pp. 75–80

Key Word エンタカポン, パーキンソン病, 治療, wearing-off 現象による fluctuation, COMT 阻害薬

TABLE 2. Comparison of on time between treatment groups

Groups	n	On time (h)			P*
		Baseline (mean \pm SD)	Final assessment (mean \pm SD)	Changes (mean \pm SEM)	
Placebo	95	8.2 \pm 2.0	8.7 \pm 2.6	0.5 \pm 0.2	
Entacapone 100 mg	98	8.1 \pm 2.1	9.4 \pm 2.7	1.4 \pm 0.3	0.0107
Entacapone 200 mg	88	8.3 \pm 2.2	9.7 \pm 2.8	1.4 \pm 0.2	0.0122

*Difference of the mean change values between entacapone and placebo groups based on ANOVA model.

TABLE 4. Most frequently reported adverse events ($\geq 5\%$ in either group)

	Number and % of patients					
	Placebo (n = 113)		Entacapone 100 mg (n = 113)		Entacapone 200 mg (n = 114)	
	n	%	n	%	n	%
Total ^a	79	69.9	82	72.6	98	86.0
Dyskinesia ^b	15	13.3	24	21.2	26	22.8
Aggravation of constipation	2	1.8	17	15.0	19	16.7
Urine discoloration	1	0.9	18	15.9	18	15.8
Rhinopharyngitis	10	8.8	6	5.3	12	10.5
Somnolence	3	2.7	8	7.1	7	6.1
Diarrhea	3	2.7	6	5.3	8	7.0
Nausea	5	4.4	7	6.2	6	5.3
Falls	2	1.8	4	3.5	7	6.1
Increased blood creatine phosphokinase	2	1.8	4	3.5	7	6.1
Worsened insomnia	2	1.8	5	4.4	6	5.3
Anemia	2	1.8	2	1.8	6	5.3

^aStatistical test: 100 mg vs. placebo, $P = 0.7688$; 200 mg v. placebo, $P = 0.0058$; 100 mg vs. 200 mg, $P = 0.0200$ (chi-square test with a continuity correction).

^bIncluded newly occurring dyskinesia and increased dyskinesia.

Abstract

ドーパミンを指標とした画像所見が正常なパーキンソン症候群患者の脳局所代謝

Regional Metabolic Changes in Parkinsonian Patients with Normal Dopaminergic Imaging

*Thomas Eckert, MD, Andrew Feigin, MD, Daniel E. Lewis, BS, Vijay Dhawan, PhD, Steven Frucht, MD, and David Eidelberg, MD

*Center for Neurosciences, Feinstein Institute for Medical Research, North Shore-Long Island Jewish Health System, Manhasset, New York, USA

神経保護薬の試験に登録されたパーキンソン症候群の患者の約 15% において、ドーパミンを指標とした画像は正常であることがわかっている。我々は ^{18}F -fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG PET) を用いて、この知見の代謝面からみた根拠を検討した。我々は確定診断のために ^{18}F -fluorodopa PET 画像検査を受けた、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の臨床徴候を有する 185 例の患者のスキャンを再検討した。この群のうち 27 例 (14.6%) の患者が定量的に正常なスキャン結果を示した。そのうち 8 例はさらに FDG PET スキャンも受けた。代謝の変化が古典的な PD と一致するかどうかを検討するため、個々の患者のスキャンのパターン分析を行った。これら 8 例の患者の FDG PET スキャンについて、コンピュー

タ解析による単一症例評価を行ったところ、古典的 PD または非定型パーキンソン症候群と一致する局所代謝変化のパターンは認められなかった。同様に、ネットワーク定量解析から、これらの患者における PD 関連パターンの発現は、年齢および罹病期間をマッチングさせた古典的 PD のコホートほどには増加していないことが明らかになった ($p < 0.0001$)。これらの患者の中で、画像検査の 3 年後の経過観察診察時に古典的 PD または非定型パーキンソン症候群の臨床徴候の発現がみられた患者はいなかった。これらの結果は、ドーパミンを指標とした画像所見が正常であるパーキンソン症候群の被験者には、古典的 PD または非定型パーキンソン症候群のエビデンスが認められないことを示唆する。

Movement Disorders Vol. 22, No. 2, 2007, pp. 167–173

Key Word パーキンソン病, 脳代謝, PET, SWEDD

	Diagnosis / Characteristics	Glucose metabolism changes
Subj 1	<ul style="list-style-type: none"> •Psychogenic movement disorder •Increased metabolism - frontal cortex very mild left substantia nigra and putamen 	
Subj 2	<ul style="list-style-type: none"> •Dopa-responsive dystonia •Mildly increased metabolism - left thalamus 	
Subj 3	<ul style="list-style-type: none"> •Psychogenic movement disorder •No metabolic changes 	
Subj 4	<ul style="list-style-type: none"> •Post-viral parkinsonism •Mildly increased metabolism - cerebellum and medial frontal cortex 	
Subj 5	<ul style="list-style-type: none"> •Lithium toxicity •Mildly increased metabolism - cerebellum, bilateral thalamus, and right globus pallidus 	
Subj 6	<ul style="list-style-type: none"> •Posterior fossa cyst •Mildly increased metabolism - left substantia nigra and bilateral thalamus 	
Subj 7	<ul style="list-style-type: none"> •Psychogenic movement disorder •No metabolic changes 	
Subj 8	<ul style="list-style-type: none"> •Dopa-responsive dystonia •Mildly increased metabolism - medial frontal cortex 	

FIG. 3. Single-case metabolic maps from 8 parkinsonian patients without evidence of abnormality on ^{18}F -fluorodopa positron emission tomographic imaging. Metabolic abnormalities in these subjects (subj) were identified by single-case SPM analysis (see text). The individual maps were compared with published templates for classical Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes.⁸ None of the subjects displayed metabolic features consistent with these disorders.

