



# Movement Disorders

## INCLUDED IN THIS ISSUE

### Full Articles

家族性パーキンソン病患者の心筋における  
<sup>123</sup>I-MIBG の取り込み

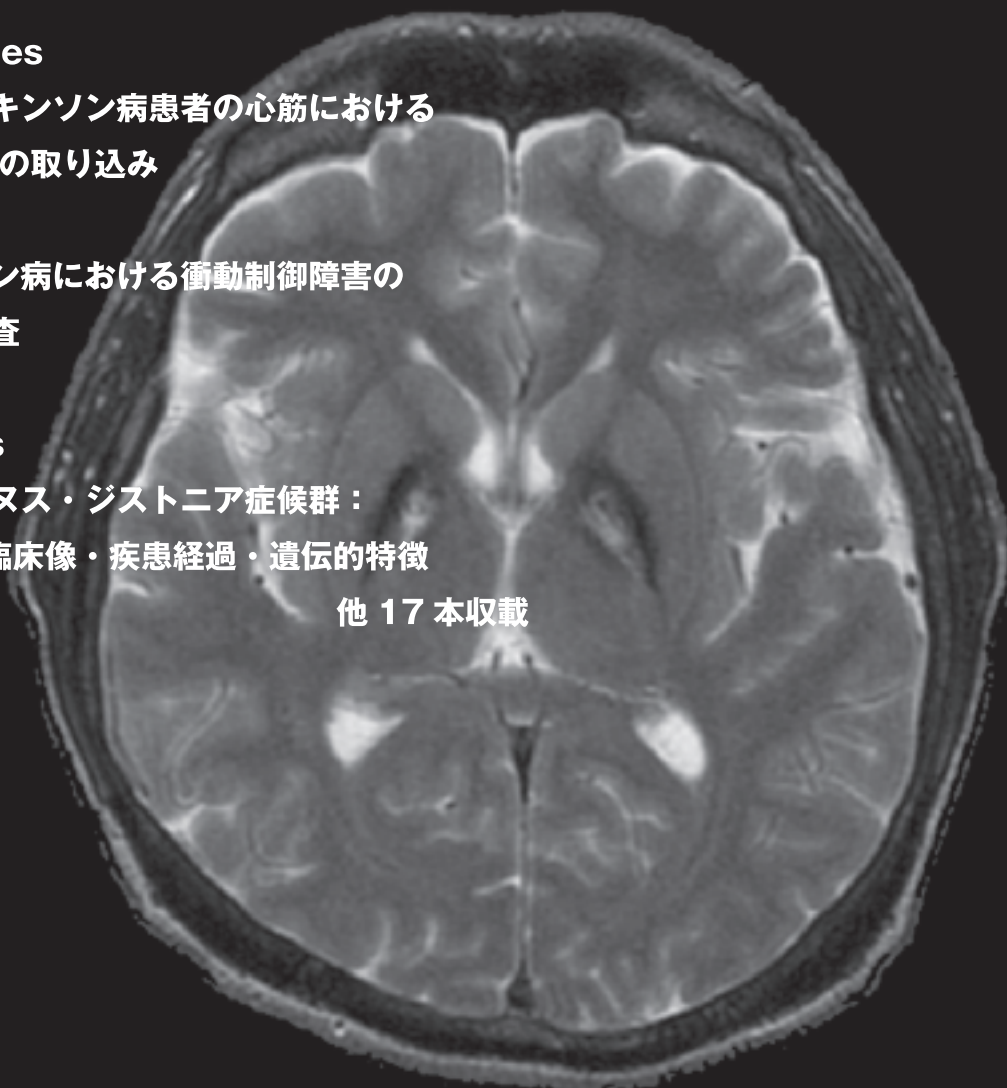
パーキンソン病における衝動制御障害の  
長期追跡調査

### Abstracts

ミオクローヌス・ジストニア症候群：

11 家系の臨床像・疾患経過・遺伝的特徴

他 17 本収録



# Movement Disorders



Official Journal of the Movement Disorder Society

EDITORS-IN-CHIEF

**Günther Deuschl, MD**

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

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

**Christopher G. Goetz, MD**

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

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

BASIC SCIENCE REVIEWS  
SUB-SPECIALTY EDITOR

**Etienne Hirsch**  
Paris, France

HISTORICAL REVIEWS  
SUB-SPECIALTY EDITOR

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

CLINICAL REVIEWS  
SUB-SPECIALTY EDITOR

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

## INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

**Angelo Antonini**  
Monza, Italy

**Alim L. Benabid**  
Grenoble, France

**Catherine Bergeron**  
Toronto, Ontario, Canada

**Kailash Bhatia**  
London, United Kingdom

**Bastiaan Bloem**  
Nijmegen, The Netherlands

**Vincenzo Bonifati**  
Rotterdam, The Netherlands

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

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

**Carlo Colosimo**  
Rome, Italy

**Nico Diederich**  
Luxembourg City, Luxembourg

**Richard C. Dodel**  
Bonn, Germany

**Bruno Dubois**  
Paris, France

**Murat Emre**  
Istanbul, Turkey

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

**Victor Fung**  
Westmead, Australia

**Oscar Gershanik**  
Buenos Aires, Argentina

**Nir Giladi**  
Tel Aviv, Israel

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

**Donald Grosset**  
Glasgow, United Kingdom

**Regina Katzenschlager**  
Vienna, Austria

**Christine Klein**  
Luebeck, Germany

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

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

**Hiroshi Matsuda**  
Saitama, Japan

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

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

**Ludger Schoels**  
Tuebingen, Germany

**Anette Schrag**  
London, United Kingdom

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

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

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

**Yoshikazu Ugawa**  
Tokyo, Japan

**Francesc Valldeoriola**  
Barcelona, Spain

**Valerie Voon**  
Bethesda, Maryland, USA

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

 **WILEY-BLACKWELL**

Published by Blackwell Publishing KK

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

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from *Movement Disorders*, published monthly by the Movement Disorder Society, 555 East Wells Street, Suite 1100 Milwaukee, WI 53202-3823, U.S.A. Copyright ©2007 by the Movement Disorder Society. This material is published by Blackwell Publishing K.K. with the permission of the Movement Disorder Society. The Movement Disorder Society takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

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

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

Japanese edition 2008

ISSN 1881-901X

© 2008 Blackwell Publishing KK

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

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

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

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

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

Wiley-Blackwell

Corporate Sales Manager: Kimiyoshi Ishibashi

Assistant Production Manager: Shintaro Ashika

Production Editor: Yukiko Takahashi

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： 梶 龍児	徳島大学医学部神経内科教授
		(五十音順) 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

## Full Articles

家族性パーキンソン病患者の心筋における <sup>123</sup> I-MIBGの取り込み	2
パーキンソン病における衝動制御障害の長期追跡調査	9

## Abstracts

ミオクローヌス・ジストニア症候群：11家系の臨床像・疾患経過・遺伝的特徴	15	パーキンソン病の発症リスクに対する喫煙・コーヒー・NSAIDの複合効果	32
動作緩慢と固縮を伴うパーキンソン症候群におけるアルギニン負荷成長ホルモン分泌刺激試験	16	パーキンソン病患者の主訴としての非運動症状：臨床病理学的研究	34
パーキンソン病における怒り：症例対照研究	17	本態性振戦に伴う神経病理学的変化の新知見	35
パーキンソン病患者のすくみ足と遂行機能	18	淡蒼球の深部脳刺激により分節性および全身性ジストニア患者の生活の質が改善される：模擬刺激を対照群とした前向き無作為試験の結果	36
パーキンソン病患者の意思決定：Iowa Gambling Taskによる行動および生理学的パターンの解析	20	ボツリヌス毒素治療未経験の頸部ジストニア患者におけるA型ボツリヌス毒素とB型ボツリヌス毒素の比較：無作為二重盲検非劣性試験	37
パーキンソン病における反復経頭蓋磁気刺激の治療効果： <sup>11</sup> C-raclopride PETによる解析	22	Woodhouse Sakati症候群におけるジストニア：新たに同定された1家系の報告と文献レビュー	38
パーキンソン病患者における鏡像運動	24	パーキンソン病患者の抑うつ症候群に関する検証試験	39
パーキンソン病における衝動性と衝動制御障害の関連性	26	パーキンソン病患者の抑うつ有病率に関する研究を対象とした系統的レビュー	40
パーキンソン病患者の深部脳刺激に関する多施設共同試験：術後4年時点における有害事象報告の独立評価	28		
振戦優位型パーキンソン症候群：臨床像とLRRK2 遺伝子変異スクリーニング	30		

# 家族性パーキンソン病患者の心筋における $^{123}\text{I}$ -MIBG の取り込み

## Myocardial $^{123}\text{I}$ Metaiodobenzylguanidine Uptake in Genetic Parkinson's Disease

\*, \*\*Aldo Quattrone, MD, Antonio Bagnato, MD, Grazia Annesi, PhD, Fabiana Novellino, MD, Letterio Morgante, MD, Giovanni Savettieri, MD, Mario Zappia, MD, Patrizia Tarantino, PhD, Innocenza Claudia Cirò Candiano, PhD, Ferdinanda Annesi, PhD, Donatella Civitelli, PhD, Francesca Emanuela Rocca, PhD, Marco D'Amelio, MD, Giuseppe Nicoletti, MD, Maurizio Morelli, MD, Alfredo Petrone MD, Piercostanzo Loizzo, MD, and Francesca Condino, PhD

\*Institute of Neurology, University Magna Graecia, Catanzaro, Italy

\*\*Institute of Neurological Sciences, National Research Council, Mangone, Cosenza, Italy

$^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィは、心臓交感神経の節後線維の評価に利用できる。パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では、ほぼ全例で MIBG の取り込みが低下している。本研究の目的は、家族性 PD 患者における MIBG 取り込みを評価することである。様々な遺伝子変異 [*Parkin*, *DJ-1*, *PINK1*, *leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)*] を伴う PD 患者 14 例、弧発性 PD 患者 15 例、対照被験者 10 例を対象に MIBG の取り込みを検討した。*Parkin* 変異を伴うパーキンソン症候群患者 4 例中 3 例、*DJ-1* 変異を伴う患者 2 例中 1 例、*PINK1* 変異を伴う兄弟の患者 2 例中 1 例、*LRRK2* 遺伝子に Gly2019Ser

変異を伴う非血縁患者 6 例中 3 例では心筋 MIBG 取り込みが保たれていたのに対し、弧発性 PD 患者の全例で MIBG 取り込みは低下していた。対照被験者の MIBG 取り込みはいずれも正常であった。今回の研究において心筋 MIBG 取り込みは家族性 PD 患者 14 例中 8 例で正常であったことから、家族性 PD では弧発性 PD に比べ心臓交感神経の脱神経の発現頻度が低いことが示唆される。また、今回の知見から、同一遺伝子に異なる変異を伴う患者、あるいは同じ遺伝子変異を伴う患者であっても、神経障害には差があり、家族性 PD における MIBG 取り込みパターンは一様でないことも明らかになった。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 1, 2008, pp. 21-27

**Key Word** 心筋シンチグラフィ、家族性 PD

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では運動症状以外に自律神経障害も報告されている。最近いくつかの研究で PD 患者の交感神経終末の評価における  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィの有用性が検証されており、ほぼすべての PD 患者で MIBG 取り込み低下が認められている<sup>1-4</sup>。MIBG 取り込み低下は心臓交感神経の脱神経を示唆する所見であり、非常に初期の PD 患者や明らかな自律神経障害のない PD 患者でもこの所見が認められることから、節後線維の障害が PD 初期から生じている可能性が考えられる<sup>6,7</sup>。別の複数の研究では、多系統萎縮症および進行性

核上性麻痺患者の MIBG 取り込みは、PD 患者とは異なり正常であることが報告されている。このことから、心筋シンチグラフィが PD とこれらのパーキンソン症候群の鑑別に有用である可能性が示唆される<sup>4-6,8</sup>。最近の研究では、*Parkin* 遺伝子変異を伴う早期発症 PD (early-onset PD; EOPD) 患者 4 例の MIBG 取り込みは正常であったのに対し<sup>9,10</sup>、 $\alpha$ -synuclein 遺伝子変異を伴う EOPD 患者では取り込みが低下していることが報告された<sup>11</sup>。本研究では、*Parkin*, *DJ-1*, *PINK1*, *leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)* の各遺伝子に変異を伴う PD 患者を対象に、MIBG 心筋シンチグラフィを実施した。



## 対象および方法

本研究は家族性 PD 患者 14 例、孤発性 PD 患者 15 例、対照被験者 10 例を対象とした。家族性 PD 患者では、14 例中 4 例（うち 2 例は同胞）が *Parkin* 変異、非血縁患者 2 例が *DJ-1* 変異、2 例（兄弟）が *PINK1* 変異、6 例（1 例は家族歴あり、5 例はおそらく孤発例）が *LRRK2* 遺伝子の Gly2019Ser 変異を伴っていた。孤発性 PD 患者では、*LRRK2* 遺伝子の Gly2019Ser および Ile2020Thr 変異は陰性であった。PD の診断は UK Parkinson's Disease Society Brain Bank の基準に従って行った。すべての患者において薬効 off 期（一晚薬剤投与を行わない）に Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動) のスコアと Hoehn and Yahr (HY) 分類の評価を行った。全例で自律神経系の検査を行った。手関節部の正中神経に電気刺激を加え、手掌部表面の交感神経皮膚反応を記録した。また、呼吸変化に対する心拍数の反応試験（深呼吸試験）と起立性低血圧に関する起立試験も、既報のように実施した<sup>12</sup>。レボドパ（L-ドパ）+ドパ脱炭酸酵素阻害薬は全例で投与され、ドパミンアゴニストは併用されている場合とされていない場合があった（家族性 PD 患者 14 例中 4 例および孤発性 PD 患者 15 例中 5 例はドパミンアゴニスト併用、家族性 PD 患者 1 例はアマンタジン併用）。脳 MRI 検査では全例正常であった。本研究には健常被験者 10 例も参加した。患者および対照被験者の除外基準は、糖尿病、ニューロパチーの病歴、関連のある心疾患の既往歴、自律神経系または心筋 MIBG 取り込みに影響しうる PD 以外の病態がある場合とした。どの被験者も、交感神経終末の MIBG 取り込みを妨げる薬物は使用していなかった。本研究に参加する各被験者から文書によるインフォームドコンセントを取得した。

### MIBG シンチグラフィ

心筋 MIBG シンチグラフィは安静時に行った。計 111 MBq の <sup>123</sup>I-MIBG (Amersham, Eindhoven, NL) を 60 秒かけて静注した。データは、アイソトープ注入 10 分後（早期像）および 240 分後（後期像）にデュアルヘッドガンマカメラ (Axis, Picker, Bedford, OH) にて収集した。静止平面像および局所 MIBG 取り込みはマトリクスサイズ 128 × 128 で求めた。定量的な評価には胸部前面像のみを用いた。前面像の心臓全体および縦隔に関心領域 (region of interest; ROI) を設定し、各 ROI 内のトレーサ

取り込みを測定して心筋/縦隔 (heart/mediastinum; H/M) 比を計算した。被験者全例の早期像および後期像から求めた H/M 比を評価し、H/M 比が各対照平均値よりも 3 標準偏差 (standard deviation; SD) 以上下回った場合を異常値とみなした。局所の MIBG 取り込みは、3 軸断層像 (短軸断層像、垂直面長軸断層像、水平面長軸断層像) による SPECT で評価した。画像評価は、患者の診断について盲検化された研究者 1 名が行った。

### 遺伝子検査

遺伝子解析用の血液試料は、すべての患者および対照被験者からインフォームドコンセントを得た後、採取した。DNA は標準法で調製した。患者 14 例の *Parkin*、*DJ-1* および *PINK1* 変異と、患者 29 例の *LRRK2* 遺伝子の Gly2019Ser および Ile2020Thr 変異を解析した。シーケンス解析のため、イントロン配列プライマーを用いて *Parkin*、*DJ-1*、*PINK1* のコーディング領域および *LRRK2* 遺伝子のエクソン 41 をポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) で増幅した。ジデオキシ・サイクルシーケンスは、ABI PRISM シークエンシングキットを用いて製造者のプロトコルに従って実施した。続いて、ABI 3130-XL Avant 自動 DNA シークエンシング装置を用いてエクソンのシーケンスを行った。

### 統計解析

孤発性 PD 患者、家族性 PD 患者、対照被験者間における連続変数 (平均年齢および H/M 比) の差は一元配置分散分析で検討した後、対応のない *t* 検定を用いて Bonferroni の補正による多重比較を行った。性別分布の群間比較にはカイ二乗検定を用いた。孤発性 PD 群および家族性 PD 群間における HY scale のスコアと UPDRS Part III (運動) のスコアの差は Mann-Whitney *U* 検定で評価し、発症年齢と L-ドパ用量は対応のない *t* 検定で解析した。H/M 比が低い家族性 PD 患者と H/M 比が正常な家族性 PD 患者の比較にも、Mann-Whitney *U* 検定および対応のない *t* 検定を用いた。

## 結果

PD 患者および対照被験者の特性を Table 1 と 2 に示す。PD 患者 (家族性および孤発性) はいずれも L-ドパに良好な反応を示した。家族性 PD 患者では 1 例 (*LRRK2* 変

**TABLE 1.** Characteristic and H/M ratio in patients with genetic and idiopathic Parkinson's disease (PD), and controls

Variables	Genetic PD (N = 14)	Idiopathic PD (N = 15)	Controls (N = 10)	P-value
Mean age ± SD, yr	58.29 ± 12.46	69.47 ± 6.41	63.10 ± 5.53	0.007
Sex (N, % male)	8 (57.1)	9 (60.0)	5 (50.0)	0.883
Mean age ± SD at onset, yr	41.57 ± 11.99	66.33 ± 6.83	–	<0.001
Duration of the disease, mean ± SD, yr	16.80 ± 11.90	3.13 ± 3.64	–	<0.001
Hoehn–Yahr median (range)	2.5 (2-4)	2.0 (1-4)	–	0.001
UPDRS-ME	38.29 ± 14.69	22.93 ± 12.84	–	<0.001
Dosage of levodopa (mg/daily, mean ± SD)	566.07 ± 166.30	426.67 ± 237.45	–	0.08
H/M ratio mean ± SD (range)				
Early image	1.45 ± 0.30 (1.13-2.0)	1.16 ± 0.02 (1.13-1.19)	1.69 ± 0.15 (1.47-1.94)	<0.001
Delayed image	1.61 ± 0.40 (1.13-2.0)	1.17 ± 0.02 (1.13-1.19)	1.98 ± 0.06 (1.91-2.07)	<0.001

H/M ratio = heart/mediastinum ratio; H/M ratio: genetic PD versus idiopathic PD (early:  $P = 0.001$ ; delayed:  $P < 0.001$ ; unpaired t test corrected according to Bonferroni); genetic PD versus controls (early:  $P = 0.003$ ; delayed:  $P = 0.017$ ; unpaired t test corrected according to Bonferroni); idiopathic PD versus controls ( $P < 0.001$ ; delayed:  $P < 0.001$ , unpaired t test corrected according to Bonferroni).