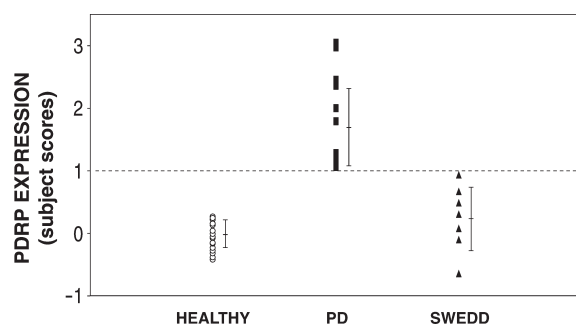


FIG. 4. Expression of the Parkinson's disease-related metabolic covariance pattern (PDRP) measured in 8 parkinsonian subjects with normal ^{18}F -fluorodopa (FDOPA) positron emission tomographic scans (SWEDD, or scans without evidence of dopaminergic deficit). Subject scores for these patients (filled triangles) were compared with analogous values from 15 age- and disease duration-matched patients with probable Parkinson's disease (PD; filled squares) and 15 age-matched healthy control subjects (open circles; see text). PDRP expression in SWEDD subjects differed significantly from PD ($P < 0.0001$) but not from healthy control subjects ($P = 0.2$). Error bars indicate standard deviation of the mean for each cohort. The dashed line discriminates the SWEDD subjects from the PD reference group.

Abstract

ドパミンアゴニストを投与したパーキンソン病患者における 心臓弁膜症： 読影者盲検単一施設心エコー図試験

Valvular Heart Disease in Parkinson's Disease Patients Treated with Dopamine Agonists:
A Reader-Blinded Monocenter Echocardiography Study

*Susann Junghanns, MD, Joerg T. Fuhrmann, MD, Gregor Simonis, MD, Christian Oelwein, MD, Rainer Koch, MD,
Ruth H. Strasser, MD, Heinz Reichmann, MD, PhD, and Alexander Storch, MD

*Department of Neurology, Technical University of Dresden, Dresden, Germany

線維化による心臓弁膜症 (fibrotic valvular heart disease; VHD) が、麦角系ドパミンアゴニスト (dopamine agonist; DA) に関連して報告されているが、臨床的関連性および非麦角系 DA のデータとの比較に関するデータは現在不十分である。我々は、DA によって誘発される VHD の頻度および臨床的関連性を検討するため、4 種類の DA (ペルゴリド、カベルゴリン、ロピニロール、プラミペキソール) がパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の心臓弁の形態および機能に及ぼす作用を評価した。麦角系または非麦角系 DA の投与を受けた患者 85 例、および年齢をマッチングさせた 38 例の対照患者について、経胸壁心エコー図検査による評価を行った。弁の病理学所見を、弁逆流に関する確立さ

れた基準および VHD スコアシステムを用いて評価した。両評点システムにより、麦角系 DA 投与患者においては非麦角系 DA 投与患者および対照患者と比較して、VHD の頻度が上昇していることが明らかになり、中等症の VHD 患者の割合が麦角系 DA 投与群では 22% を占めたのに対して、非麦角系 DA 投与群では 3%、対照群では 0% であった ($p = 0.001$)。心エコー所見と、投与期間 / 累積用量、年齢、または血管性リスクファクターとの間に相関はみられなかった。我々のデータは、麦角系 DA が非麦角系 DA および対照と比較して VHD の有病率の上昇と関連することを示唆する。標準心エコー図は、DA を投与した PD 患者において VHD を検出する方法として十分であると思われる。

Movement Disorders Vol. 22, No. 2, 2007, pp. 234–238

Key Word 心臓弁膜症, ドパミンアゴニスト, パーキンソン病, 麦角誘導体, 線維化

TABLE 2. Valvular regurgitation, VHD score, and right ventricular systolic pressure of patients treated with ergot DAs, non-ergot DAs, and controls

	Ergot DAs (n = 49)				Non-ergot DAs (n = 36)				P values (relative risk [95% CI] ^a)	
	Controls (n = 38)	Pergolide (n = 25)	Cabergoline (n = 24)	Total (n = 49)	Ropinirole (n = 13)	Pramipexole (n = 23)	Total (n = 36)	Ergot vs. non-ergot	Ergot vs. controls	Non-ergot vs. controls
AR, n (%)										
Grade 0	26 (68%)	12	10	22 (45%)	10	18	28 (78%)	0.003 ^c	0.004 (2.48 [1.28-4.80])	0.437 (0.70 [0.33-1.52])
Grade 1	12 (32%)	11	10	21 (43%)	3	5	8 (22%)			
Grade 2	0 (0%)	2	4	6 (12%)	0	0	0 (0%)			
MR, n (%)										
Grade 0	27 (71%)	3	8	11 (23%)	10	14	24 (67%)	<0.001 ^c	<0.001 (2.33 [1.43-3.78])	0.570 (1.15 [0.58-2.27])
Grade 1	11 (29%)	19	12	31 (63%)	3	8	11 (30%)			
Grade 2	0 (0%)	3	4	7 (14%)	0	1	1 (3%)			
VHD score 2, n (%)	0 (0%)	5 (20%)	6 (25%)	11 (22%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (3%)			
VHD score 3, n (%)	14 (37%)	11 (44%)	9 (37.5%)	20 (41%)	4 (31%)	5 (22%)	9 (25%)			
VHD score 2+3, n (%)	14 (37%)	16 (64%)	15 (63%)	31 (63%)	4 (31%)	6 (26%)	10 (28%)	0.002 ^b	0.018 ^b (1.72 [1.08-2.74])	0.462 ^b (0.75 [0.39-1.48])
VHD score 4, n (%)	24 (63%)	9 (36%)	9 (37.5%)	18 (37%)	9 (69%)	17 (74%)	26 (72%)			
RVSP (mmHg), mean \pm SD (range)	31.1 \pm 2.8 (30-43)	32.4 \pm 4.7 (30-45)	34.0 \pm 5.9 (30-52)	33.2 \pm 5.3 (30-52)	30.4 \pm 1.4 (30-35)	31.2 \pm 2.9 (30-41)	30.9 \pm 2.5 (30-41)	0.013 ^d	0.032 ^e	0.049 ^e

^aRelative risks and 95% CI for comparison of pathological scores (sum of AR/MR grades 1+2 or sum of VHD scores 2+3) versus normal scores (AR/MR grade 0 or VHD score 4).

^bFisher's exact test for comparison of the sum of VHD score 2+3 (pathological) versus score 4 (normal).

^cPearson's χ^2 test between ergot DA group, non-ergot DA group, and control group.

^dAnalysis of variance between ergot DA group, non-ergot DA group, and control group.

^eMann-Whitney *U* test.

AR, aortic regurgitation; DA, dopamine agonists; CI, confidence interval; MR, mitral regurgitation; RVSP, right ventricular systolic pressure; VHD, valvular heart disease.

Abstract

早期の非対称性パーキンソン病における 一側性課題と両側性課題： 動作緩慢への影響の違い

Unilateral versus Bilateral Tasks in Early Asymmetric Parkinson's Disease:
Differential Effects on Bradykinesia

*Asha Kishore, MD, DM, Alberto J. Espay, MD, Connie Marras, MD, PhD, Thamer Al-Khairalla, MD, Tamara Arenovich, MSc, Abena Asante, MSc, Janis Miyasaki, MD, and Anthony E. Lang, MD

*Division of Neurology, Department of Medicine, Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, Canada

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の患者は、両手を使って 2 種類の課題を同時に実行する能力が低下している。PD 患者の症状の重い側の腕と症状の軽い側の腕の動作緩慢スコアに対して、一側性および両側性の同一課題が異なる影響を与えるかどうかについては、これまで検討されたことがない。早期の非対称性 PD 患者 27 例について、統一パーキンソン病評価尺度パート III の運動サブスケール (Unified Parkinson's Disease Rating Part III, Motor subscale; mUPDRS) の動作緩慢の項目、ならびに運動の振幅、速度、およびリズムを評価する改訂版動作緩慢評価尺度 (Modified Bradykinesia Rating Scale; MBRS) を用いて、各腕について独立して盲検下でビデオテープに基づく評価を行った。重症側の mUPDRS および MBRS におけるフィ

ンガータッピングのスコア、MBRS におけるフィンガータッピングの振幅のスコア、および mUPDRS の片側のスコア (項目 23 ~ 25 の合計) が、両手課題の遂行中に有意に改善したことが明らかになった。それらの改善は、罹病期間が長いこと、mUPDRS の合計スコアが高いこと、および重症側の片側の動作緩慢スコアが高いことと関連した。同時に、両手課題遂行中に軽症側の MBRS の片側の動作緩慢スコア (項目 23 ~ 25 の合計) および mUPDRS の項目 25 (急速交互運動) が悪化した。結論として、同一両手課題は、早期の非対称性 PD において重症側の運動を促進するが、その代償として軽症側の運動が悪化する。この知見から、最も正確な検査を行うためには、片方ずつで動作緩慢の課題を遂行することが必要であることも強調される。