異を伴う患者 I) のみが自律神経障害 (交感神経皮膚反応は陰性, 深呼吸試験および起立血圧試験は異常所見) を示したのに対し, 孤発性 PD 患者では自律神経障害はまったく認められなかった。

遺伝子解析では次の変異が認められた。まず第 1 に *Parkin* 遺伝子に 3 種類の変異, 具体的には, 孤発性 EOPD と思われる被験者 1 例におけるホモ接合のエクソン 3del, 孤発性 EOPD と思われる別の被験者 1 例におけるホモ接合の 202-203delAG, EOPD 患者 2 例 (同胞) におけるホモ接合のエクソン 3-4del が認められた。第 2 に, EOPD, 認知症および筋萎縮性側索硬化症を伴う患者 1 例の *DJ-1* 遺伝子エクソン 7 に既報のホモ接合変異

(E163K) とプロモーター領域にホモ接合変異 (g.168\_185dup)<sup>13</sup> が認められ, 孤発性 EOPD と思われる患者 1 例では複合ヘテロ接合の 2 つの新規 *DJ-1* 変異 (g.159 C/G, IVS4+2insA) が認められた (Tarantino P ら, 2006 年, 私信)。第 3 に, EOPD 患者 2 例 (兄弟) の *PINK-1* 遺伝子に新規のホモ接合欠失変異 889delG が認められた (Cirò Candiano IC ら, 2006 年, 私信)。*LRRK2* 遺伝子の Gly2019Ser に関する変異解析では, 家族性の晩期発症 PD 患者 1 例 (両親は血族結婚で, 母方にも父方にも死亡した罹患者がいる。生存する PD の同胞 1 名にも同じホモ接合の遺伝子型が認められる) にこのホモ接合変異が認められ, 孤発性の晩期発症 PD と思われる他

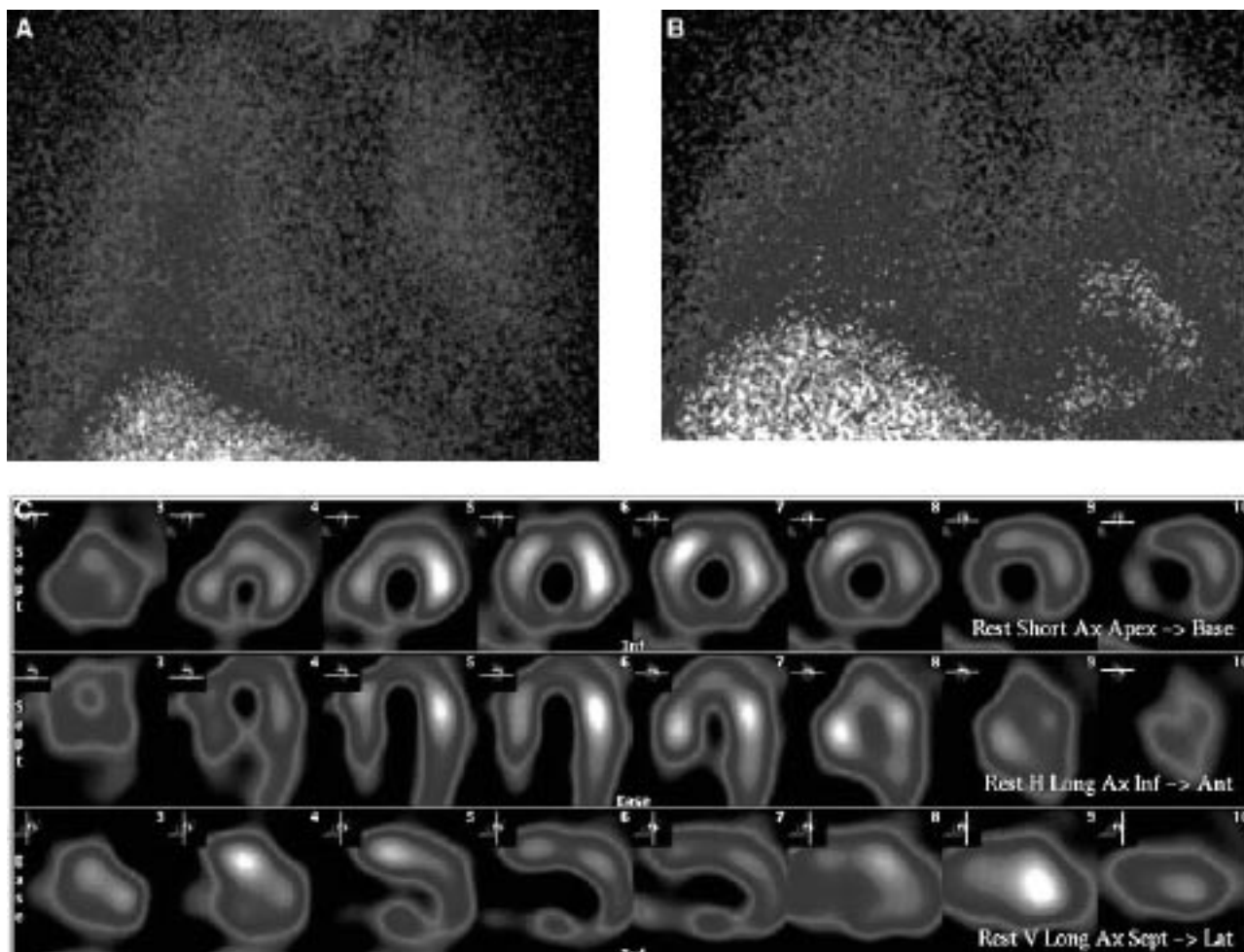
**TABLE 2.** H/M ratio in patients with genetic Parkinson's disease

Gene	Sex/Age	Onset	H-Y	Therapy (mg/die)	Mutation	H/M ratio	
						Early	Delayed
<i>Parkin</i>							
I	M/39	30	3.0	LD 600	202-203delAG hom.	1.46	2.0
II	M/47	37	2.0	LD 500	exon 3del hom.	1.73	1.92
III <sup>a</sup>	F/54	42	2.0	LD 600 <sup>b</sup>	exon 3-4del hom.	1.15	1.15
IV <sup>a</sup>	M/59	43	2.5	LD 600 <sup>b</sup>	exon 3-4del hom.	1.73	1.96
<i>DJ-1</i>							
I	M/47	38	2.5	LD 750	g.159 C/G and IVS4+2insA	1.45	1.97
II	M/38	24	3.0	LD 750	g.168_185 dup hom. and E163K hom.	1.16	1.16
<i>PINK-1</i>							
I <sup>a</sup>	M/74	29	4.0	LD 500	889delG hom.	1.18	1.19
II <sup>a</sup>	M/68	28	3.0	LD 500	889delG hom.	1.68	1.93
<i>LRRK2</i>							
I	F/74	54	4.0	LD 750	Gly2019Ser het.	1.13	1.13
II	F/66	53	2.5	LD 500 <sup>b</sup>	Gly2019Ser het.	1.18	1.19
III	F/62	43	3.0	LD 625	Gly2019Ser het.	1.15	1.15
IV	M/50	42	2.0	LD 250	Gly2019Ser het.	1.58	1.97
V	F/68	66	2.0	LD 250 <sup>b</sup>	Gly2019Ser het.	1.77	1.85
VI	F/70	53	4.0	LD 750	Gly2019Ser hom.	2.0	2.0

<sup>a</sup>Siblings; LD = levodopa plus dopa decarboxylase inhibitor.

<sup>b</sup>LD = levodopa plus dopa decarboxylase inhibitor and dopamine agonists.

H-Y, Hoehn–Yahr; H/M ratio, heart to mediastinum ratio (240 min).



カラー原図をモノクロで掲載しております。

**FIG. 1.** Myocardial  $^{123}\text{I}$  Metaiodobenzylguanidine (MIBG) planar anterior view and regional radiolabeled MIBG uptake 4 hr p.i., in siblings with homozygous exon 3-4 *Parkin* mutations. Planar anterior view of the *Parkin*-III patient (a) showed severe decrease of cardiac MIBG uptake, whereas MIBG uptake was normal in the *Parkin*-IV patient (b). Regional MIBG uptake in the *Parkin*-IV patient (c) showed high MIBG activity in all the regions of the heart.

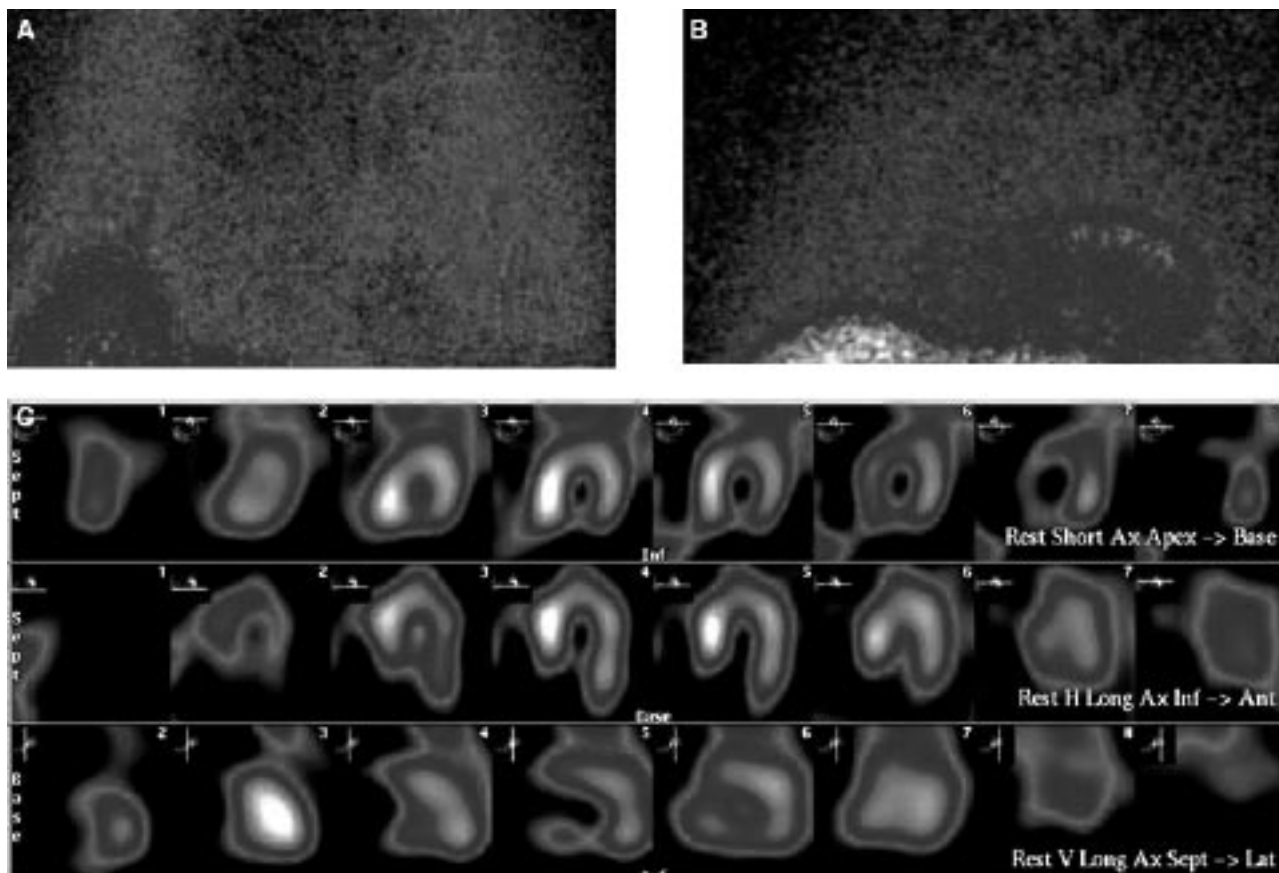
の5例の患者にもヘテロ接合変異が認められた (Table 2)。

対照群の H/M 比 (平均  $\pm$  SD) は早期像で  $1.69 \pm 0.15$ , 後期像で  $1.98 \pm 0.06$  であり, 正常下限値 (平均値から 3 SD を差し引いた値) はそれぞれ 1.23 および 1.81 に設定した。H/M 比は, 家族性 PD 群 (早期像:  $1.45 \pm 0.30$ , 後期像:  $1.61 \pm 0.40$ ,  $p < 0.001$ ) および対照群 (早期像:  $1.69 \pm 0.15$ , 後期像:  $1.98 \pm 0.06$ ,  $p < 0.001$ ) の両者に比べ, 孤発性 PD 群 (早期像:  $1.16 \pm 0.02$ , 後期像:  $1.17 \pm 0.02$ ) で有意に低かった (Table 1)。いずれの孤発性 PD 患者においても, 早期像および後期像の H/M 比は各対照平均値より 3 SD 以上低かった。家族性 PD 群の H/M 比には対照群との間に有意差が認められた (早期像:  $p = 0.017$ , 後期像:  $p = 0.003$ )。ただし, 家族性 PD 患者の心筋 MIBG 取り込みパターンは一様ではなかった。すなわち, 14 例中 8 例では MIBG 取り込みが正常であつ

たのに対し (早期像:  $1.67 \pm 0.18$ , 後期像:  $1.95 \pm 0.05$ ), 他の 6 例では MIBG 取り込みが低下しており (早期像:  $1.16 \pm 0.02$ , 後期像:  $1.16 \pm 0.02$ ), 各対照平均値より 3SD 以上低かった (Table 2)。詳述すると, ホモ接合の *Parkin* 変異を伴う患者 4 例中 3 例, *DJ-1* 変異を伴う患者 2 例中 1 例, *PINK1* 変異を伴う兄弟 2 例中 1 例, *LRRK2* 遺伝子に Gly2019Ser 変異を伴う患者 6 例中 3 例では, MIBG 取り込みが正常であったのに対し, これら以外の家族性 PD 患者 6 例 (ホモ接合の *Parkin* 変異 1 例, *DJ-1* 変異 1 例, *PINK1* 変異 1 例, *LRRK2* 変異 3 例) では心筋のトレーサ取り込みが著しく低下していた (Table 2)。MIBG 取り込みは, *Parkin* 遺伝子にホモ接合変異を伴う PD の同胞間 (Figure 1), およびホモ接合 *PINK1* 変異を伴う PD の 2 例の兄弟間でも異なっていた (Figure 2)。

家族性 PD 患者を H/M 比で分類すると, H/M 比の低





カラー原図をモノクロで掲載しております。

**FIG. 2.** Myocardial  $^{123}\text{I}$  Metaiodobenzylguanidine (MIBG) planar anterior view and regional radiolabeled MIBG uptake 4 hr p.i., in 2 brothers with homozygous *PINK1* mutations. Planar anterior view of the patient *PINK1*-I (a) showed severe decrease of cardiac MIBG uptake, whereas MIBG uptake was normal in the *PINK1*-II patient (b). Regional MIBG uptake in the *PINK1*-II patient (c) showed high MIBG activity in all the regions of the heart.

い患者 (6 例, 年齢: 平均  $61.33 \pm 13.72$ ,  $p = 0.459$ , 罹病期間: 平均  $20.50 \pm 12.44$ ,  $p = 0.332$ , HY 分類: 中央値 3.0, 範囲 2 ~ 4,  $p = 0.257$ , 発症年齢: 平均  $40.83 \pm 12.25$ ,  $p = 0.850$ , L-ドパ用量: 平均  $620.8 \pm 112.3$ ,  $p = 0.304$ ) と, H/M 比が正常な患者 (8 例, 年齢: 平均  $56.12 \pm 11.76$ , 罹病期間: 平均  $14.00 \pm 11.49$ , HY 分類: 中央値 2.5, 範囲 2 ~ 4, 発症年齢:  $42.12 \pm 12.41$ , L-ドパ用量: 平均  $525.0 \pm 194.6$ ) との間に, いずれの変数においても有意差は認められなかった。

## 考 察

本研究では, 様々な遺伝子変異を伴う家族性 PD 患者では 14 例中 8 例で MIBG 取り込みは保たれていたのに対し, 孤発性 PD 患者では全例で心筋 MIBG 取り込みが著しく低下していた。すなわち, *Parkin* 変異を伴うパーキンソン症候群患者 4 例中 3 例, *DJ-1* 変異を伴う患者 1 例,

*PINK1* 変異を伴う兄弟の患者 2 例中 1 例, *LRRK2* 遺伝子に Gly2019Ser 変異を伴う患者 6 例中 3 例において, MIBG 取り込みは正常であった。

MIBG はノルエピネフリンの類似体であり, その取り込みと貯蔵の機序は内因性神経伝達物質と類似する<sup>14</sup>。MIBG 取り込みは, 交感神経系のシナプス前部が完全な状態にあることを示し, 本トレーサの心筋取り込みが低下している場合は心臓交感神経系の機能低下ないし脱神経が示唆される<sup>15</sup>。

大部分の PD 患者で心筋 MIBG 取り込みが著明に低下していることを示すエビデンスがある<sup>14</sup>。MIBG 取り込み低下は, PD の早期と晩期において, また自律神経障害がなくても認められており, MIBG 心筋シンチグラフィが PD の早期診断, ならびに無症状の自律神経障害の早期発見に役立つ可能性が示唆されている<sup>6,7</sup>。

多数の孤発性 PD 患者を対象とした最近のある研究<sup>4</sup>では, 病期が進行した患者ほど心筋 MIBG H/M 比が低い



ことが明らかにされ、心筋 MIBG 取り込みが PD の重症度と逆相関する可能性が示された。しかし、今回の知見はこの観察結果とは異なり、HY 分類と MIBG H/M 比は弧発性 PD 群よりも家族性 PD 群で高く、また H/M 比が正常な家族性 PD 患者と MIBG 取り込みが低下している家族性 PD 患者との間に臨床的な差はみられなかった。この結果から、家族性 PD 患者では疾患重症度とは独立して節後交感神経の脱神経が生じる可能性が示唆される。