Movement Disorders Vol. 22, No. 3, 2007, pp. 328–333

Key Word パーキンソン病, 両手課題, 両半球の促通, 動作緩慢

TABLE 2. Scores of unilateral vs. bilateral task performance

Task	Side	Unilateral score (mean \pm SD)	Bilateral score (mean \pm SD)	Statistical significance (<i>P</i> =)
Item 23, MBRS				
Finger tap – Speed	Most	0.9 \pm 0.8	0.9 \pm 0.8	1.0
	Least	0.6 \pm 0.6	0.6 \pm 0.7	1.0
Finger tap – Amplitude	Most	1.2 \pm 0.8	0.9 \pm 0.6	0.01*
	Least	0.6 \pm 0.6	0.6 \pm 0.6	0.79
Finger tap – Rhythm	Most	0.6 \pm 0.6	0.4 \pm 0.5	0.22
	Least	0.2 \pm 0.4	0.3 \pm 0.4	1.00
Finger tap – Total score	Most	2.7 \pm 1.5	2.3 \pm 1.2	0.04*
	Least	1.3 \pm 1.0	1.5 \pm 1.1	0.46
Finger tap – mUPDRS, Item 23	Most	1.6 \pm 0.9	1.3 \pm 0.9	0.03*
	Least	0.8 \pm 0.6	0.8 \pm 0.6	1.0
Item 24, MBRS				
Hand movements – Speed	Most	0.8 \pm 0.5	0.9 \pm 0.5	1.0
	Least	0.6 \pm 0.6	0.7 \pm 0.5	0.62
Hand movements – Amplitude	Most	0.9 \pm 0.6	0.9 \pm 0.7	1.00
	Least	0.5 \pm 0.6	0.5 \pm 0.6	1.00
Hand movements – Rhythm	Most	0.3 \pm 0.4	0.3 \pm 0.5	1.00
	Least	0.2 \pm 0.4	0.2 \pm 0.4	1.00
Hand movements – Total score	Most	2.0 \pm 0.9	2.0 \pm 1.1	0.86
	Least	1.3 \pm 1.1	1.4 \pm 1.1	0.86
Hand movements – mUPDRS, Item 24	Most	1.1 \pm 0.5	1.0 \pm 0.5	0.61
	Least	0.7 \pm 0.5	0.8 \pm 0.6	0.77
Item 25, MBRS				
Rapid alternating movements – Speed	Most	1.1 \pm 0.7	0.9 \pm 0.7	0.22
	Least	0.4 \pm 0.5	0.6 \pm 0.5	0.17
Rapid alternating movements – Amplitude	Most	1.2 \pm 0.8	1.0 \pm 0.8	0.12
	Least	0.4 \pm 0.6	0.6 \pm 0.8	0.34
Rapid alternating movements – Rhythm	Most	0.5 \pm 0.5	0.6 \pm 0.7	1.00
	Least	0.2 \pm 0.5	0.3 \pm 0.5	0.75
Rapid alternating movements – Total score	Most	2.7 \pm 1.3	2.4 \pm 1.5	0.28
	Least	1.0 \pm 1.2	1.4 \pm 1.4	0.10
Rapid alternating movements – mUPDRS, Item 25	Most	1.4 \pm 0.7	1.2 \pm 0.8	0.34
	Least	0.5 \pm 0.7	0.9 \pm 0.7	0.03*
Item 26, MBRS				
Foot tap – Speed	Most	0.7 \pm 0.5	0.8 \pm 0.5	0.68
	Least	0.4 \pm 0.5	0.5 \pm 0.5	1.00
Foot tap – Amplitude	Most	0.7 \pm 0.7	0.7 \pm 0.6	1.00
	Least	0.5 \pm 0.6	0.5 \pm 0.6	1.00
Foot tap – Rhythm	Most	0.6 \pm 0.5	0.5 \pm 0.5	0.77
	Least	0.3 \pm 0.4	0.3 \pm 0.5	1.00
Foot tap – Total score	Most	2.0 \pm 1.3	2.0 \pm 1.2	0.89
	Least	1.2 \pm 1.2	1.3 \pm 1.2	0.75
Foot tap – mUPDRS Item 26	Most	1.0 \pm 0.6	1.0 \pm 0.5	1.00
	Least	0.6 \pm 0.7	0.6 \pm 0.6	1.00
Sum of Items 23-25, MBRS	Most	7.3 \pm 2.3	6.7 \pm 2.6	0.20
	Least	3.7 \pm 2.4	4.4 \pm 2.6	0.02*
Sum of Items 23-26, MBRS	Most	9.0 \pm 3.0	9.5 \pm 3.1	0.27
	Least	5.0 \pm 2.9	5.9 \pm 3.4	0.01*
Sum of Items 23-25, mUPDRS	Most	3.9 \pm 1.3	3.4 \pm 1.4	0.02*
	Least	2.2 \pm 1.5	2.4 \pm 1.6	0.13
Sum of Items 23 to 26, mUPDRS	Most	4.9 \pm 1.8	4.5 \pm 1.6	0.05*
	Least	2.8 \pm 1.8	3.1 \pm 2.0	0.19

Asterisks indicate statistical significance..

MBRS, Modified bradykinesia rating scale; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; mUPDRS, UPDRS Part III, Motor subscale.

Abstract

レストレスレッグス症候群に対するプラミペキソールの有効性： 6週間の多施設共同無作為化二重盲検試験(Effect-RLS試験)

Efficacy of Pramipexole in Restless Legs Syndrome:
A Six-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study (Effect-RLS Study)

*Wolfgang H. Oertel, MD, Karin Stiasny-Kolster, MD, Bettina Bergholdt, MD, Yngve Hallström, MD, Jaan Albo, MD, Lena Leissner, MD, Thomas Schindler, PhD, Juergen Koester, PhD, and Juergen Reess, MD, for The Pramipexole RLS Study Group

*Philipps-University Marburg, Marburg, Germany

レストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome; RLS) に対するプラミペキソールの有効性を、プラセボを対照として6週間にわたり評価した。全体で345例の患者を1:2の比でプラセボ群(115例)またはプラミペキソール群(230例)のいずれかに無作為割付した。患者による全般的印象(Patient Global Impression; PGI)の評価に従って、個々の患者に合わせて開始用量を0.125 mg/日とし、最高用量は0.75 mg/日として用量を調節した。主要エンドポイントは次の2つの評価項目とした。すなわち国際RLS研究グループ評価尺度(International RLS Study Group Rating Scale; IRLS)による6週間後までの症状の変化量、および6週間後の臨床的全般改善度(Clinical Global Impressions-Improvement; CGI-I)による評価が「大きく改善/非常に大きく改善」した患者(CGI-Iにおける