これまでの研究により、レビー小体に病理変化がなく *Parkin* 変異を伴うパーキンソン症候群の患者数例では心筋 MIBG 取り込みが保たれていることが示されたが<sup>9,10</sup>、本研究の知見はこれらの研究成果を進展させるものである。剖検を行った研究では、*Parkin* 遺伝子にホモ接合変異を伴う患者の心外膜におけるチロシン水酸化酵素 (tyrosine hydroxylase; TH) 免疫反応性神経線維はよく保存されていたのに対し<sup>9</sup>、レビー小体が病理学的に確認された弧発性 PD 被験者では、これらの神経線維が著明に減少ないし消失していた<sup>9,16</sup>。この所見から、*Parkin* 変異を伴うパーキンソン症候群患者で完全な状態の心臓交感神経線維がみられるのはレビー小体の病理変化の欠如による可能性があり、これによって正常な心筋 MIBG 取り込みが説明できるかもしれない。上記の観察結果に一致し、病理学的なエビデンスにより、PD 患者の交感神経節内<sup>17</sup> および心臓の節後交感神経内<sup>18</sup> にレビー小体が存在することが証明されており、レビー小体の病理変化そのものが心臓交感神経における高度の脱神経ならびに MIBG 取り込み低下を引き起こす可能性が示唆されている。

本研究は、家族性 PD 患者の心筋 MIBG 取り込みパターンが一樣ではないことも示している。すなわち、異なる遺伝子に変異を伴う PD 患者間、同一遺伝子に異なる変異を伴う非血縁患者間 (*DJ-1* 変異患者は 2 例中 1 例で、*Parkin* 変異患者は 4 例中 1 例で心筋 MIBG 取り込みが低下していた)、さらには同一遺伝子変異を伴う非血縁患者間 (*LRRK2* 遺伝子に Gly2019Ser 変異を伴う患者 6 例中 3 例で心筋 MIBG 取り込みが著明に低下していたのに対し、他の 3 例では正常に保たれていた) でも、MIBG 取り込みにはばらつきが認められた。同様の結果は、最近、*LRRK2* 変異を伴う 3 つの小家系の日本人患者 5 例でも報告されている<sup>19</sup>。この日本人患者のうち、*LRRK2* 遺伝子に Gly2019Ser 変異を伴う同一家系の 2 例と Ile2020Thr 変

異を伴う別の家系の 1 例は心筋 MIBG 取り込みが正常であったのに対し、Ile2020Thr 変異を伴う第 3 の家系の残りの 2 例では心筋 MIBG 取り込みが低下していた。

家族性 PD 患者の心筋 MIBG 取り込みパターンが一樣でない理由は不明である。ただし、上述の研究で示されたようなレビー小体の病理変化、心臓交感神経変性および MIBG 取り込み低下が関連するという知見<sup>5,10,17,18</sup> に基づくと、レビー小体のない家族性 PD では心筋 MIBG 取り込みが正常であり、レビー小体の病理変化を伴う家族性 PD 患者では MIBG 取り込みが低下しているという仮説を立てることもできる。*Parkin* または *LRRK2* 遺伝子に変異を伴う PD 患者に関する最近のいくつかの研究では、レビー小体を伴うあるいは伴わない多彩な病理所見が明らかになった。すなわち、*Parkin* 変異を伴うパーキンソン症候群ではレビー小体の病理変化は通常認められないが<sup>20-22</sup>、最近になって脳にレビー小体をもつ *Parkin* 遺伝子変異患者が報告された<sup>23,24</sup>。同様に、Gly2019Ser 変異を伴う PD 患者では脳にレビー小体の病理変化が認められる場合と認められない場合があり<sup>25-28</sup>、Ile2020Thr や Tyr1699Cys といった他の *LRRK2* 変異を伴う家族性 PD 患者では、脳にレビー小体が認められないことが報告されている<sup>29,30</sup>。以上の知見を総合すると、同一遺伝子変異あるいは同一遺伝子に異なる変異を伴う家族性 PD 患者は、多彩な神経病理学的所見 (レビー小体陽性あるいは陰性) を示す可能性があり、ひいては、これが心筋 MIBG 取り込みを多様化させていると考えられる。

今回の重要な知見として、ホモ接合 *Parkin* 変異を伴う同胞例 (うち 1 例は心筋 MIBG 取り込み正常) ならびにホモ接合 *PINK1* 変異を伴う兄弟 2 例 (1 例は MIBG 取り込み正常、その兄は取り込みが著明に低下) で、MIBG 取り込みに不一致が認められた。このことから、同一遺伝子変異を伴う同一家系の複数の個体においても、多彩なレビー小体の病理変化がみられる可能性が示唆される。病理学的なエビデンスでもこの仮説は支持されている。ある論文<sup>19</sup> では、*LRRK2* 遺伝子に Ile2020Thr 変異を伴う Sagamihara 家系の患者 1 例でレビー小体の病理変化が認められたが、この男性患者以外の家系構成員の大部分にレビー小体は認められなかったと報告している。

本研究にはいくつかの限界がある。本研究では病理学的データを入手していないため、心筋 MIBG 取り込みが低下した家族性 PD 患者において、レビー小体の病理変化が脳や交感神経終末にみられるかどうかは不明である。

現時点では、家族性 PD 患者の交感神経線維に関する病理学的データの報告はきわめて少なく、ホモ接合の *PINK1* あるいは *DJ-1* 変異を伴う患者の脳と交感神経終末の病理所見についてはエビデンスが得られていない。

結論として、家族性 PD 患者の心筋 MIBG 取り込みは、弧発性 PD 患者とは異なり正常な場合と低下している場合の両方がある。したがって、心筋 MIBG シンチグラフィは家族性 PD 患者と弧発性 PD 患者の鑑別に有用でないと考えられる。心筋 MIBG 取り込みパターンにおけるこのような多様性が、心臓交感神経におけるレベール小体の病理変化の有無に関連しているかどうかは不明であり、今後の検討課題である。

## REFERENCES

- Yoshita M, Hayashi M, Hirai S. Decreased myocardial accumulation of <sup>123</sup>I-Metaiodobenzylguanidine in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun* 1998;19:137-142.
- Braune S, Reinhardt M, Bathmann J, et al. Impaired cardiac uptake of meta-[<sup>123</sup>I]Metaiodobenzylguanidine in Parkinson's disease with autonomic failure. *Acta Neurol Scand* 1998;97:307-314.
- Orimo S, Ozawa E, Nakade S, et al. <sup>123</sup>I-Metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:189-194.
- Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, et al. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:249-251.
- Orimo S, Ozawa E, Oka T, et al. Different histopathology accounting for a decrease in myocardial MIBG uptake in PD and MSA. *Neurology* 2001;57:1140-1141.
- Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamas C, et al. Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:890-897.
- Spiegel J, Mollers M, Jost WH, et al. FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:552-561.
- Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, et al. Cardiac uptake of <sup>123</sup>I-MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 1999;53:1020-1027.
- Suzuki M, Hattori N, Orimo S, et al. Preserved myocardial [<sup>123</sup>I]Metaiodobenzylguanidine uptake in autosomal recessive juvenile Parkinsonism: first case report. *Mov Disord* 2005;20:634-636.
- Orimo S, Amino T, Yokochi M, et al. Preserved cardiac sympathetic nerve accounts for normal cardiac uptake of MIBG in PARK2. *Mov Disord* 2005;20:1350-1353.
- Singleton A, Gwinn-Hardy K, Sharabi Y, et al. Association between cardiac denervation and parkinsonism caused by α-synuclein gene triplication. *Brain* 2004;127:768-772.
- Mathias CJ, Bannister R. Clinical autonomic testing. In: Mathias CJ, Bannister R, editors. *Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford: Oxford University Press; 1999. p 171-178.
- Annesi G, Savettieri, Pugliese P, et al. *DJ-1* mutations and parkinsonism-dementia-amyotrophic lateral sclerosis complex. *Ann Neurol* 2005;58:803-807.
- Wieland DM, Wu JL, Brown LE, et al. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [<sup>123</sup>I]Metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1980;21:349-353.
- Hakusui S, Yasuda T, Yanagi T, et al. A radiological analysis of heart sympathetic functions with meta-[<sup>123</sup>I]Metaiodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. *J Auton Nerv Syst* 1994;49:81-84.
- Amino T, Orimo S, Itoh Y, et al. Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson's disease. *Brain Pathol* 2005;15:29-34.
- Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E, et al. Lewy bodies in the visceral autonomic nervous system in Parkinson's disease. In: Narabayashi H, Nagatsu N, Yanagisawa N, Mizuno Y, editors. *Advances in neurology*. New York: Lippincott-Raven; 1993. p 609-612.
- Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, et al. Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's disease and incidental Lewy body diseases. *Neurology* 1999;52:1269-1271.
- Tomiya H, Li Y, Funuyama M, et al. Clinicogenetic study of mutations in *LRRK2* exon 41 in Parkinson's disease patients from 18 countries. *Mov Disord* 2006;21:1102-1108.
- Mori H, Kondo T, Yokochi M, et al. Pathologic and biochemical studies of juvenile parkinsonism linked to chromosome 6q. *Neurology* 1998;51:890-892.
- Hayashi S, Wakabayashi K, Ishikawa A, et al. An autopsy case of autosomal-recessive juvenile parkinsonism with homozygous exon 4 deletion in the parkin gene. *Mov Disord* 2000;15:884-888.
- van de Warrenburg BP, Lammens M, Lucking CB, et al. Clinical and pathological abnormalities in a family with parkinsonism and parkin gene mutations. *Neurology* 2001;56:555-557.
- Farrer M, Chan P, Chen R, et al. Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann Neurol* 2001;50:293-300.
- Pramstaller PP, Schlossmacher MG, Jacques TS, et al. Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carriers. *Ann Neurol* 2005;58:411-422.
- Khan NL, Jain S, Lynch JM, et al. Mutations in the gene *LRRK2* encoding dardarin (PARK8) cause familial Parkinson's disease: clinical, pathological, olfactory and functional imaging and genetic data. *Brain* 2005;128:2786-2796.
- Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, et al. A common *LRRK2* mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet* 2005;365:415-416.
- Ross OA, Toft M, Whittle AJ, et al. *Lrrk2* and Lewy body disease. *Ann Neurol* 2006;59:388-393.
- Rajput A, Dickson DW, Robinson CA, et al. Parkinsonism, *Lrrk2* G2019S, and tau neuropathology. *Neurology* 2006;57:1506-1508.
- Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al. Mutations in *LRRK2* cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004;44:601-607.
- Giordana MT, D'Agostino C, Albani G, et al. Neuropathology of Parkinson's disease associated with the *LRRK2* Ile1371Val mutation. *Mov Disord* 2007;22:275-278.

# パーキンソン病における衝動制御障害の長期追跡調査

## Long-Term Follow-Up of Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease

\*Eugenia Mamikonyan, MS, Andrew D. Siderowf, MD, MSCE, John E. Duda, MD, Marc N. Potenza, MD, PhD, Stacy Horn, DO, Matthew B. Stern, MD, and Daniel Weintraub, MD

\*Department of Psychiatry, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

最近、複数の研究により、ドパミンアゴニスト (dopamine agonist; DA) の使用がパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における衝動制御障害 (impulse control disorder; ICD) の発現と関連することが報告されている。こうした ICD 患者の至適管理法や長期アウトカムについては、ほとんど知られていない。本研究の目的は、DA 投与開始後に ICD を発現した PD 患者の臨床的介入法と長期アウトカムを報告することである。ベースライン時から平均 29.2 カ月後に電話による追跡調査面接を行った。強迫的な買い物・賭博・性行動に関する修正 Minnesota Impulse Disorder Interview (MIDI) に加え、ICD 症状の変化に関する被験者の自己評価も調査した。ベースライン時および追跡調査時のドパミン補充療法の実施状況を記録し、診療録をレビューして確認した。被験者 18 例のうち 15 例 (83.3%) が電話による追跡調査面接に参加した。ベースライン時に比べると、追跡調

査時に投与されている DA のレボドパ (L-ドパ) 換算 1 日用量 (levodopa equivalent daily dosage; LEDD) は有意に低く ( $Z = -3.1, p = 0.002$ )、L-ドパの 1 日用量は高かったが ( $Z = -1.9, p = 0.05$ )、総 LEDD はほぼ同じであり ( $Z = -0.47, p = 0.64$ )、Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動) のスコアにも差を認めなかった ( $Z = -1.3, p = 0.19$ )。ICD 管理の一環として患者 12 例 (80.0%) では DA が投与中止または大幅に減量されていたが、全例で自己評価による ICD 症状は完全または部分寛解し、うち 10 例 (83.3%) ではすでに ICD の診断基準を満たさなくなっていた。DA 投与中に ICD を発現した PD 患者は、DA の投与中止または大幅な減量により (代わりに L-ドパを増量したとしても)、運動症状の増悪を伴うことなく、ICD 症状は寛解または有意に抑制される。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 1, 2008, pp. 75-80

**Key Word** ドパミンアゴニスト, 賭博, 衝動制御障害, パーキンソン病

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では、強迫的な賭博<sup>1</sup>、性行動<sup>2,4</sup>、買い物<sup>3,5</sup>、摂食<sup>6</sup>など、数多くの衝動制御障害 (impulse control disorder; ICD) が高い頻度で報告されている。PD 患者における ICD の推定発現頻度は一般集団より高いのが普通であり<sup>7</sup>、全体では常に患者の約 5% に ICD がみられ<sup>3,8</sup>、PD 経過中のある時点では 5 ~ 10% に達することがある<sup>2,3</sup>。

いくつかの症例報告<sup>4,5,8-10</sup> および前向き研究<sup>3,11</sup> は、PD における ICD 発現の主要な危険因子としてドパミンアゴ

ニスト (dopamine agonist; DA) の使用を指摘しているが、一方ではレボドパ (L-ドパ) 使用との関連も報告されている<sup>12</sup>。ICD 発現に関するその他の危険因子として、低年齢での PD 発症<sup>11</sup>、PD 罹患以前の ICD<sup>3</sup> または薬物乱用<sup>11</sup> の既往歴も考えられる。

ICD を有する PD 患者の至適管理法や長期アウトカムについては、ほとんど知られていない。事例的には、DA の投与中止、使用中の DA の減量、あるいは別の DA への変更など、DA 療法の変更に伴って ICD 症状が改善な



いし消失した例が報告されている<sup>4,6,9,10</sup>。症例報告では、PDにおけるICD治療として、非定型抗精神病薬<sup>4,13,14</sup>、抗うつ薬<sup>4,12</sup>、気分安定薬<sup>4,9</sup>、種々の心理社会的介入<sup>9,12</sup>の有益性を示唆している。ただし、これらの治療法はドパミン補充療法の変更と同時に実施されることが多く、個別の効果は明らかでない。また、日常診療の一環として視床下核 (subthalamic nucleus; STN) 深部脳刺激 (deep-brain stimulation; DBS) を受けたPD患者 (598例) のアウトカムに関する症例研究では、DBS前に病的賭博がみられたすべての患者 (7例) で、術後は症状が消失したことが報告されている<sup>15</sup>。この論文の著者らは、DBSの生理学的作用が、同時に行われたDA全体の減量と相まってICD症状を改善したという仮説を立てている。ただし、彼らの研究結果は、L-ドパ療法とDA療法での変更を区別しておらず、STN DBSを受けたPD患者の中の少数のICD患者を対象としている。したがって、この知見はPD患者全体に一般化できない可能性がある。

我々は、以前、PDの経過中にICDを発現した273例のサンプルのうち、症状発現時にDAを使用していた18例について報告した<sup>3</sup>。本論文では、これらの患者のICDに関する長期アウトカムを報告する。ドパミン補充療法またはPD管理法の経時的な変更、およびICDへの臨床的介入に関する情報を収集した。我々はDAの投与中止または減量がICDの改善や消失に関連しているとの仮説を立て、検証を行った。

## 対象および方法

### 対象

PD患者のうち病発現頻度および関連因子に関する研究で作成されたデータベースを用い、PD経過中に活動性ICDがみられたPD患者を特定した (方法はすでに報告済み<sup>3</sup>)。初回の評価では、18例の患者でPD経過中にICDが認められた (活動性ICDは11例、寛解期ICDは7例)。このうち15例 (83.3%) が電話による追跡調査面接に参加した。追跡調査に参加した患者の自己申告および診療録のレビューでICD症状の極期と判定された時点での臨床的・人口学的特徴は次の通りであった。すなわち、性別は73.3%が男性、婚姻区分は86.7%が既婚、平均 (SD) 年齢は60.9 (11.1) 歳、平均 (SD) 教育期間は14.8 (3.0) 年、平均 (SD) PD罹病期間は9.4 (4.6) 年であった。

### 方法

電話による追跡調査面接を行うため、著者の1人 (EM) が患者に連絡を取った。初回スクリーニング (活動性ICD患者の場合) または自己申告に基づくICD症状の極期 (非活動性ICD患者の場合) (Time 1) から、追跡調査面接 (Time 2) までの平均 (SD) 期間は29.2 (16.5) カ月であった。

追跡調査面接では、半定型的な臨床面接と、強迫的な買い物・賭博・性行動に関する修正Minnesota Impulse Disorder Interview (MIDI)<sup>16</sup>を実施した。これと同じ方法は、本ICDコホートに関する最初の報告<sup>3</sup>でも用いた。被験者には、各自のICDが「完全寛解」(症状なし)、「部分寛解」(依然として症状はあるが、重大な機能障害はない)、「完全に症状が残存」(時間が経っても症状に変化がない)のいずれの状態にあるか、自己評価してもらった。

面接の一部として、各被験者からICD症状の初回発現日および消失日、ICD症状に対する介入 (例えば、抗PD薬の増量ないし減量、向精神薬の使用、あるいは心理社会的治療の実施)、さらにPDおよび精神疾患に対する過去と現在の薬物療法について、情報を収集した。これらの情報はすべて診療録のレビューで確認し、さらに別の著者 (DW) が再検討した。Time 1およびTime 2 (±6カ月) におけるUnified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)<sup>17</sup> Part III (運動) のスコアは、診療録をレビューして入手した。本研究の目的に鑑み、DA用量の30%を超える減量を大幅な減量と事前に定義した。

### 統計解析

L-ドパの1日用量、DAのL-ドパ換算1日用量 (L-dopa equivalent daily dosage; LEDD)、総LEDD (L-ドパ+DAのLEDD)、UPDRS Part III (運動) のスコアのTime 1およびTime 2での各変化は、関連する2群間の差の検定に用いられるWilcoxon符号付順位検定により検討した。LEDDは従来の報告<sup>18,19</sup>と同様の次式で計算した: L-ドパ 100 mg = 放出制御型L-ドパ 130 mg = L-ドパ 70 mg + COMT阻害剤 = ペルゴリド 1 mg = プラミペキソール 1 mg = ロピニロール 5 mg。p ≤ 0.05を有意とした。