奏効例)の割合とした。PGIおよびIRLSにおける奏効例の割合を副次的エンドポイントとした。患者の人口統計学的特性およびベースライン特性は投与群間で同等であった。ベースライン時の平均IRLSスコアはプラセボ群が24.9、プラミペキソール群が24.7であり、重症患者であることを示していた。6週間後のIRLSスコア低下量の調整平均(±SE)は、プラセボ群(用量中央値0.47 mg/日)が5.7(±0.9)、およびプラミペキソール群(用量中央値0.35 mg/日)が12.3(±0.6)であった($p < 0.0001$)。CGI-Iにおける奏効例の割合はプラセボ群が32.5%、プラミペキソール群が62.9%であった($p < 0.0001$)。すべての副次的エンドポイントに関して、プラミペキソール群が優れた結果を示した。また、全試験期間を通して、プラミペキソールの忍容性は良好であった。

Movement Disorders Vol. 22, No. 2, 2007, pp. 213–219

Key Word プラミペキソール, レストレスレッグス症候群, 臨床試験, ドパミンアゴニスト

TABLE 1. Demographic and baseline characteristics:
ITT population

	Placebo	Pramipexole
No. of patients (%)	114 (100.0)	224 (100.0)
Race, n (%): Caucasian	113 (99.1)	221 (98.7)
Asian	1 (0.9)	3 (1.3)
Sex, n (%): Male	36 (31.6)	80 (35.7)
Female	78 (68.4)	144 (64.3)
Age, yrs: mean (±SD)	55.8 (10.9)	55.4 (11.6)
RLS treatment status, n (%): Pretreated	36 (31.6)	68 (30.4)
De novo	78 (68.4)	156 (69.6)
Time since clinical diagnosis of RLS, yrs: mean (±SD)	5.63 (9.06)	4.95 (9.21)
IRLS score(maximum 40): mean (±SD)	24.9 (5.4)	24.7 (5.2)
CGI severity at baseline, n (%)		
Not at all ill	5 (4.4)	3 (1.3)
Borderline ill	4 (3.5)	12 (5.4)
Mildly ill	16 (14.0)	29 (12.9)
Moderately ill	33 (28.9)	65 (29.0)
Markedly ill	42 (36.8)	75 (33.5)
Severely ill	11 (9.6)	35 (15.6)
Most extremely ill	3 (2.6)	5 (2.2)

ITT, intent-to-treat; SD, standard deviation; RLS, restless legs syndrome; IRLS, International RLS Study Group Rating Scale; CGI, Clinical Global Impressions scale.

TABLE 2. IRLS score at baseline and after 6 weeks of treatment: ITT population

	Placebo	Pramipexole
No. of patients (%)	114	224
Baseline, mean (±SD)	24.9 (5.4)	24.7 (5.2)
Week 6, mean (±SD)	18.8 (10.0)	12.3 (9.3)
Change from baseline		
Mean ^a (±SE)	-5.7 (0.9)	-12.3 (0.6)
Difference from placebo		
Mean ^a (±SE)	-	-6.6 (1.1)
95% CI	-	[-8.6, -4.5]
P value	-	< 0.0001

^aAdjusted, ANCOVA with factors treatment and pooled center and covariates baseline and age.

IRLS, International RLS Study Group Rating Scale; ITT, intent-to-treat; SD, standard deviation; SE, standard error; CI, confidence interval; ANCOVA, analysis of covariance.

Abstract

磁気共鳴分光法による

パーキンソン病における前補足運動野ニューロン機能障害の検討

Magnetic Resonance Spectroscopic Evidence for Presupplementary Motor Area Neuronal Dysfunction in Parkinson's Disease

*Richard M. Camicioli, MD, Christopher C. Hanstock, PhD, Thomas P. Bouchard, BSc, Myrlene Gee, PhD, Nancy J. Fisher, PhD, and W. R. Wayne Martin, MD

*Department of Medicine (Neurology), University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) では、前部帯状回 (anterior cingulate gyrus; AC) および前補足運動野 (presupplementary motor area; pre-SMA) において病的変化が認められる。我々は、PD 患者の AC、pre-SMA、または後部帯状回 (posterior cingulate; PC) において、磁気共鳴分光法 (magnetic resonance spectroscopy; MRS) による N-アセチルアスパラギン酸/クレアチン (NAA/Cr) に変化がみられるかどうかを検討した。65 歳以上の合併症および認知症のない PD 患者 44 例 (男性 27 例, 女性 17 例), および対照 38 例 (男性 18 例, 女性 20 例) について、統一パーキンソン病評価尺度 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPDRS), Mini Mental State Examination, 前頭葉機能検査, および高齢者うつ病評価尺度を用いた検査を行った。MRS は 1.5 T で実施した。ボクセル (8 cc; PRESS; TE = 80; TR = 1,600 ms) を正中矢状面に配置した。SPM2 を用いてボクセル内の灰白質お

よび白質の体積を測定した。LC モデルを用いてスペクトラムを分析し、NAA/Cr および Cho (コリン)/Cr を求めた。人口統計学的特性および認知機能の評価尺度に関して群間差は認められなかった。PD 患者の運動に関する UPDRS は 17.7 ± 8.8 であった。Pre-SMA における NAA/Cr は PD 患者の方が低く (PD: 1.39 ± 0.17 ; 対照: 1.47 ± 0.16 ; $p = 0.045$), 年齢と負の相関を示したが ($r = 0.39$; $p = 0.01$), UPDRS, 罹病期間, またはドパミンに換算した代用薬物量とは関連しなかった。AC および PC における NAA/Cr, およびすべての領域における Cho/Cr に関しては、差が認められなかった ($p > 0.05$)。結論として、PD 患者においては pre-SMA の NAA/Cr が選択的に低下しており、これはニューロンの機能障害と一致した。これが PD における疾患のバイオマーカーになるかどうか、さらに検討すべきである。

Movement Disorders Vol. 22, No. 3, 2007, pp. 382–386

Key Word パーキンソン病, 磁気共鳴分光法, 運動徴候, 統一パーキンソン病評価尺度, Hoehn & Yahr 重症度分類

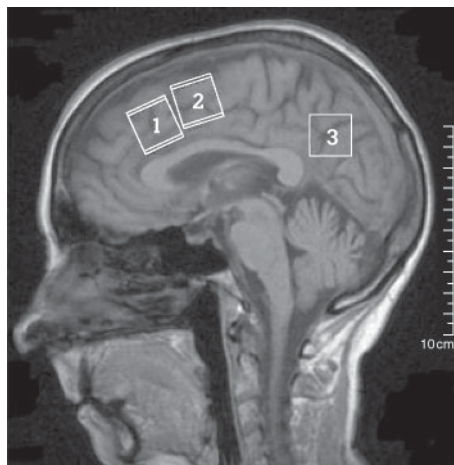


FIG. 1. Parasagittal view of voxel placements for spectroscopy. 1, anterior cingulate gyrus; 2, pre-SMA; 3, posterior cingulate.

TABLE 2. Magnetic resonance spectroscopy measures

Variable	Control	PD	P
AC NAA/Cr	1.38 ± 0.18	1.38 ± 0.18	0.97
AC Cho/Cr	0.78 ± 0.13	0.77 ± 0.13	0.74
PC NAA/Cr	1.43 ± 0.17	1.43 ± 0.16	0.94
PC Cho/Cr	0.55 ± 0.10	0.52 ± 0.11	0.32
Pre-SMA NAA/Cr	1.47 ± 0.16	1.39 ± 0.17	0.045
Pre-SMA Cho/Cr	0.66 ± 0.17	0.67 ± 0.13	0.73

Abstract

PARK2 の偽優性遺伝を示す家族における パーキンソン症候群と本態性振戦： FP-CIT SPECT 試験

Parkinsonism and Essential Tremor in a Family with Pseudo-dominant Inheritance of *PARK2*:
An FP-CIT SPECT Study

*Maria Teresa Pellicchia, MD, PhD, Andrea Varrone, MD, PhD, Grazia Annesi, PhD, Marianna Amboni, MD, Giulio Cicarelli, MD, Valeria Sansone, MD, Ferdinanda Annesi, PhD, Francesca Emanuela Rocca, PhD, Carmine Vitale, MD, Sabina Pappatà, MD, Aldo Quattrone, MD, and Paolo Barone, MD, PhD

*Department of Neurological Sciences, University Federico II, Napoli, Italy

PARK2 の偽優性遺伝形式を示し、本態性振戦 (essential tremor; ET), パーキンソン症候群または両方の症状が、家族内の 5 名に発現した事例を報告する。ホモ接合体を有する 2 例では、数年間、姿勢時振戦および運動時振戦を呈した後パーキンソン症候群が発現した。1 例のホモ接合体および 2 例のヘテロ接合体の遺伝子変異キャリアでは、ET に類似した姿勢時振戦および運動時

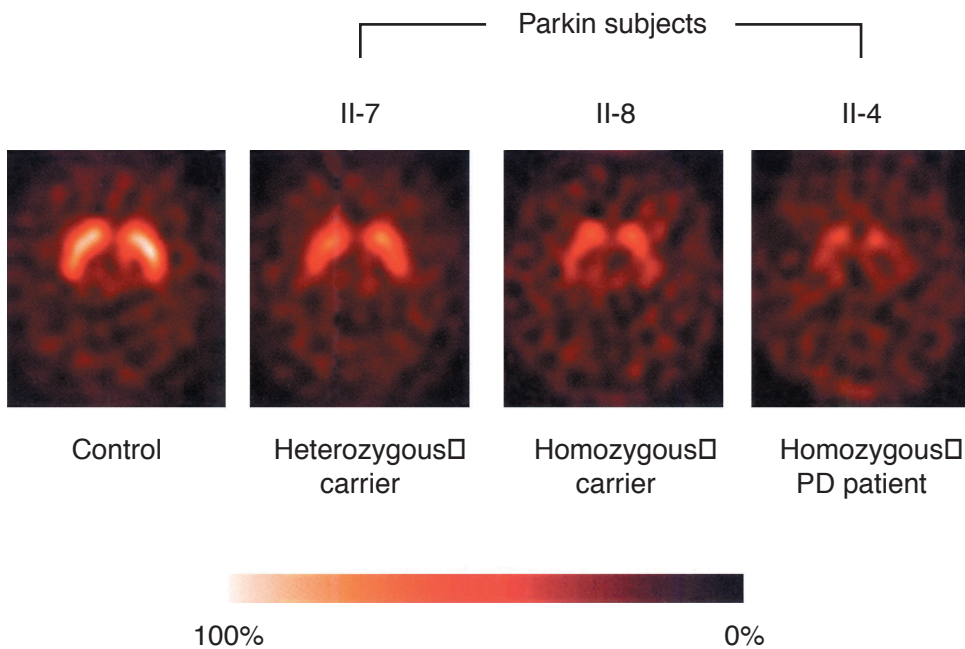
振戦が唯一の徴候であった。線条体ドパミントランスポーター密度は、表現型および変異アレルの数に依存して低下した。ホモ接合体 3 例およびヘテロ接合体 1 例における、SPECT を用いた 2 年間の経過観察からは、黒質線条体の機能低下は進行していないことが示唆された。