## 結果

### Time 1

Time 1では被験者15例全例がDAの投与を受けてい



TABLE 1. Changes in clinical management and ICD status over time

Subjects no.	Time 1				Time 2				ICD status				
	ICD type	DA use	DA and dose (mg/day)	Levodopa dosage (mg/day)	UPDRS*	Time 1 – Time 2	DA use	DA and dose (mg/day)	Levodopa dosage (mg)	UPDRS*	Intervention for ICD	Outcome: self report	Outcome: MIDI
1	Compulsive sexuality	Yes	Pergolide (5)	500	16	25 mo	No	Not applicable	400	24	Discontinued pergolide; attended sex addiction support group	Full remission	Full remission
2	Compulsive gambling	Yes	Pramipexole (3)	210	13	46 mo	No	Not applicable	720	17	Discontinued pramipexole	Full remission	Full remission
3	Compulsive gambling	Yes	Pramipexole (4)	800	24	22 mo	Yes	Pramipexole (1.5)	700	31	Decreased pramipexole dosage; Switched antidepressant	Partial remission	Compulsive gambling
4	Compulsive gambling	Yes	Pergolide (8)	800	29	16 mo	Yes	Pergolide (8)	1,010	19	None	Fully symptomatic	Compulsive gambling
5	Compulsive buying	Yes	Ropinirole (18)	210	20	35 mo	No	Not applicable	140	22	Discontinued ropinirole	Full remission	Full remission
6	Compulsive buying	Yes	Ropinirole (12)	0	24	29 mo	Yes	Pramipexole (1.25)	0	32	Decreased DA dosage (switched from ropinirole to pramipexole)	Full remission	Full remission
7	Compulsive gambling, buying, sexuality	Yes	Ropinirole (15)	1,320	26	24 mo	No	Not applicable	1,310	35	Discontinued ropinirole	Full remission	Full remission
8	Compulsive gambling	Yes	Ropinirole (4.5)	390	30	23 mo	No	Not applicable	520	28	Discontinued ropinirole; increased antidepressant dosage	Full remission	Full remission
9	Compulsive sexuality	Yes	Pramipexole (4.5)	425	29	20 mo	Yes	Pramipexole (4.5)	390	12	Underwent DBS surgery; decreased amantadine	Full remission	Full remission
10	Compulsive gambling	Yes	Pramipexole (2.25)	0	10	71 mo	No	Not applicable	390	10	Discontinued pramipexole	Full remission	Full remission
11	Compulsive gambling, sexuality	Yes	Ropinirole (21)	0	32	18 mo	Yes	Ropinirole (21)	300	42	None	Partial remission	Compulsive gambling
12	Compulsive sexuality	Yes	Pramipexole (6)	400	36	18 mo	Yes	Pramipexole (1)	700	38	Decreased pramipexole	Partial remission	Compulsive sexuality
13	Compulsive sexuality	Yes	Ropinirole (12)	280	–	58 mo	Yes	Ropinirole (6)	330	–	Decreased ropinirole	Full remission	Full remission
14	Compulsive gambling	Yes	Ropinirole (9)	0	21	17 mo	No	Not applicable	325	23	Discontinued ropinirole	Full remission	Full remission
15	Compulsive sexuality	Yes	Pramipexole (2.75)	0	7	17 mo	Yes	Pramipexole (1.875)	0	11	Decreased pramipexole	Full remission	Full remission

\*N = 14, UPDRS scores unavailable for 1 patient.

TABLE 2. Changes in levodopa equivalent daily dosages (LEDDs) and UPDRS score over time

	Time 1 (mean [SD])	Time 2 (mean [SD])	Average % change	Statistic (Z score [P value])*
Dopamine agonist LEDD	358.7 (179.4)	170.2 (233.3)	-52.6	-3.1 (0.002)
Levodopa daily dosage	349.7 (381.3)	482.3 (358.9)	+37.9	-1.9 (0.05)
Total LEDD	708.3 (482.9)	652.5 (465.3)	-7.9	-0.5 (0.64)
UPDRS motor score <sup>a</sup>	22.6(8.7)	24.6(10.2)	+8.8	-1.3(0.19)

\*Wilcoxon Signed Ranks Test.

<sup>a</sup>N = 14, UPDRS scores unavailable for 1 patient.

た (Table 1)。各 DA の使用割合は、プラミベキソールが 40%、ロピニロールが 47%、ベルゴリドが 13%であった。13 例 (87%) では 1 つの ICD 症状だけがみられたが、2 例では複数の ICD 症状を有していた。また、被験者の約半数 (53%) は強迫的な賭博常習者、40%は強迫的な性行動経験者であり、20%で強迫的な買い物が見られた。抗 PD 薬の平均 (SD) 1 日用量と UPDRS Part III (運動) のスコアは以下の通りであった: L-ドパ = 349.7 (381.3) mg, DA の LEDD = 358.7 (179.4) mg, 総 LEDD = 708.3 (482.9) mg, UPDRS Part III (運動) のスコア = 22.6 (8.7)。

## Time 2

Time 2 では、被験者の約半数 (53%) で DA 投与が継続されていた。DA 投与継続例の 63%がプラミベキソール使用で、25%がロピニロール、13%がベルゴリドであった。抗 PD 薬の平均 (SD) 1 日用量と UPDRS Part III (運動) のスコアは以下のとおりであった: L-ドパ = 482.3 (358.9) mg, DA の LEDD = 170.2 (233.3) mg, 総 LEDD = 652.5 (465.3) mg, UPDRS Part III (運動) のスコア = 24.6 (10.2)。経時的に、L-ドパの統計学的に有意な増量 ( $Z = -1.9$ ,  $p = 0.05$ ) と、DA の LEDD の統計学的に有意な減少 ( $Z = -3.1$ ,  $p = 0.002$ ) が認められたが、総 LEDD に変化はなかった ( $Z = -0.5$ ,  $p = 0.64$ )。UPDRS Part III (運動) のスコアにも経時的な変化はみられなかった ( $Z = 1.3$ ,  $p = 0.19$ ) (Table 2)。

ICD の臨床管理の一環として、患者 12 例 (80%) で DA の投与中止または大幅な減量が行われた。これら全例で ICD 症状が完全または部分寛解したことが報告され、そのうち 10 例 (83%) はすでに活動性 ICD の診断基準を満たしていなかった。DA を投与中止された 7 例 (47%) は時間の経過とともに ICD 症状が完全寛解し、活動性 ICD の診断基準を満たす者はいなかった。

同じ DA を同一用量でそのまま継続投与されたのは 3 例 (20%) のみであった。1 例は DBS 後および他の薬剤

を適応された後、完全寛解した。別の 1 例は部分寛解に達したが、もう 1 例は完全に症状が残存した。

完全または部分寛解に達した患者 4 例では、DA 治療の変更に加えて (3 例)、もしくは DA 治療の代替として (1 例)、ICD 症状への臨床的介入が行われた。補助療法として、1 例は性的耽溺 (sex addiction) に関する支援グループの活動に参加し、2 例では抗うつ薬への変更もしくは使用中の抗うつ薬が増量された。残りの患者 1 例は DBS 後も同じ DA を同一用量で継続したが、DBS 後はアマンタジンが投与中止された。

## 考 察

今回の研究は、我々が知る限り、ICD を伴う PD 患者の長期臨床アウトカムを日常診療との関連において検討した最初の症例集積研究である。本研究の症例では、ICD と診断された後は患者個々のドパミン補充療法は大幅に変更されており、また DA を投与中止ないし大幅に減量したすべての患者で、ICD 症状は完全寛解ないし臨床的に有意に軽快した。この結果は、DA への曝露を低減すると ICD 症状が改善されるという我々の仮説と一致した。

本研究にはいくつかの限界がある。第 1 に、当初の ICD 被験者の 80%超が実際に追跡調査面接に参加したとはいえず、適格者全員に連絡を取ることはできなかった。第 2 に、サンプルサイズが比較的小さく、DA 投与 ICD 患者のみをデータベースで特定し、PD の精神科的合併症を重点研究領域とする 2 つの運動障害関連施設の患者を対象とした。この結果、今回の知見を一般化するには限界がある。第 3 に、データは主として電話面接によって得られたものである。対面面接であれば、さらに正確かつ完全な情報が得られた可能性がある。最後に、本研究は対照群を置いていないため、得られた結論には限界がある。例えば、PD および非 PD 患者における ICD の自

然史はよく分かっていないため、DA 曝露の全般的な低減が ICD 症状の改善とは無関係であった可能性も考えられる。

本研究の結果は、PD における DA 投与と ICD との関連性について更なるエビデンスを提供するものである。多くの症例で DA の投与開始と ICD に伴う問題行動発現との間に長いタイムラグのあることが報告されているが、DA 投与と ICD との関連性を確定するために無作為試験を実施するのは現実的ではない。さらに、ICD と DA 投与との関連性を支持するエビデンスの存在を考慮しても、ICD を伴う PD 患者を対象に無作為に DA の投与を中止する試験を行うことは倫理的に妥当であるとは思えない。したがって、ICD に対する DA 投与の影響について入手できる最良のエビデンスは、横断的研究ならびに臨床集団の慎重な長期追跡調査で得られると考えられる。

今回の結果は、DA を投与中止ないし減量すると ICD 症状が抑制または消失するという、これまでの症例報告と矛盾しない。この結果は、STN DBS を施行した小規模 ICD 患者集団で認められたアウトカムとも類似しているが、これらの患者ではいずれも DBS 後、総 LEDD の有意な減量に関連して ICD 症状が消失した<sup>15</sup>。

全体的にみると、患者の総 LEDD は 2 つの時点でほぼ同じであったが、L-ドパおよび DA 投与間のバランスには全体として変化がみられた。すなわち、Time 1 において、L-ドパの 1 日用量および DA の LEDD は本質的に同じであったが、Time 2 では、L-ドパ投与に比重が移っており、L-ドパの 1 日用量は DA LEDD の 4 倍近くまで増加していた。UPDRS Part III (運動) のスコアに経時的な変化が認められなかったことから、DA から L-ドパに投与バランスを変更することで、全体として ICD 患者の運動症状が適切に管理できることが示唆される。慢性的な高用量 L-ドパ投与は長期有害作用 (例えばジスキネジアや motor fluctuation) を引き起こす可能性もあるが<sup>20</sup>、今回の結果は、DBS 施行患者で得られた知見と合わせ、PD 患者の ICD 症状に対して有効と考えられる 2 つの管理法を示唆している。すなわち、L-ドパと DA の投与バランスを変更して L-ドパに比重を置くことと、STN DBS の施行であり、後者はドパミン作動性治療の全体的な抑制につながる。ただし、最近の症例報告では、両側 STN DBS 後に初めて認知機能低下を背景とする病的賭博が発現した長期 DA 投与の一例が報告されており、この知見に留意する必要がある<sup>21</sup>。ただし、この患者の賭博に対する

衝動は、DBS の神経刺激スイッチをオフにすることで消失した。その後パラメータを変えて刺激を再開したところ、ICD 症状が再発し、DA 投与を中止しない限り STN 刺激の継続は不可能であった。このように、ICD 症状と PD 治療との関連性については、特に個々の患者特性を考慮して、さらに研究を進める必要がある。

また、DA 投与に伴い PD 患者で発現した ICD に対し、他の治療法が有効であるかどうかを検討することも重要である。本研究の対象患者 1 例は同じ DA を同じ用量で継続したにもかかわらず、ICD 症状が部分寛解したことから、その他の因子が ICD 症状の経時的変化に寄与する可能性が示唆される。さらに PD 患者の多くは、DA を使用すると運動機能が改善するため、DA の投与中止には消極的である。したがって、非定型抗精神病薬や抗うつ薬など、PD 患者の ICD 治療への有用性が報告されている精神科用薬剤を用いて無作為投与試験を実施する必要がある。さらに、Gamblers' Anonymous (病的賭博患者の自助グループ) への参加など、心理社会的介入の役割についても未だ研究がなされていない。このような他の治療法の検証を待つ一方、DA 投与中の ICD を管理するための比較的簡単かつ有効と思われる方法の 1 つとして、DA 曝露の低減と L-ドパ増量を考慮すべきである。

## 謝 辞

本研究は米国立精神衛生研究所 (National Institute of Mental Health) の助成 (No. 067894) を受けた。

## REFERENCES

1. Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prospective prevalence of pathological gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006;66:1750–1752.
2. Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67:1254–1257.
3. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63:969–973.
4. Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:381–386.
5. Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:1258–1261.
6. Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord* 2006;21:524–529.
7. Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfà F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:2068–2072.
8. Grosset KA, Macphee G, Pal G, et al. Problematic gambling on dopamine agonists: not such a rarity. *Mov Disord* 2006;21:2206–2208.

9. Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 2003;61:422-423.
10. Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, et al. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62: 1-5.
11. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64:212-216.
12. Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000;15:869-872.
13. Sevincok L, Akoglu A, Akyol A. Quetiapine in a case with Parkinson disease and pathological gambling [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:107-108.
14. Seedat S, Kesler S, Niehaus DJH, et al. Pathological gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents. *Depress Anxiety* 2000;11:185-186.
15. Ardouin C, Voon V, Worbe Y, et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2006;21:1941-1946.
16. Christenson GA, Faber RJ, deZwaan M. Compulsive buying: descriptive characteristics and psychiatric comorbidity. *J Clin Psychiatry* 1994;55:5-11.
17. Fahn S, Elton RL, the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information; 1987. p 153-163.
18. Hobson DE, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group.[see comment]. *JAMA* 2005;287:455-463.
19. Herzog J, Volkmann J, Krack P, et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1332-1337.
20. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001;56 (Suppl 5):S1-S88.
21. Smeding HMM, Goudriaan AE, Foncke EMJ, Schuurman PR, Speelman JD, Schmand B. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:517-519.



## Abstract

# ミオクローヌス・ジストニア症候群：11家系の臨床像・疾患経過・遺伝的特徴

Myoclonus–Dystonia Syndrome: Clinical Presentation, Disease Course, and Genetic Features in 11 Families

\*Nardo Nardocci, MD, Giovanna Zorzi, MD, Chiara Barzaghi, MSc, Federica Zibordi, MD, Claudia Ciano, MD, Daniele Ghezzi, MSc, and Barbara Garavaglia, PhD

\*Department of Child Neurology, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “Carlo Besta”, Via Celoria 11, Milano, Italy

ミオクローヌス・ジストニア症候群 (myoclonus-dystonia syndrome; MDS) は、多様な臨床的・遺伝的特徴を示す遺伝性の運動障害である。ε - サルコグリカン (epsilon sarcoglycan; SGCE) 遺伝子変異は MDS の重要な原因の 1 つである。本論文では、11 家系の患者 20 例に対する臨床的・遺伝的研究結果を報告する。本研究では、9 家系で 6 つの新規変異ならびに既報告

の 2 つの変異が認められた。大部分の患者ではミオクローヌスとジストニアが組み合わさった症状がみられたが、非常に早期の発症、遠位ミオクローヌス、下肢障害といった非定型的と考えられる臨床所見もかなり高い割合で認められた。疾患の経過も様々で、運動症状が進化する例もあれば自然寛解する例もあった。変異陽性例と変異陰性例の臨床像に明らかな違いはなかった。

Movement Disorders Vol. 23, No. 1, 2008, pp. 28-34

### Key Word

ミオクローヌス・ジストニア, 小児, ε - サルコグリカン遺伝子, 臨床像, 神経生理学

TABLE 3. Polymyographic aspects of myoclonus

Fam. No.	Pt. No	SGCE mutation	Duration of bursts (ms)	Other characteristics	Distribution	Presence at rest	Presence with postural maintenance	Presence with voluntary movements	Stimuli sensitivity
1	Pt. 1	+	100–500	Synchr, isol	Proximal and distal	No	Yes	Yes	No
	Pt. 2	+	60–250	Synchr, arrhyt	Proximal and distal	No	Yes	Yes	No
	Pt. 3	+	100	Synchr, isol	Proximal and distal	No	No	Yes	Yes
2	Pt. 4	+	50–300	Synchr, arrhyt	Proximal and distal	No	No	Yes	Yes
	Pt. 5	+	80–150	Synchr, isol	Proximal and distal	No	No	Yes	No
3	Pt. 6	–	80–200	Synchr, isol	Proximal and distal	Yes	Yes	Yes	n.t
	Pt. 8	–	100–15	Synchr, isol	Proximal	No	No	Yes	n.t
	Pt. 7	–	60–250	Synchr and asynchr, isol	Proximal	No	Yes	Yes	n.t
4	Pt. 9	+	100–200	Synchr, arrhyt	Proximal and distal	No	No	Yes	n.t.
5	Pt. 10	+	50–400	Synchr, arrhyt	Proximal and distal	Yes	Yes	Yes	Yes
6	Pt. 12	+	100–150	Synchr and asynchr, arrhyt	Proximal and distal	Yes	Yes	Yes	n.t.
7	Pt. 14	+	150–400	Synchr, arrhyt	Proximal and distal	Yes	Yes	Yes	n.t.
8	Pt. 16	+	100–300	Synchr, arrhyt	Proximal and distal	No	Yes	Yes	Yes
9	Pt. 17	–	100–200	Synchr, arrhyt	Distal	Yes	Yes	Yes	n.t
10	Pt. 18	+	100–300	Synchr and asynchr, arrhyt	Proximal and distal	No	Yes	Yes	No
11	Pt. 20	+	100–150	Synchr, arrhyt	Proximal and distal	Yes	Yes	Yes	n.t

n.t.: not tested; synchr: synchronous; asynchr: asynchronous; isol: isolated; arrhyt: arrhythmic.

## Abstract

# 動作緩慢と固縮を伴うパーキンソン症候群におけるアルギニン負荷成長ホルモン分泌刺激試験

## The Arginine Growth Hormone Stimulation Test in Bradykinetic-Rigid Parkinsonisms

\*Maria Teresa Pellecchia, MD, Katia Longo, MD, Michela Manfredi, MD, Claudio Lucetti, MD, Giovanni Cossu, MD, Alfredo Petrone, MD, Roberto Marconi, MD, Mariachiara Sensi, MD, Antonio Epifanio, MD, Roberto Eleopra, MD, Roberta Marchese, MD, Tomaso Scaravilli, MD, Letterio Morgante, MD, Giovanni Abbruzzese, MD, Ubaldo Bonuccelli, MD, Edoardo Donati, MD, Rosario Pivonello, MD, Annamaria Colao, MD, and Paolo Barone, MD

\*Department of Neurological Sciences, University of Naples "Federico II", Naples, Italy

アルギニン負荷による成長ホルモン (growth hormone; GH) 分泌刺激試験は、パーキンソン型多系統萎縮症 (Parkinsonian variant of multiple system atrophy; MSA-P) と特発性パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) との鑑別に有効である。本研究の目的は、アルギニン負荷 GH 分泌刺激試験による進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP), MSA-P, PD の鑑別精度を評価することである。MSA-P 患者 26 例, PSP 患者 23 例, PD 患者 26 例, 健常対照被験者 80 例にアルギニンを投与後、血清試料を採取して GH 反応を測定した。GH 濃度とその最高値の群間比較には ANOVA と Bonferroni 検定を用いた。受信者動作特性 (ROC) 曲線を解析し、MSA-P, PSP, PD の鑑別に最も適したアルギニンのカットオフ値を決定した。GH の最高値は、PD 群 ( $8.74 \pm 0.98 \mu\text{g/L}$ ),

PSP 群 ( $6.64 \pm 0.82 \mu\text{g/L}$ ), 対照群 ( $8.59 \pm 0.44 \mu\text{g/L}$ ) に比べ、MSA-P 群 ( $1.46 \pm 0.29 \mu\text{g/L}$ ) で有意に低かった ( $p < 0.01$ )。PSP 患者では、PD 患者および対照被験者に比べ、GH の最高値が遅れて出現する傾向がみられた。カットオフ値を  $4 \mu\text{g/L}$  とした場合、アルギニン負荷 GH 分泌刺激試験の PD と MSA-P との鑑別における感度は 92%, 特異度は 96% であり、PSP と MSA-P との鑑別における感度は 78%, 特異度は 96% であった。アルギニンに対する GH 反応によって、PD および PSP と MSA-P を高い精度で鑑別できる。PSP 患者のアルギニンに対する神経内分泌反応は、MSA-P 患者とは異なり正常対照被験者や PD 患者と一致しなかった。今回の結果から、GH 分泌を制御する中枢機構の障害が PSP と MSA-P では異なることが示唆される。

Movement Disorders Vol. 23, No. 2, 2008, pp. 190-194

**Key Word** 成長ホルモン, アルギニン負荷試験, 進行性核上性麻痺, 多系統萎縮症

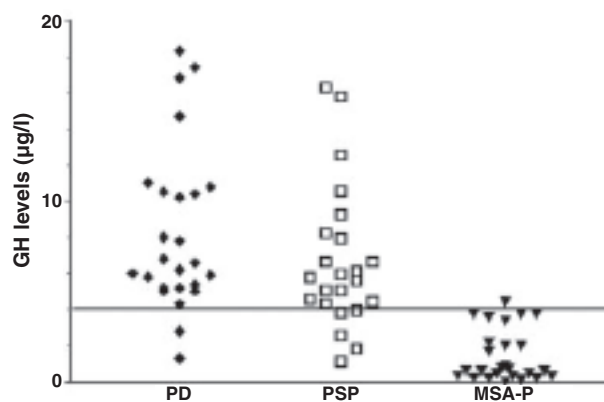


FIG. 2. Distributions of GH peaks after the arginine test in patients with PD, PSP, or MSA-P. The continuous line indicates the optimum cut-off value of  $4 \mu\text{g/L}$ .

## Abstract

# パーキンソン病における怒り：症例対照研究

## Anger in Parkinson's Disease: A Case-Control Study

\*Yolanda Macías, PhD, Julián Benito-León MD, PhD, Elan D. Louis MD, MSc, and Antonio Cano-Vindel, PhD

\*Parkinson's Disease Association of Móstoles, Móstoles, Madrid, Spain

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者には認知障害/精神症状が高頻度に見られ、運動症状と同様に日常生活に支障をもたらす。禁欲的で融通の利かない性格特性とPDとの関連が指摘されている。これまでPDにおいて多くの性格特性に関する研究が行われてきたが、PDにおける易怒性の性格および怒りの表出性に関する系統的な研究は行われていない。本研究では、易怒性の性格と怒りの表出性を評価するために、6項目の尺度と怒り表出指数 (anger expression index) で構成される State-Trait Anger Expression Inventory-2 (STAXI-2) のスペイン語版を用いた。本研究は、抑うつ症状を伴う126例のPD患者と、年齢および性別をマッチさせた126例の対照被験者を対象とした。PD患者群は対照群に比べ、「状況的怒り (感情的になっている場面での怒りの強さ)」(15.8 ± 3.1 対 17.9 ± 5.3,  $p < 0.001$ ), 「性格的怒り (日頃、怒りを感じる頻度)」(19.2 ± 5.3 対 20.7 ± 6.0,  $p < 0.05$ ), 「怒りの外

向的表出 (周りの人や物に怒りをぶつける傾向)」(9.0 ± 2.5 対 10.5 ± 3.0,  $p < 0.001$ ), 「怒り表出指数」(26.1 ± 8.8 対 29.6 ± 9.4,  $p = 0.002$ ) のレベルが低く、「怒りの内向的表出 (怒りを内に秘めたり抑えたりする傾向)」(14.0 ± 3.4 対 12.2 ± 3.2,  $p < 0.001$ ), 「怒りの外向的抑制 (周りの人や物に怒りをぶつけるのを抑えることで怒りをコントロールする傾向)」(18.6 ± 5.0 対 16.1 ± 5.0,  $p < 0.001$ ), 「怒りの内向的抑制 (心を落ち着けたり気持ちを冷ましたりすることで怒りをコントロールする傾向)」(14.3 ± 4.7 対 13.0 ± 4.5,  $p < 0.05$ ) のレベルが高かった。これらの差は、年齢、性別および抑うつ症状について補正した解析でも認められた。結論: PD患者は、外向的に怒りを表出する傾向が低く、怒りを抑制する傾向が高かった。今回の結果により、PD患者にみられる禁欲的な性格特性の別の側面が示された。

Movement Disorders Vol. 23, No. 2, 2008, pp. 195-199

**Key Word** パーキンソン病, 非運動症状, 精神医学

**TABLE 1.** Comparison of demographic and clinical characteristics of PD patients with depressive symptoms vs. controls

	PD patients (N = 126)	Controls (N = 126)	P value
Age in years	67.7 ± 8.9 (69)	67.1 ± 9.6 (68)	0.66 <sup>a</sup>
Gender (female)	63 (50%)	63 (50%)	1.00 <sup>b</sup>
Hoehn and Yahr stage	Stage I = 3 Stage II = 64 Stage III = 47 Stage IV = 12	Not applicable	
Disease duration (yr)	6.6 ± 5.2 (5)	Not applicable	
Tridimensional depression questionnaire	52.8 ± 22.5	32.4 ± 17.7	<0.001 <sup>a</sup>

Results are means ± SD, and (medians).

<sup>a</sup>Mann-Whitney U test.

<sup>b</sup> $\chi^2$  test.

## Abstract

# パーキンソン病患者のすくみ足と遂行機能

## Freezing of Gait and Executive Functions in Patients with Parkinson's Disease

\*, \*\*Marianna Amboni, MD, Autilia Cozzolino, MD, Katia Longo, MD, Marina Picillo, MD, and Paolo Barone, MD, PhD

\*Department of Neurological Sciences, University "Federico II," Naples, Italy

\*\*Istituto di Diagnosi e Cura "Hermitage Capodimonte," Naples, Italy

すくみ足 (freezing of gait; FOG) はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者によくみられる症状であり、運動障害の原因となる。FOGは通常数秒間続く。FOGは短時間の発作性事象で、患者はこの間は歩行動作を開始・継続することができない。FOGは高頻度に見られる症状であるにもかかわらず、その病態生理は不明である。前頭葉の機能障害あるいは前頭葉 - 大脳基底核間の連携離断 (disconnection) が FOG に関与すると考えられることから、本研究では神経心理学的検査によって PD 患者の前頭葉機能を検討した。「薬効 on」期にすくみ現象を伴う (FOG+) 初期 PD 患者 13 例 (Hoehn & Yahr (HY) scale のスコア  $\leq 2.5$ ) と、年齢・HY scale のスコア・罹病期間をマッチさせたすくみ現象を伴わない (FOG-) PD 患者 15 例を対象とした。

認知症または抑うつ症状を伴う患者はいなかった。これらの PD 患者に対し、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、FOG 質問票、Mini Mental State Examination (MMSE)、frontal assessment battery (FAB)、音素言語流暢度 (phonemic verbal fluency) 検査、Stroop test (第 II 部、第 III 部)、ten-point clock test (TPCT) による評価を行った。2 群間で UPDRS および MMSE のスコアに差はみられなかった。FAB、言語流暢度、TPCT の各スコアは、FOG- 患者よりも FOG+ 患者で有意に低かった (FAB:  $p = 0.008$ , 音素言語流暢度:  $p = 0.011$ , TPCT:  $p = 0.024$ )。初期 PD 患者では、FOG と前頭葉機能試験のスコア低下との間に関連性が認められた。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 3, 2008, pp. 395-400

**Key Word** すくみ足, パーキンソン病, 遂行機能

**TABLE 2.** Cognitive evaluation<sup>a</sup>

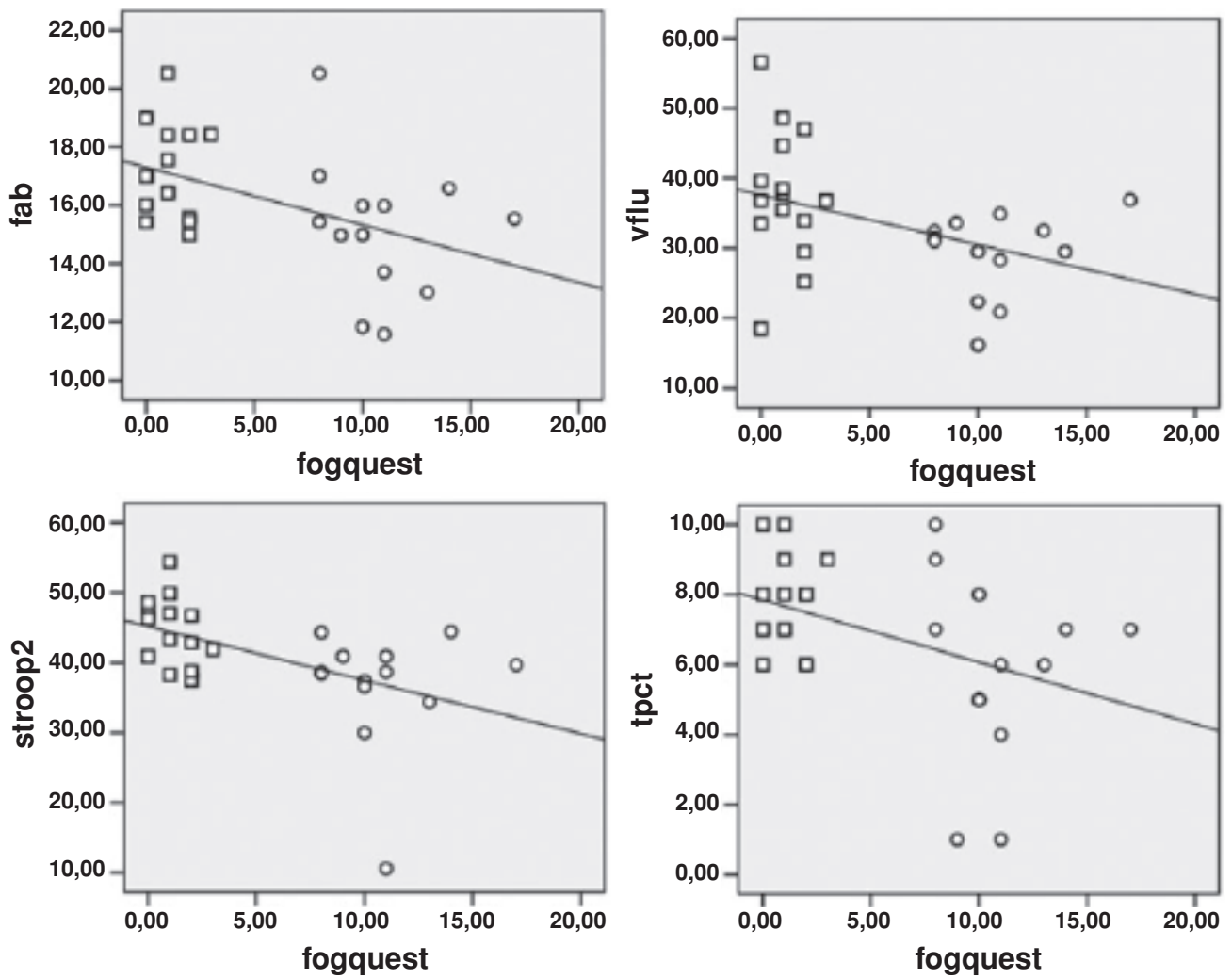
	FOG+ (n = 13)	FOG- (n = 15)	P value
Verbal fluency	29.19 $\pm$ 5.97	37.50 $\pm$ 9.43	0.011
FAB	14.0 $\pm$ 2.16	15.95 $\pm$ 1.33	0.008
TPCT	5.85 $\pm$ 2.70	7.73 $\pm$ 1.33	0.024
Stroop II	36.55 $\pm$ 8.68	44.67 $\pm$ 4.73	0.004
Stroop III	18.24 $\pm$ 5.3	21.42 $\pm$ 3.82	0.077

Values are mean  $\pm$  SD.

<sup>a</sup>Scores are age and education adjusted.

FAB: frontal assessment battery; TPCT: ten-point clock test.





**FIG. 1.** Correlations between FOG-Questionnaire (fogquest) scores and FAB (fab), verbal fluency (vflu), Stroop II (stroop2), and TPCT (tpct) scores. Squares: FOG-; Circles: FOG+.

## Abstract

# パーキンソン病患者の意思決定：Iowa Gambling Task による行動および生理学的パターンの解析

Decision Making in Parkinson's Disease: Analysis of Behavioral and Physiological Patterns in the Iowa Gambling Task

\*Mutsutaka Kobayakawa, PhD, Shinichi Koyama, PhD, Masaru Mimura, MD, and Mitsuru Kawamura, MD

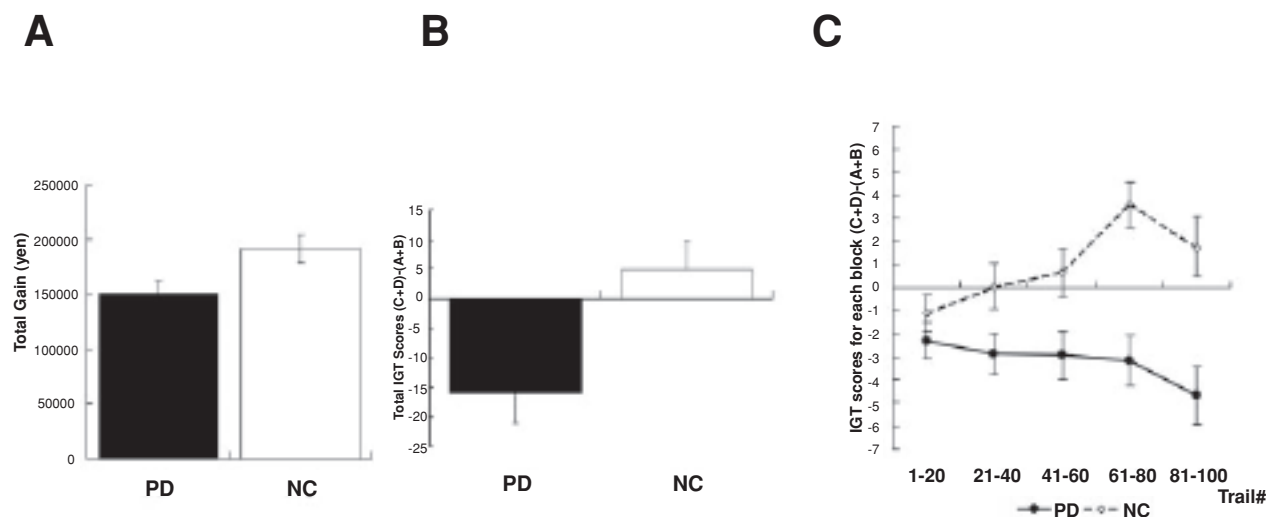
\*Department of Neurology, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

最近の研究では、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) に伴う社会的認知機能の障害が報告されている。しかし、これに伴って PD 患者の行動に異常が生じるかどうかについては、なお議論の余地がある。本研究の目的は、Iowa Gambling Task (IGT) を用いて PD 患者の意思決定を検討することである。認知症を伴わない初期 PD 患者を多数募集し、IGT を実施した。また、感情的興奮の尺度として、IGT 実施中に皮膚コンダクタンス反応 (skin conductance response; SCR) を記録した。IGT において、PD 患者は健常対照 (normal control; NC) 被験者に比べ、リスクの高い不利なカードの山を選択する傾向にあった。また、意思決定前およ

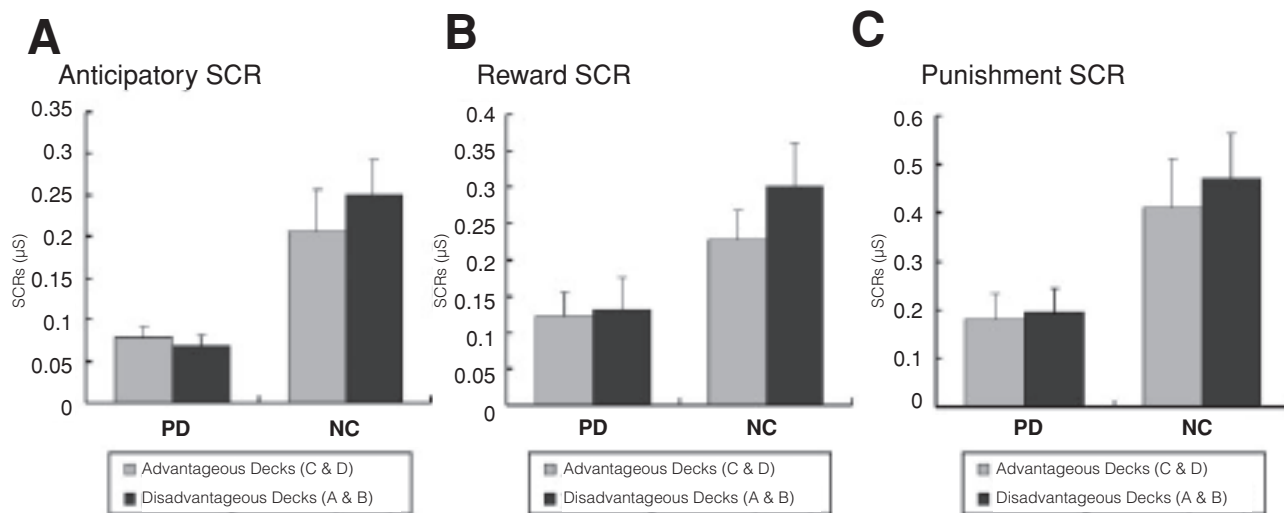
び報酬や罰金を受けた後の SCR は、NC 被験者よりも PD 患者で低かった。PD 患者が高リスクの選択を行う傾向は、年齢、学歴、全般的な認知機能、PD 重症度とは関連しなかった。以上の結果から、PD 患者の意思決定は、他の認知機能よりも、むしろ疾患そのものに影響を受けており、PD 患者の高リスク行動には感情的反応の乏しさが関連していることが確認された。PD 患者の行動および SCR のパターンは、扁桃体に障害のある患者と類似していた。PD 患者にみられる高リスクを選択する傾向は、扁桃体 (リスク判断への関与が知られている) の機能障害により説明できると考えられる。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 4, 2008, pp. 547-552

**Key Word** 意思決定, Iowa Gambling Task, 皮膚コンダクタンス反応, 社会的認知機能, パーキンソン病



**FIG. 1.** Results from the Iowa Gambling Task. Significant differences were observed between the amount made by PD patients and that made by the normal control subjects (A). The total IGT scores (B) and IGT scores for each block of 20 card selections (C) were significantly different. PD patients chose risky decks significantly more frequently than the NC subjects.