Movement Disorders Vol. 22, No. 4, 2007. pp. 559–563

Key Word パーキン, パーキンソン症候群, 本態性振戦, FP-CIT SPECT

TABLE 1. Baseline and follow-up [123 I]FP-CIT SPECT outcome measures in the parkin kindred.

	Baseline study			Follow-up study			Phenotype
	Caudate V_3''	Putamen V_3''	Putamen-to-caudate ratio	Caudate V_3''	Putamen V_3''	Putamen-to-caudate ratio	
Homozygous parkin carriers							
II-4, F (64 yr)	1.08	0.72	0.67	1.45	0.64	0.44	ET+ Park
III-1, M (36 yr)	1.38	0.69	0.50	1.54	0.72	0.47	ET+ Park
III-3, F (29 yr)	2.02	0.92	0.46	1.75	0.85	0.48	ET
II-8, M (58 yr)	2.02	1.22	0.60	NP	NP	NP	normal
Heterozygous parkin carriers							
II-3, M (64 yr)	2.30	1.83	0.80	2.41	1.95	0.81	ET
II-7, M (62 yr)	2.46	1.94	0.79	NP	NP	NP	ET
Mean \pm SD	1.85 \pm 0.60	1.22 \pm 0.61	0.64 \pm 0.16	1.79 \pm 0.43	1.04 \pm 0.61	0.55 \pm 0.17	
Controls (mean \pm SD)	3.00 \pm 0.23	2.61 \pm 0.29	0.87 \pm 0.04				

**FIG. 2.** Transaxial slices of [123 I]FP-CIT single photon emission computed tomography scans in 1 control (man, 64 years old) and 3 members of the family. Images were scaled to the same maximum to highlight the relative decrease of striatal tracer uptake compared with the control. The parkin subjects had striatal dopamine transporter density values (V_3'') in the following order: heterozygous carriers > homozygous carriers > homozygous Parkinson's disease patients.

Abstract

MRI 画像上の被殻辺縁後外側部の線状化の評価による パーキンソン型多系統萎縮症の診断

Evaluating Posterolateral Linearization of the Putaminal Margin with
Magnetic Resonance Imaging to Diagnose the Parkinson Variant of Multiple System Atrophy

*Shoichi Ito, MD, Wakako Shirai, MD, and Takamichi Hattori, MD

*Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chuo-ku, Chiba, Japan

本研究の目的は、パーキンソン型多系統萎縮症(MSA-P)患者における被殻の萎縮を評価するための簡単な方法を開発することである。我々はMSA-P患者9例、小脳型の多系統萎縮症(MSA-C)患者24例、パーキンソン病(Parkinson's disease; PD)患者38例、および健常対照被験者27例について、MRIを用いて研究を行った。被殻辺縁後外側部の線状化の程度を半定量的スコアで表し、頭蓋内面積あたりの被殻面積を調整被殻面積として算出した。線状化スコアと調整被殻面積の間には逆相関が認められ($r = -0.43$, $p < 0.001$), 被殻の線状化の認められない群の調整被殻面

積の平均値(0.0148 ± 0.0022)は、線状化が認められた群(0.0124 ± 0.0029)よりも大きかった($p < 0.005$)。さらに、MSA-P患者における被殻の線状化率(88.8%)は、MSA-C患者(8.3%), PD患者(7.9%), および健常被験者(7.4%)よりも有意に高かった($p < 0.005$)。被殻の線状化はMSA-Pを鑑別する指標としての感度(0.89)および特異度(0.91)が高かった。本研究の結果は、被殻後外側部の線状化の評価が、被殻の萎縮の評価、ならびにMSA-PとMSA-C, PD, および健常被験者の鑑別に役立つことを示唆する。

Movement Disorders Vol. 22, No. 4, 2007. pp. 578–581

Key Word 被殻萎縮, 線状化, 多系統萎縮症

TABLE 1. Putaminal linearization in MSA-P, MSA-C, PD, and healthy subjects

	MSA-P (n = 9)	MSA-C (n = 24)	PD (n = 38)	HS (n = 27)
Sex (M/F)	4/5	13/11	10/28	12/15
Age (yr)	63.0 ± 8.3	65.8 ± 6.7	66.1 ± 7.8	60.2 ± 10.7
Disease duration (yr)	3.3 ± 2.4	3.5 ± 2.3	7.9 ± 17.3	–
Positive linearization, n (%)	8 (88.8)*	2 (8.3)	3 (7.9)	2 (7.4)
Score = 0	0 (0)	6 (25.0)	10 (26.3)	12 (44.4)
Score = 0.5	0 (0)	5 (20.8)	9 (23.7)	7 (25.9)
Score = 1.0	1 (11.1)	11 (45.8)	16 (42.1)	6 (22.2)
Score = 1.5	1 (11.1)	1 (4.2)	3 (7.9)	2 (7.4)
Score = 2.0	7 (77.8)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)
Adjusted putaminal area	0.0106** ± 0.0027	0.0146 ± 0.0024	0.0147 ± 0.0017	0.0158 ± 0.0023

*Significantly higher than MSA-C, PD, and HS ($P < 0.005$).