**FIG. 2.** Results from the SCR analysis. PD patients generated lower anticipatory (A), reward (B), and punishment (C) SCRs than the NC subjects.

## Abstract

# パーキンソン病における反復経頭蓋磁気刺激の治療効果： $^{11}\text{C}$ -raclopride PET による解析

Therapeutic Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease: Analysis of [ $^{11}\text{C}$ ] Raclopride PET Study

\*Ji Youn Kim, MD, Eun Joo Chung, MD, Won Yong Lee, MD, PhD, Hee Young Shin, MD, Gyeong Han Lee, MD, PhD, Yearn-Seong Choe, MD, PhD, Yong Choi, PhD, and Byeong Joon Kim, MD, PhD

\*Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) に有効な治療手段として使用されてきた。しかし、PD に対する rTMS の治療上の価値および/またはプラセボ効果については、まだ明らかになっていない。PD における rTMS の治療上の価値および/またはプラセボ効果を検討するため、PD 患者 9 例に rTMS を 2 回実施し、その前後で Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動) のスコアおよび  $^{11}\text{C}$ -raclopride PET による総細胞外ドパミン濃度を比較した。薬効 off 期の連続 2 日間、周波数 5 Hz の刺激 15 回からなる rTMS (強度: 安静時運動閾値の 90%)

を 2 回にわたり、症状が強い側の運動皮質 (motor cortex; MC) の手指領域に実施した。MC への一側 rTMS 施行後、平均 raclopride 結合能 (binding potential; BP) は、刺激側の被殻および尾状核領域だけでなく (それぞれ  $-4.9\%$  および  $-6.5\%$ ) ( $p > 0.05$ ), 非刺激半球の被殻および尾状核領域でも低下していた (それぞれ  $-6.6\%$ ,  $p > 0.05$  および  $-12.1\%$ ,  $p = 0.049$ )。UPDRS Part III (運動) のスコアは有意に低下していた ( $35.0 \pm 14.1$  から  $32.0 \pm 13.4$  に低下,  $p = 0.049$ )。一側 rTMS により非刺激側の腹側線条体において raclopride BP が低下したことから、rTMS 施行中にプラセボ反応が生じることが示された。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 2, 2008, pp. 207-211

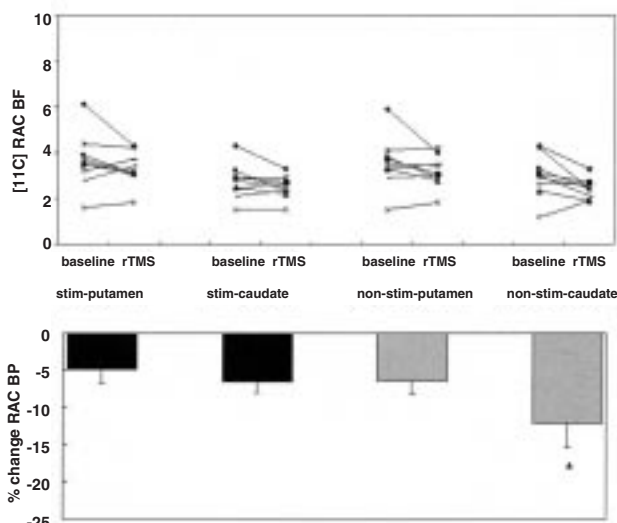
**Key Word** 反復経頭蓋磁気刺激,  $^{11}\text{C}$ -raclopride PET, パーキンソン病, プラセボ効果



**TABLE 1.** Clinical data of the enrolled Parkinson's disease patients

Subjects	Sex	Age (yr)	Disease duration (yr)	More affected side	H-Y stage	Medication
1	Female	53	6	Left	2	Drug naive
2	Male	64	2	Right	1	Ropinirole, 3 mg/day
3	Male	54	6	Left	2	Levodopa, 600 mg/day Ropinirole, 3 mg/day
4	Female	40	2	Left	2	Levodopa, 300 mg/day
5	Male	67	11	Right	3	Levodopa, 600 mg/day
6	Male	68	6	Left	2	Levodopa, 450 mg/day Ropinirole, 6 mg/day
7	Male	43	3	Left	2	Levodopa, 300 mg/day Ropinirole, 3 mg/day
8	Female	53	8	Right	2	Levodopa, 150 mg/day Ropinirole, 1.5 mg/day
9	Female	60	4	Left	3	Levodopa, 300 mg/day Ropinirole, 3 mg/day
Mean $\pm$ SD	Male: 5 Female: 4	55.8 $\pm$ 10.0	5.3 $\pm$ 3.0	Right: 3 Left: 6	2.1 $\pm$ 0.5	

H-Y stage, Hoehn and Yahr stage.  
SD, standard deviation.



**FIG. 1.** On the top, [ $^{11}\text{C}$ ] raclopride BP (baseline and following rTMS), from the caudate and putamen of the stimulated and nonstimulated hemispheres, extracted with spherical regions of interests and calculated using a simplified reference tissue (cerebellum) method to measure changes in BP. On the bottom, the figure displays the percentage changes in [ $^{11}\text{C}$ ] raclopride BP for the stimulated (black bar) and nonstimulated (gray bar) hemispheres. The magnitude of change in binding was significant in the caudate of nonstimulated hemisphere ( $P < 0.05$  by Wilcoxon signed rank test).

## Abstract

# パーキンソン病患者における鏡像運動

## Mirror Movements in Patients with Parkinson's Disease

\*Donatella Ottaviani, MD, Dorina Tiple, MD, Antonio Suppa, MD, Carlo Colosimo, MD, Giovanni Fabbrini, MD, Massimo Cincotta, MD, Giovanni Defazio, MD, and Alfredo Berardelli, MD

\*Department of Neurological Sciences and Neuromed Institute (IRCCS), "La Sapienza" University of Rome, Rome, Italy

鏡像運動 (mirror movement; MM) とは、一側の随意運動時に反対側の同一身体領域にみられる不随意運動のことである。本研究の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者 274 例および健常被験者 100 例の任意抽出サンプルにおいて MM の発現頻度と分布を比較し、MM と PD 臨床像との関連性を検討することである。手部の MM を Woods and Teuber scale に従ってスコア化した。MM の発現頻度は、PD 患者の方が健常被験者よりも低かった (29%対 71%,  $p < 0.0001$ )。MM の分布も両群で異なり、健常被験者群では両側性の場合が多かったが、PD 患者群では常

に一側性であった。パーキンソン徴候が一側性の場合、MM は常に健側に生じ、パーキンソン徴候が両側性の場合、MM は障害の弱い側に認められた。MM がみられた PD 患者は、MM のない患者に比べ、Hohen and Yahr (HY) 分類のスコアが有意に低かった。同様に、Woods and Teuber scale のスコアで判定した MM の程度と HY 分類の間にも、有意な逆相関が認められた ( $r = -0.16$ ,  $p < 0.01$ )。PD 患者ではおそらく、パーキンソン徴候をもたらす病態生理学的機序と運動の左右差が生じる機序とが複雑に相互作用し、これに伴い MM の発現頻度が低くなっていると考えられる。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 2, 2008, pp. 253-258

**Key Word** 運動系, 運動, パーキンソン病

**TABLE 2.** Distribution of the Woods and Teuber scale scores for mirror movements in the various tasks in patients with Parkinson's disease and healthy subjects

	Parkinsonian patients	Healthy subjects	<i>P</i>
Woods and Teuber scale			
Task 1: tapping the thumb against the index finger			0.16
Score 1	29	32	
Score 2	4	12	
Score 3	0	0	
Score 4	0	0	
Task 2: finger-thumb opposition			0.24
Score 1	51	74	
Score 2	17	35	
Score 3	0	3	
Score 4	0	0	
Task 3: hand opening-closing			0.02
Score 1	29	37	
Score 2	11	8	
Score 3	6	0	
Score 4	1	0	
Task 4: First dorsal interosseous muscle isometric contraction			0.32
Score 1	22	19	
Score 2	6	8	
Score 3	0	1	
Score 4	0	0	

$\chi^2$  test(Fisher exact test when appropriate).

**TABLE 3.** Demographic and clinical characteristics of Parkinson's disease patients with and without mirror movements

	Parkinson's disease patients with mirror movements	Parkinson's disease patients without mirror movements	<i>P</i> values
Number	76	186	
Sex (men/women)	45/31	108/78	0.86
Mean age (years) $\pm$ SD	67.6 $\pm$ 8.2	69.3 $\pm$ 9.3	0.17
Mean disease duration (years) $\pm$ SD	6.9 $\pm$ 5.7	8.3 $\pm$ 5.7	0.072
UPDRS (mean $\pm$ SD)			
Tremor	2.9 $\pm$ 3	3.1 $\pm$ 3.3	0.34
Rigidity	6.1 $\pm$ 2.7	6.1 $\pm$ 3.2	0.43
Bradykinesia	10.3 $\pm$ 4.5	10.7 $\pm$ 4.9	0.53
Hoehn-Yahr staging (%)			
1	9 (12%)	15 (8%)	
1.5	8 (10%)	17 (9%)	0.042
2	29 (38%)	61 (33%)	
2.5	14 (18%)	20 (11%)	
3	13 (17%)	36 (19%)	0.003
4	3 (4%)	33 (18%)	
5	0 (0%)	4 (2%)	
Mean $\pm$ SD	3.3 $\pm$ 1.3	3.9 $\pm$ 1.5	
Levodopa treatment			
Number of patients (%)	57 (75%)	150 (80%)	0.31
Daily dose (mg)	518 $\pm$ 269	567 $\pm$ 290	0.27
Duration (months)	67 $\pm$ 67	78 $\pm$ 66	0.29
Dopamine agonist treatment			
Number of patients (%)	40 (52%)	85 (46%)	0.31
Duration	39 $\pm$ 46	34 $\pm$ 45	0.52
Motor fluctuations (%)	30 (39%)	82 (44%)	0.5
Dyskinesia (%)	18 (24%)	63 (34%)	0.32

*P* by  $\chi^2$  test(Fisher's exact test when appropriate) and Mann-Whitney *U* test.

## Abstract

# パーキンソン病における衝動性と衝動制御障害の関連性

## The Relationship Between Impulsivity and Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease

\*Ioannis U. Isaias, MD, Chiara Siri, PhD, Roberto Cilia, MD, Danilo De Gaspari, MS, Gianni Pezzoli, MD, and Angelo Antonini, MD

\*Parkinson Institute, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milan, Italy

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では、ドパミン作動性薬剤に関連して様々な行動障害が起こると考えられ、近年この問題が認識されるようになっていく。本研究では、安定用量のドパミンアゴニストおよびレボドパ (L-ドパ) 投与を受け、認知機能が正常である連続した PD 患者 50 例と健常対照被験者 100 例を対象に、強迫的な性行動・強迫的買物行動・間欠性爆発性障害は Minnesota Impulsive Disorders Interview (MIDI) で、病的賭博は South Oaks Gambling Screen (SOGS) で、衝動性は Barratt Impulsiveness Scale で、強迫性は Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory で、抑うつは Geriatric Depression Scale でそれぞれ評価した。全体として、PD 患者の 28% (14/50 例) と健常

対照被験者の 20% (20/100 例) で、MIDI または SOGS スコアに衝動制御障害を示す異常行動が 1 つ以上認められた。衝動性 ( $p = 0.006$ ), 強迫性 ( $p < 0.001$ ), 抑うつ ( $p < 0.001$ ) のスコアは、対照群よりも PD 群で高かった。PD 群において衝動性、強迫性、抑うつ各スコアの相関性は認められなかった。PD 群では、男性で衝動性スコア高値の場合に MIDI で衝動制御障害と判定される確率が上昇したが、ドパミン作動性薬剤の用量や種類との間に関連は認められなかった。衝動制御障害は対照群でも多くみられた。高い衝動性や抑うつといった患者個人の感受性因子により、安定したドパミン補充療法を受ける PD 患者の異常行動が増加すると考えられる。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 3, 2008, pp. 411-415

**Key Word** パーキンソン病, 衝動制御障害, 衝動性, 強迫性



**TABLE 1.** Number of PD patients and healthy controls (male patients in brackets) with ICDs and domain distribution

ICDs scales	PD	Controls
MIDI CB	5 (1)	9 (1)
MIDI ED	1	6 (2)
MIDI CS	2 (1)	1 (1)
SOGS	1	1
CB + CS	2 (2)	0
CB + ED	1 (1)	1 (1)
ED + CS	0	1 (1)
CB + CS + ED	0	1 (1)
CB + CS + SOGS	1 (1)	0
CB + ED + SOGS	1 (1)	0

MIDI, Minnesota Impulsive Disorders Interview; CB, compulsive buying; ED, intermittent explosive disorder; CS, compulsive sexual behavior; SOGS, South Oaks Gambling Screen; (pathological gambling).

**Table 2.** Parkinson's disease patients and healthy controls with and without impulse control disorders

PD patients	All patients (n = 50)	ICDs positive (n = 14)		ICDs negative (n = 36)		P value
Men, no (%)	31 (62%)	7 (50%)		24 (67%)		0.02
Age (yr)	65 (9)	60 (9)	47–76	65 (9)	51–80	0.04
Education (yr)	9 (4)	10 (5)	5–17	9 (4)	5–17	0.64
BIS–11A	50.4 (11.7)	57.5 (10)	38–75	47.6 (11.3)	32–76	0.006
BIS–11A men	53 (11)	61.1 (7)	53–75	50.7 (11)	30–76	0.02
BIS–11A women	45 (11)	53.8 (11.7)	38–70	41.2 (9.1)	32–3	0.02
GDS–15	4.3 (3.4)	6.0 (3.7)	1–13	3.6 (3)	0–12	0.02
MOCI	7 (5)	8.5 (4)	3–16	6.5 (5.3)	0–19	0.2
PD duration (yr)	9 (5)	9 (5)	4–24	8 (5)	1–26	0.69
Total LEDD (mg/day)	631 (280)	656 (252)	290–1250	622 (294)	250–1205	0.7
Time on therapy (mo)	71.7 (63.7)	68 (71)	13–286	73 (61)	12–312	0.8
UPDRS III	18.2 (6.3)	16.7 (6)	6–26	18.8 (6.4)	5–30	0.3

Healthy controls	All subjects (n = 100)	ICDs positive (n = 20)		ICDs negative (n = 80)		P value
Men, no (%)	47 (47%)	7 (35%)		40 (50%)		0.3
Age (yr)	61 (9)	55 (7)	41–67	63 (9)	40–80	0.001
Education (yr)	11 (5)	12 (5)	5–17	10 (5)	5–17	0.14
BIS–11A	46 (9.5)	51.2 (9)	36–66	44.1 (9.3)	32–67	0.003
BIS–11A men	44.7 (9.7)	53.3 (7.8)	36–58	43.3 (8.7)	31–64	0.007
BIS–11A women	47 (9.2)	50.1 (9.5)	40–66	46.0 (9.7)	32–67	0.19
GDS–15	2.5 (2.6)	3.8 (2.8)	0–9	2 (2.5)	0–13	0.008
MOCI	3.7 (3.8)	n.a.	n.a.			

Values are expressed as mean, standard deviation, and range (unless otherwise indicated); P values refer to ICDs positive vs. negative sub-scores.

Abbreviations are described in the text.

## Abstract

# パーキンソン病患者の深部脳刺激に関する多施設共同試験： 術後 4 年時点における有害事象報告の独立評価

Multicenter Study on Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: An Independent Assessment of Reported Adverse Events at 4 Years

\*,\*\*Marwan I. Hariz, MD, PhD, Stig Rehncrona, MD, PhD, Niall P. Quinn, MD, Johannes D. Speelman, MD, PhD, Carin Wensing, and the Multicentre Advanced Parkinson's Disease Deep Brain Stimulation Group

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

\*\*Department of Neurosurgery, University Hospital, Umeå, Sweden

8 施設による多施設共同試験で、視床下核 (subthalamic nucleus; STN) (49 例) または淡蒼球内節 (internal globus pallidus; GPi) (20 例) への深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) を受けた進行期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者 69 例を対象に、術後 4 年で認められる持続的な有害事象 (adverse event; AE) を独立した専門委員会が解析した。ベースライン時には患者の年齢、性別、罹病期間、病状にほとんど差はみられず、追跡調査期間中も同様であった。AE は STN DBS を受けた患者の 53% で 64 件、GPi-

DBS を受けた患者の 35% で 8 件報告された。AE の多くは重度とは判定されず、「刺激時と非刺激時の両方で」発現することが報告されていた。AE の大部分は、発語、歩行、バランスばかりでなく、認知・精神・行動機能にも影響を与え、それらの多くは STN DBS を受けた患者に認められた。AE が発現した患者と発現しなかった患者を比較すると、STN DBS 群では、AE を発現した患者は罹病期間が長く、ベースライン時における歩行障害と精神障害がより高度であった。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 3, 2008, pp. 416-421

**Key Word** 有害事象, 深部脳刺激, 淡蒼球, パーキンソン病, 視床下核

**TABLE 2.** *Distribution and details of adverse events (AEs) at 4 years in patients with STN and GPi DBS*

	STN DBS	GPi DBS
No of patients	49	20
No. (%) of patients with AE	26 (53%)	7 (35%)
Total no. of AE	64	8
	No. of AE (%)	No. of AE (%)
Cognition/memory decline, psychiatric disturbances	12 (18.8)	1 (12.5)
Depression/apathy/anxiety mood disturbance	3 (4.7)	0
Hypersexuality	1 (1.5)	1 (12.5)
Speech difficulties/dysphonia/dysarthria	9 (14.1)	1 (12.5)
Dysphagia	3 (4.7)	0
Dysequilibrium/falls/balance disturbances	8 (12.5)	0
Gait disorders	9 (14.1)	0
Dystonia/cramps/pain/tightness	1 (1.5)	1 (12.5)
Dyskinesias	1 (1.5)	1 (12.5)
Sleep disorders	2 (3.1)	1 (12.5)
Increased PD symptoms	1 (1.5)	1 (12.5)
Motor fluctuations	1 (1.5)	0
Weakness/fatigue/decreased endurance	2 (3.1)	0
Eyelid-opening apraxia	2 (3.1)	1 (12.5)
Drooling	2 (3.1)	0
Orthostatism	1 (1.5)	0
Double vision	1 (1.5)	0
Pain	2 (3.1)	0
Paresis	1 (1.5)	0
Bone fracture	2 (3.1)	0

**TABLE 3.** *Distribution of the adverse events (AEs) in patients with STN and GPi DBS, according to severity*

	STN patients			GPi patients		
	Mild No. (%)	Moderate No. (%)	Severe No. (%)	Mild No. (%)	Moderate No. (%)	Severe No. (%)
Cognition/memory decline, psychiatric disturbances	4 (8)	7 (14.3)	1 (2)	1 (5)	0	0
Depression/apathy/anxiety mood disturbance	0	3 (6)	0	0	0	0
Hypersexuality	0	0	1 (2)	1 (5)	0	0
Speech difficulties/dysphonia/dysarthria	2 (4)	3 (6)	4 (8)	0	0	1 (5)
Dysphagia	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	0
Dysequilibrium/falls/balance disturbances	2 (4)	5 (10.2)	1 (2)	0	0	0
Gait disorders	2 (4)	3 (6)	4 (8)	0	0	0
Dystonia/cramps/pain/tightness	1 (2)	0	0	0	0	1 (5)
Dyskinesias	0	1 (2)	0	0	0	1 (5)
Sleep disorders	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (5)	0
Increased PD symptoms	0	0	1 (2)	0	0	1 (5)
Motor fluctuations	0	1 (2)	0	0	0	0
Weakness/fatigue/decreased endurance	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0
Blepharospasm/eyelid-opening apraxia	1 (2)	0	1 (2)	0	0	1 (5)
Drooling	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0
Orthostatism	0	0	1 (2)	0	0	0
Double vision	0	1 (2)	0	0	0	0
Pain	0	2 (4)	0	0	0	0
Paresis	0	1 (2)	0	0	0	0
Bone fracture	0	0	2 (4)	0	0	0

## Abstract

# 振戦優位型パーキンソン症候群：臨床像と *LRRK2* 遺伝子変異スクリーニング

## Tremor Dominant Parkinsonism: Clinical Description and *LRRK2* Mutation Screening

\*Jordi Clarimón, PhD, Javier Pagonabarraga, MD, Coro Paisán-Ruiz, PhD, Antonia Campolongo, BSc, Berta Pascual-Sedano, MD, PhD, José-Félix Martí-Massó, MD, PhD, Andrew B. Singleton, PhD, and Jaime Kulisevsky, MD, PhD

\*Memory Unit, Alzheimer's Laboratory, and Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERNED), Neurology Department, Sant Pau Hospital, Barcelona, Spain

振戦優位型パーキンソン症候群 (tremor dominant parkinsonism; TDP) の特徴として、安静時および動作時振戦が初期から顕著であること、パーキンソン徴候が軽度であること、薬物療法への反応性が予測できないこと、特発性パーキンソン病 (idiopathic Parkinson's disease; PD) よりも予後が良好であることが挙げられる。本研究では、TDP 患者 26 例の臨床像と長期経過を報告する。平均罹病期間は  $6.5 \pm 3$  年であり、患者の 61.5% に振戦の家族歴が認められ、73% は薬物療法を必要としなかった。また、患者の 65.4% では  $^{123}\text{I}$ -loflupane SPECT で線条体のトレーサ取り込みが低下しており、嗅覚識別検査では検査した全例 (22 例) で異常が認められた。動作時および安静時振戦の合併

が全患者に最も強い苦痛および運動障害をもたらしていたが、一方、患者の大半では固縮および/または動作緩慢は臨床的に問題となることはなかった。また、本研究では全患者において、*leucine-rich repeat kinase 2* (*LRRK2*) 遺伝子の全コーディング領域をシークエンシングした。解析の結果、新規に検出された Val2390Met 変異は、他の 864 の染色体には認められなかった。今回の結果から、*LRRK2* 変異に伴う臨床像は多彩であることが示唆された。また、TDP は PD スペクトル内に含まれる 1 つのサブタイプであり、主な特徴として、運動障害を伴う振戦を除けばパーキンソン徴候が軽度であること、および予後が良好であることが挙げられる。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 4, 2008, pp. 518-523

**Key Word** 振戦優位型パーキンソン症候群, パーキンソン, 振戦, *LRRK2*





## Abstract

# パーキンソン病の発症リスクに対する喫煙・コーヒー・NSAIDの複合効果

## Combined Effects of Smoking, Coffee, and NSAIDs on Parkinson's Disease Risk

\*Karen M. Powers, BS, Denise M. Kay, PhD, Stewart A. Factor, DO, Cyrus P. Zabetian MD, MS, Donald S. Higgins, MD, Ali Samii, MD, John G. Nutt, MD, Alida Griffith, MD, Berta Leis, PhD, John W. Roberts, MD, Erica D. Martinez, BS, Jennifer S. Montimurro, BS, Harvey Checkoway, PhD, and Haydeh Payami, PhD

\*Department of Environmental and Occupational Health Sciences, School of Public Health and Community Medicine, University of Washington, Seattle, Washington

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) が、喫煙・コーヒー摂取・非ステロイド系抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drug; NSAID) の各因子と逆相関関係にあることは個々に報告されているが、これらの複合効果はこれまで検討されていない。これらの各因子あるいは2因子および3因子の組み合わせとPDとの関連性について定量するため、PD患者1,186例と対照被験者928例を対象に、関連解析を用いた症例対照研究を実施した。本研究はNeuroGenetics Research Consortiumにおいて実施した。被験者は、喫煙、コーヒー摂取、NSAIDの使用に関する定型的な質問票に回答した。無条件ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比 (odds ratio; OR) を計算した。喫煙、コーヒー摂取、

NSAID (OTC薬) の使用は個別因子としてPD発症リスクを20~30%有意に低下させた。2因子および3因子の組み合わせにおいて、PD発症リスクはそれぞれ37~49%および62%低下した。喫煙とコーヒー摂取では、累積曝露量が増えるほど有意にリスクが低下する傾向がみられ、用量反応性との相関が示唆された。3因子すべての組み合わせを検討すると、喫煙・コーヒー摂取の程度が最高レベルでNSAID使用歴もあるとリスクが87%低下すると推定された (OR = 0.13, 95%信頼区間 = 0.06 ~ 0.29)。本知見が真の生物学的防御効果を反映しているかどうかについては、今後検討する必要がある。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 1, 2008, pp. 88-95

**Key Word** パーキンソン病, 喫煙, コーヒー, NSAID, 非ステロイド系抗炎症薬

TABLE 4. Associations of Parkinson's disease with NSAID use

NSAID use	Men and Women				Men				Women			
	Cases	Controls	OR*	95% CI	Cases	Controls	OR*	95% CI	Cases	Controls	OR*	95% CI
<b>OTC</b>												
Never	483	310	1.0	Ref	334	153	1.0	Ref	149	157	1.0	Ref
Ever <sup>a</sup>	677	597	0.81	0.67–0.98	439	215	0.87	0.66–1.13	238	382	0.73	0.55–0.98
<b>NSAID-years<sup>b</sup></b>												
0	543	359	1.0	Ref	374	173	1.0	Ref	169	186	1.0	Ref
>0–1.4	198	177	0.80	0.62–1.04	125	66	0.82	0.57–1.18	73	111	0.76	0.53–1.11
1.5–3.0	190	193	0.75	0.58–0.97	122	68	0.79	0.55–1.13	68	125	0.69	0.47–1.01
>3	214	169	0.98	0.75–1.27	140	56	1.09	0.75–1.59	74	113	0.87	0.59–1.27
<i>P</i> for trend					0.387				0.908			
<b>Rx</b>												
Never	782	572	1.0	Ref	542	255	1.0	Ref	240	317	1.0	Ref
Ever <sup>a</sup>	368	321	0.92	0.76–1.13	225	103	0.99	0.75–1.32	143	218	0.87	0.66–1.14
<b>NSAID-years<sup>b</sup></b>												
0	805	590	1.0	Ref	560	260	1.0	Ref	245	330	1.0	Ref
>0–0.29	110	102	0.92	0.68–1.25	61	33	0.88	0.55–1.40	49	69	0.99	0.65–1.49
0.3–2.0	108	88	0.99	0.72–1.36	67	27	1.10	0.68–1.77	41	61	0.89	0.58–1.39
>2	122	106	0.97	0.72–1.30	74	34	0.97	0.62–1.51	48	72	0.96	0.63–1.44
<i>P</i> for trend					0.787				0.985			
<b>OTC or Rx</b>												
Never	408	256	1.0	Ref	289	131	1.0	Ref	119	125	1.0	Ref
Ever <sup>a</sup>	769	663	0.83	0.68–1.02	496	240	0.88	0.67–1.15	273	423	0.77	0.56–1.04

\*Odds ratio adjusted for smoking, coffee, age, ethnicity, and state (and gender for men and women combined)

<sup>a</sup>Includes those who said yes to NSAIDs but did not indicate how long.<sup>b</sup>NSAID times/day × years.

TABLE 5. Joint effects of smoking, coffee, and NSAIDs

Exposure	Men and Women				Men				Women				
	Cases	Controls	OR	95% CI	Cases	Controls	OR	95% CI	Cases	Controls	OR	95% CI	
A. Two-way categorical comparisons <sup>a</sup>													
Smoking	Coffee												
No	Low	448	315	1.0	Ref	264	94	1.0	Ref	184	221	1.0	Ref
Yes	Low	266	183	0.85	0.66–1.09	194	77	0.87	0.61–1.24	72	106	0.82	0.57–1.18
No	High	207	166	0.80	0.62–1.05	128	58	0.76	0.52–1.13	79	108	0.82	0.57–1.17
Yes	High	254	254	0.51	0.40–0.65	197	141	0.49	0.35–0.67	57	113	0.59	0.40–0.86
Smoking	NSAIDs												
No	No	226	126	1.0	Ref	141	55	1.0	Ref	85	71	1.0	Ref
Yes	No	181	129	0.70	0.50–0.98	147	75	0.87	0.57–1.34	34	54	0.57	0.33–0.99
No	Yes	429	355	0.78	0.59–1.03	251	97	0.99	0.66–1.47	178	258	0.65	0.44–0.95
Yes	Yes	339	308	0.63	0.48–0.84	244	143	0.71	0.48–1.05	95	165	0.59	0.39–0.90
NSAIDs	Coffee												
No	Low	237	135	1.0	Ref	163	60	1.0	Ref	74	75	1.0	Ref
Yes	Low	477	363	0.88	0.67–1.15	295	111	0.93	0.63–1.35	182	252	0.85	0.58–1.26
No	High	170	120	0.82	0.59–1.14	125	70	0.74	0.48–1.14	45	50	1.03	0.61–1.75
Yes	High	291	300	0.63	0.47–0.84	200	129	0.61	0.42–0.90	91	171	0.65	0.43–1.00
B. Three-way categorical comparisons <sup>a</sup>													
– – –	No	Low	No	157	83	1.0	Ref						
– – +	No	Low	Yes	291	232	0.76	0.54–1.06						
– + –	No	High	No	69	43	0.77	0.47–1.25						
– + +	No	High	Yes	138	123	0.62	0.43–0.91						
+ – –	Yes	Low	No	80	52	0.63	0.39–0.99						
+ – +	Yes	Low	Yes	186	131	0.73	0.50–1.05						
+ + –	Yes	High	No	101	77	0.52	0.34–0.78						
+ + +	Yes	High	Yes	153	177	0.38	0.27–0.55						
C. Three-way dose trends <sup>b</sup>													
Lowest	No	Lowest	No	107	63	1.0	Ref						
Middle	Any	Any	No/Yes	1057	822	0.74	0.53–1.04						
Highest	Highest	Highest	Yes	11	33	0.13	0.06–0.29						

*P* for trend < 0.001.

ORs were adjusted for age, ethnicity, and state; and for gender for men and women combined; and mutually adjusted for smoking, NSAIDs and coffee as appropriate

<sup>a</sup>Categories were defined as ever or never smoker (Yes, No), below or above median (60 cups/day × yrs) consumption of coffee (low, high); and ever or never use of OTC or Rx NSAID (Yes, No).<sup>b</sup>For dose trends, the lowest dose group included subjects who did not smoke and drank the least coffee (lowest quartile of ≤14 cups/day × yrs) and never used NSAIDs. The highest dose group included subjects who smoked the heaviest (highest quartile of ≥40 pack-years), drank the most coffee (highest quartile of ≥120 cups/day × yrs) and used OTC or Rx NSAIDs (small sample size prevented using highest dose for NSAIDs). The middle group included all other subjects who did not qualify for the lowest or the highest strata.

## Abstract

# パーキンソン病患者の主訴としての非運動症状：臨床病理学的研究

## Nonmotor Symptoms as Presenting Complaints in Parkinson's Disease: A Clinicopathological Study

\*Sean S. O'Sullivan, MRCPI, David R. Williams, PhD, David A. Gallagher, MRCP, Luke A. Massey, MRCP, Laura Silveira-Moriyama, MD, and Andrew J. Lees, FRCP

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

非運動症状 (nonmotor symptoms; NMS) は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 後期における病悩の主要原因として認知されつつある。また、PDの前駆期におけるNMSも、一部の患者の臨床像を構成する要素としてよく知られているが、病理学的に証明されたPD症例における主訴としてのNMSの有病率、ならびにNMSが臨床管理に及ぼす影響については明らかでない。本研究では、Queen Square Brain Bank for Neurological Diseasesに登録され、病理学的に証明されたPD症例433例の主訴を、臨床症例記録から特定した。PD患者433例中91例(21%)がNMSを主訴とし、NMSで最も高頻度に見られたのは疼痛(15%)、排尿障害(3.9%)、不安または抑うつ(2.5%)であった。

NMSを主訴とする場合、PDの診断が遅れる傾向にある(Mann-Whitney *U* 検定,  $p = 0.001$ )。NMSを主訴とする患者は、初診時に誤診される可能性が高く、神経内科医よりも整形外科医やリウマチ科医に紹介されることが多かった(神経内科医に紹介される頻度:NMSを主訴とする患者群5.5%、運動症状を主訴とする患者群44.2%、カイ二乗検定  $p < 0.0001$ )。病理学的に確認されたPD患者において、NMSは主訴として一般的であるが、初診時の誤診により、潜在的に不適切な医学的介入が行われている可能性がある。主訴としてのNMSは、運動に対する薬物療法の効果には影響を及ぼさないが、短い罹病期間と関係している(カイ二乗検定  $p = 0.016$ )。

Movement Disorders Vol. 23, No. 1, 2008, pp. 101-106

**Key Word** パーキンソン病, 非運動性, 疼痛, 抑うつ, 自律神経性

TABLE 1. Patient characteristics and presenting symptoms

	Total cases (N = 433)	Cases with "motor symptoms" at presentation (N = 342)	Cases without "motor symptoms" at presentation (N = 91)	P value
Male:female (%)	274:159 (63:37%)	215:127 (63:37%)	59:32 (65:35%)	NS <sup>a</sup>
Number of patients with a documented family history of PD (%)	31 (7%)	28 (8.2%)	3 (3.3%)	0.08 <sup>a</sup>
Age of PD onset mean ± SD	60.9 ± 10.4 years	60.6 ± 10.6 years	61.9 ± 9.5 years	NS <sup>b</sup>
Interval between symptom onset and diagnosis of PD; median, interquartile range (years)	1.1 (0.9–2.4)	1.0 (0.8–2.2)	1.6 (1.0–3.0)	0.001 <sup>c</sup>
Duration of PD before death; mean ± SD (years)	14.9 ± 6.9	15.3 ± 7.0	13.4 ± 6.6	0.016 <sup>b</sup>
Age of death; mean ± SD	75.8 ± 7.4	75.9 ± 7.6	75.3 ± 6.6	NS <sup>b</sup>
First symptoms including tremor	196 (45.3%)	196 (57.3%)	0	N/A
First symptoms including bradykinesia	136 (31.4%)	136 (39.8%)	0	N/A
First symptoms including rigidity	44 (10.2%)	44 (12.9%)	0	N/A
First symptoms including unspecified gait disturbance	51 (11.8%)	51 (14.9%)	0	N/A
First symptoms including pain	65 (15%)	17 (5%)	48 (52.7%)	N/A
First symptoms including urinary dysfunction	17 (3.9%)	2 (0.6%)	15 (16.5%)	N/A
First symptoms including depression or anxiety	11 (2.5%)	0	11 (12.1%)	N/A
Other symptoms	59 (13.6%)	34 (9.9%)	25 (27.5%)	N/A

<sup>a</sup> $\chi^2$ .

<sup>b</sup>Student's *t*-test.

<sup>c</sup>Mann-Whitney *U*.