**Significantly smaller than MSA-C, PD, and HS ($P < 0.001$).

MSA-P, Parkinson variant of multiple system atrophy; MSA-C, cerebellar variant of multiple system atrophy; PD, Parkinson's disease; HS, healthy subjects.

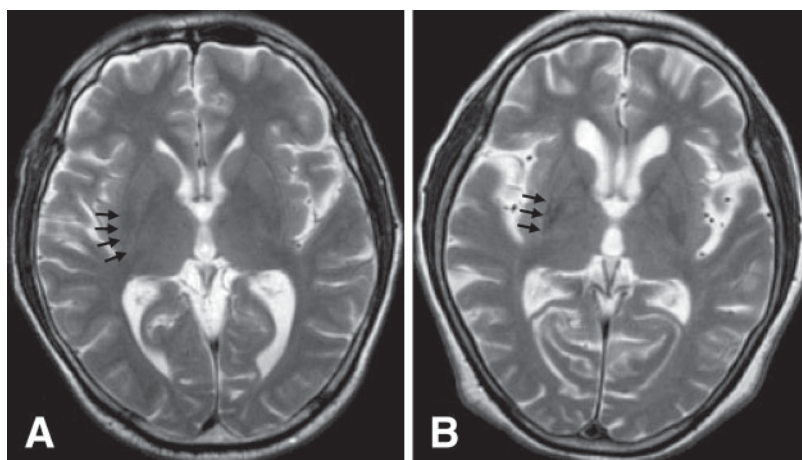


FIG. 1. T2-weighted axial images of two subjects. The posterolateral margin of the bilateral putamen (black arrows) is convex and not linearized (score = 0) in a healthy subject (A), whereas the right putamen is linearized (score = 2) in a patient with the Parkinson variant of multiple system atrophy (B).

Abstract

皮質基底核変性症における非対称性の他人の手徴候

Asymmetrical Alien Hands in Corticobasal Degeneration

*David B. FitzGerald, MD, Valeria Drago, MD, Yong Jeong, MD, Yu-Ling Chang, MS, Keith D. White, PhD, and Kenneth M. Heilman, MD

*Department of Neurology, University of Florida, Gainesville, Florida, USA

他人の手徴候にはいくつかの型が存在するが、大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD) における他人の手徴候については十分に理解されていない。我々は 2 種類の他人の手徴候を示した CBD 患者について研究を行った。右手は、levitation (空中停止)

を伴う接触回避反応を示した。左手は、試験官の手に絶え間なく接触しようとした (“*tactile mitgehen*”)。Mitgehen は多くの場合、前頭葉の機能障害と関連するが、接触回避反応と levitation は頭頂葉の機能障害と関連することが多い。

Movement Disorders Vol. 22, No. 4, 2007. pp. 581–584

Key Word 他人の手徴候, 皮質基底核変性症, *mitgehen*

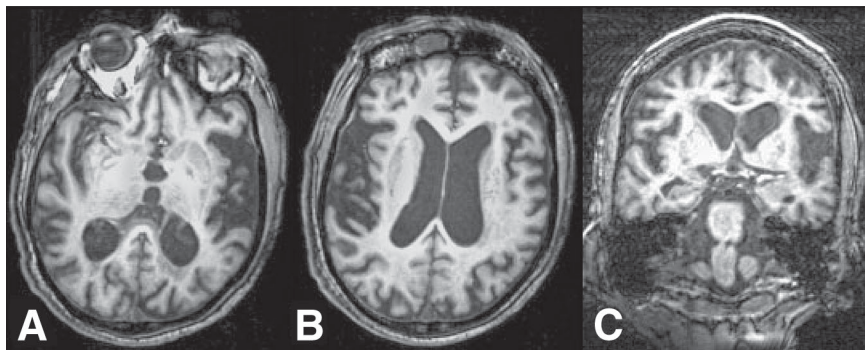


FIG. 1. Images A and B are T1-weighted axial images, with Image B superior to Image A. Image C is a T1-weighted coronal image. Extensive atrophy is seen in right and left temporal and parietal lobes, with atrophy greater on the left side. Images are taken 6 months after video clip.



ドパミン作動性パーキンソン病治療剤



ビ・シフロール[®]錠 0.125mg
0.5mg

BI・Sifrol[®] Tablets 0.125mg・0.5mg (塩酸プラミペキソール水和物製剤)

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品^{注)}
注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

薬価基準収載

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

製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

〒101-0064 東京都千代田区猿楽町2丁目8番8号

資料請求先: メディカルアフェアーズ部 DIセンターグループ

〒101-0064 東京都千代田区猿楽町2丁目8番8号 住友不動産猿楽町ビル

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

 **Boehringer
Ingelheim**



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社