## Abstract

# 本態性振戦に伴う神経病理学的変化の新知見

## The Emerging Neuropathology of Essential Tremor

\*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\* Elan D. Louis, MD, MSc, and Jean Paul G. Vonsattel, MD

\*GH Sergievsky Center, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, New York, USA

\*\*Department of Neurology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, New York, USA

\*\*\*Taub Institute for Research on Alzheimer's Disease and the Aging Brain, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, New York, USA

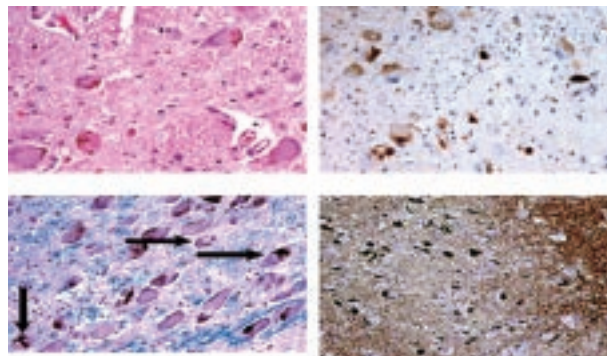
\*\*\*\*Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, New York, USA

本態性振戦 (essential tremor; ET) は最もよくみられる神経障害の1つであるが、それと同時に最も理解の進んでいない神経疾患でもある。ETの基礎にある病理解剖学については、最近まで理解の手掛かりさえつかめていなかったが、現在では剖検研究により、ET患者に

みられる基礎的な脳変化の一部が明らかになりつつある。この種の研究はETの病態生理の理解を進展させるとともに、この広くみられる運動障害の治療法開発に道を開くものと考えられる。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 2, 2008, pp. 174-182

**Key Word** 本態性振戦, 病理学, 小脳, レビー小体, 神経変性



**FIG. 1.** Two LBVET cases. Two panels on left are Hematoxylin and Eosin (H&E) or Luxol Fast Blue and H&E (LH&E) stained sections of the LC in a first ET case (top, 400 $\times$ ) and a second ET case (bottom, 200 $\times$ ) showing multiple Lewy bodies (arrows). The top right panel (200 $\times$ ) shows an alpha-synuclein-stained section of numerous Lewy bodies in the LC of one of these ET cases. The bottom right panel is an alpha-synuclein-stained section of the substantia nigra pars compacta (100 $\times$ ) showing normal pigmentation and cellularity, and complete absence of Lewy bodies or Lewy neurites in one of these ET cases. (Permissions for Figure 1 as follows: Figure 1, top left and top right: *Archives of Neurology*, 2005, volume 62, page 1006, Copyright © 2005, American Medical Association. All rights reserved. Figure 1, bottom left and bottom right: Louis et al. *Neuropathologic findings in essential tremor*. *Neurology*, 2006;66:1756–1759.)

## Abstract

# 淡蒼球の深部脳刺激により分節性および全身性ジストニア患者の生活の質が改善される：模擬刺激を対照群とした前向き無作為試験の結果

## Pallidal Deep Brain Stimulation Improves Quality of Life in Segmental and Generalized Dystonia: Results from a Prospective, Randomized Sham-Controlled Trial

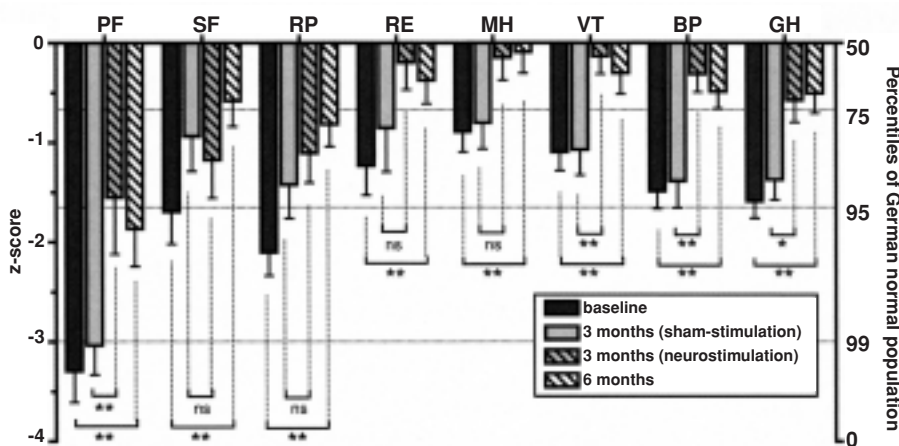
Joerg Mueller, MD, Inger M. Skogseid, MD, Reiner Benecke, MD, Andreas Kupsch, MD, Thomas Trottenberg, MD, Werner Poewe, MD, Gerd H. Schneider, MD, Wilhelm Eisner, MD, Alexander Wolters, MD, J.U. Müller, MD, Günther Deuschl, MD, Marcus O. Pinsker, MD, Geir K. Roeste, MD, Juliane Vollmer-Haase, MD, Angela Brenttrup, MD, Martin Krause, MD, Volker Tronnier, MD, Alfons Schnitzler, MD, Jürgen Voges, MD, Guido Nikkhah MD, PhD, Jan Vesper, MD, Markus Naumann, MD, and Jens Volkmann, MD, for the Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group

本研究では、一次性の分節性ジストニアと全身性ジストニアにおける深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) と模擬刺激を比較した最初の無作為対照試験の一環として、健康関連の生活の質 (health-related quality of life; HRQoL) を SF-36 で評価した。模擬刺激を対照群とする 3 カ月間の試験後、実刺激群のみで

HRQoL が有意に改善した。オープンラベルの延長試験では、6 カ月間の神経刺激後、SF-36 のすべての領域で有意な改善が認められた。以上の結果から、DBS は一次性ジストニア患者の HRQoL に好影響を与えることが示された。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 1, 2008, pp. 131-134

**Key Word** ジストニア, 深部脳刺激, 淡蒼球内節, 生活の質



**FIG. 1.** SF-36 domain scores of individual patients were z-transformed and related to the percentile level of the age-matched German normal population. Differences are considered relevant if they exceeded one SD ( $z = \pm 1$ ). PF, physical function; SF, social function; RP, role limitations due to physical problems; RE, role limitations due to emotional problems; MH, mental health; VT, vitality; BP, bodily pain; GH, general health. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

## Abstract

# ボツリヌス毒素治療未経験の頸部ジストニア患者における A 型ボツリヌス毒素と B 型ボツリヌス毒素の比較：無作為二重盲検非劣性試験

Botulinum Toxin Type B vs. Type A in Toxin-Naïve Patients with Cervical Dystonia: Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial

\*,\*\*Eric J. Pappert, MD, and Terry Germanson, PhD, for The Myobloc/Neurobloc European Cervical Dystonia Study Group

\*Solstice Neurosciences, Inc, Malvern, Pennsylvania, USA

\*\*University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, USA

本研究の目的は、ボツリヌス毒素 (botulinum toxin; BoNT) 治療未経験の頸部ジストニア (cervical dystonia; CD) 患者において、A 型ボツリヌス毒素 (botulinum toxin type A; BoNT-A) と B 型ボツリヌス毒素 (botulinum toxin type B; BoNT-B) の有効性、安全性、効果持続期間を比較することである。BoNT 治療未経験の CD 患者を BoNT-A 群または BoNT-B 群に無作為に割り付けて治療を 1 回行い、ベースライン時および注射後 4 週間ごとに二重盲検評価を実施した。主要評価項目は、ベースライン時と BoNT 注射 4 週間後を比較した Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) のスコアの変化とした。副次的評価項目は、TWSTRS サブスケールのスコアの変化、疼痛、医師および患者による治療効果の総合的印象、効果持続期間、安全性とした。本試験は BoNT-A に対す

る BoNT-B の非劣性試験としてデザインし、患者 111 例を無作為に BoNT-A 群 (55 例) と BoNT-B 群 (56 例) に割り付けた。注射 4 週間後の TWSTRS 総合スコアの改善度は、BoNT-A 群に比べ BoNT-B 群は劣っていなかった [補正後の平均値: BoNT-A 群 8.8 (SE 1.2), BoNT-B 群 11.0 (SE 1.2), per-protocol 集団 (per-protocol-population; PPP)]。効果持続期間の中央値は BoNT-A 群と BoNT-B 群との間に差がなかった (BoNT-A 群: 13.1 週, BoNT-B 群 13.7 週,  $p = 0.833$ , PPP)。注射部位の疼痛および嚥下障害の発生率に有意差はなかった。軽度の口内乾燥の発生率は BoNT-B 群で高かったが、中等度/重度の口内乾燥に両群間で差は認められなかった。本研究の結果、BoNT-A と BoNT-B はいずれも BoNT 治療未経験の CD 患者の治療に有効かつ安全であることが示された。

Movement Disorders Vol. 23, No. 4, 2008, pp. 510-517

### Key Word

A 型ボツリヌス毒素, B 型ボツリヌス毒素, 頸部ジストニア, ボツリヌス毒素治療未経験

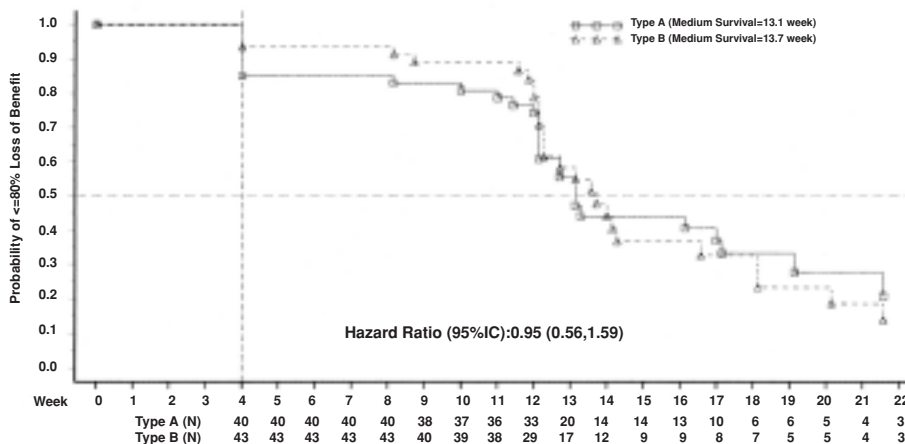


FIG. 2. Kaplan-Meier curves for the time from the assessment to the first TWSTRS-total score demonstrating a >80% loss in the improvement attained. Time 0 is the time of injection. Subjects who do not show improvement in the TWSTRS-total score at week 4 after the initial injection are considered to lose benefit at week 4.

## Abstract

# Woodhouse Sakati 症候群におけるジストニア：新たに同定された 1 家系の報告と文献レビュー

## Dystonia in the Woodhouse Sakati Syndrome: A New Family and Literature Review

\*Susanne A. Schneider, MD and Kailash P. Bhatia, MD

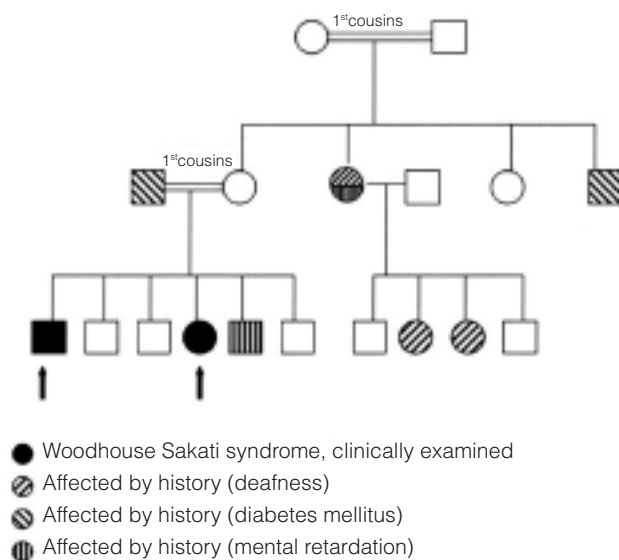
\*Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of Neurology, Queen Square, London, United Kingdom

Woodhouse Sakati 症候群は、稀な常染色体劣性神経内分泌疾患であり、脱毛、性腺機能低下症、糖尿病、精神遅滞、感音性難聴、錐体外路徴候の合併を特徴とする。同症候群に伴う運動障害は、主に思春期発症型の四肢のジストニアと舞蹈病である。通常、顔面筋に障害はないが、構音障害はよく認められる。錐体路徴候と末梢神経異常の発現に一貫性はない。Woodhouse Sakati 症

候群の報告例の多くは中東諸国出身の家系であるが、白人の症例も稀に報告されている。本論文では、新たに同定された中東の 1 家系の患者（同胞）2 例の臨床像を詳述し、本疾患について運動障害専門医の注意を喚起したい。また、特に神経症状ならびに運動障害に注目して既報告症例の所見を要約する。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 4, 2008, pp. 592-596

**Key Word** Woodhouse Sakati 症候群, ジストニア, 性腺機能低下症, 脱毛, 難聴, 糖尿病, 精神遅滞



**FIG. 1.** Pedigree of patients. The arrows indicate the here presented cases. Filled symbols indicate examined affected individuals. By history (not examined) partially affected relatives (see key) are shown as shaded symbols and unaffected relatives as empty symbols.

**TABLE 1.** Summary of clinical characteristics from previously reported cases with Woodhouse Sakati syndrome\*

- Fifty-five cases from 23 families in 12 case reports between 1973 and 2007
- Countries of origin were mainly in the Middle East including Saudi Arabia
- Autoimmune disorder
  - Alopecia: 100%
  - Hypogonadism: 98%
  - Thyroid dysfunction: 30% (13/44)
  - Diabetes mellitus: 60% (28/47)
- Neurological features
  - Cognitive impairment/mental retardation: 75% (39/52)
  - Deafness: 74% (31/42)
  - Extrapyramidal features (primarily chorea and dystonia): 50% (23/47)
  - Dysarthria or speech changes
  - Seizures
  - Other rare neurological features: pyramidal signs, polyneuropathy, incontinence
- Other features
  - ECG changes (T-wave abnormalities)
  - Keratoconus
  - Camptodactyly
  - Acanthosis nigrans

\*Absolute numbers are given in brackets when information was not available for all cases (for detailed work-up, see Supplementary Table).

# Abstract

## パーキンソン病患者の抑うつ症候群に関する検証試験

### A Validation Study of Depressive Syndromes in Parkinson's Disease

\*, \*\*Sergio E. Starkstein, MD, PhD, Marcelo Merello, MD, PhD, Ricardo Jorge, MD, Simone Brockman, MA, David Bruce, MD, Gustavo Petracca, MD, and Robert G. Robinson, MD

\*School of Psychiatry and Clinical Neurosciences, University of Western Australia, Western Australia, Australia

\*\*Department of Psychiatry, Fremantle Hospital, Western Australia, Australia

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の大うつ病 (major depression), 小うつ病 (minor depression), 気分変調性障害 (dysthymic disorder), 亜症候群性うつ病 (subsyndromal depression) の診断において, PD 患者の抑うつ症状を指標とする妥当性とその感度および特異度を検討した。ある Movement Disorders Clinic を受診した連続した PD 患者 173 例を対象に, 包括的な精神医学的および神経学的評価を実施した。興味/喜びの喪失, 食欲または体重の変化, 睡眠の変化, 気力減退, 無価値感または不適切な罪責感, 精神運動遅滞/興奮, 集中力低下, 自殺念慮といった症状は, すべて大うつ病に関する DSM-IV 基準の「抑うつ気分 (depressed mood)」陽性と有意に関連していた。また, 食欲の変化, 睡眠の変化, 気力減

退, 自尊心の低下, 集中力低下, 絶望感といった症状は, すべて気分変調性障害に関する DSM-IV 基準の「悲哀気分 (sad mood)」陽性と有意に関連していた。今回のサンプルの 30% は大うつ病, 20% は気分変調性障害, 10% は小うつ病の DSM-IV 診断基準を満たし, 8% は亜症候群性うつ病の臨床基準を満たしていた。大うつ病または小うつ病の患者は, 気分変調性障害患者もしくはうつ病を伴わない患者に比べ, 日常生活動作の障害, 認知障害, パーキンソン症候群の重症度が有意に高かった。本研究の結果, 大うつ病および気分変調性障害に関する DSM-IV 診断基準を PD 患者に適用する妥当性が示された。小うつ病および亜症候群性うつ病のカテゴリーについては妥当性をさらに検証する必要がある。

Movement Disorders Vol. 23, No. 4, 2008, pp. 538-546

**Key Word** パーキンソン病, うつ病, 気分変調, 不安

TABLE 1. DSM-IV criteria for major depression and dysthymic disorder for patients with Parkinson's disease

	Hoehn-Yahr I-II		Hoehn-Yahr III		Hoehn-Yahr IV-V	
	No sad mood	Sad mood	No sad mood	Sad mood	No sad mood	Sad mood
Number of patients	40	40	29	34	9	21
Major depression <sup>a</sup>						
Loss of interest/pleasure	1.3 (0.6)	2.5 (0.7)	1.6 (0.8)	2.5 (0.6)	1.6 (1.0)	2.3 (0.8)
Changes in appetite/weight	1.1 (0.4)	1.8 (0.8)	1.0 (0.3)	1.7 (0.9)	1.3 (0.7)	1.6 (0.8)
Sleep changes	1.3 (0.7)	2.0 (0.9)	1.3 (0.7)	1.7 (0.8)	1.3 (0.7)	1.8 (1.0)
Psychomotor changes	1.3 (0.6)	2.0 (0.8)	1.4 (0.7)	2.1 (0.9)	1.6 (1.0)	2.1 (0.9)
Loss of energy	1.3 (0.6)	2.3 (0.7)	1.4 (0.7)	2.4 (0.7)	1.4 (0.7)	2.2 (0.8)
Worthlessness/guilt	1.0 (0.2)	2.0 (0.8)	1.1 (0.5)	1.7 (0.8)	1.2 (0.4)	1.9 (1.0)
Concentration deficits	1.2 (0.5)	2.3 (0.8)	1.5 (0.9)	2.4 (0.8)	1.4 (0.7)	2.4 (0.8)
Suicide ideation	1.1 (0.5)	1.5 (0.8)	1.0 (0.3)	1.7 (0.9)	1.2 (0.4)	1.6 (1.0)
Dysthymic disorder <sup>b</sup>						
Number of patients	39	21	31	12	13	5
Changes in appetite	1.1 (0.4)	1.5 (0.8)	1.1 (0.3)	1.8 (1.0)	1.3 (0.5)	1.8 (1.0)
Sleep changes	1.4 (0.6)	1.8 (0.9)	1.3 (0.6)	1.7 (0.9)	1.0 (0.5)	2.4 (0.9)
Low energy	1.4 (0.6)	2.4 (0.8)	1.3 (0.7)	2.3 (0.8)	1.4 (0.4)	2.8 (0.3)
Low self-esteem	1.1 (0.4)	1.7 (0.9)	1.0 (0.3)	1.7 (0.9)	1.2 (0.2)	2.2 (1.0)
Poor concentration	1.3 (0.6)	2.2 (0.8)	1.6 (0.8)	2.0 (0.8)	1.3 (0.5)	2.2 (0.9)
Hopelessness	1.1 (0.3)	2.4 (0.7)	1.0 (0.2)	1.7 (0.9)	1.0 (0.2)	2.4 (0.7)
Additional symptoms <sup>c</sup>						
Psychological anxiety	0.6 (0.7)	1.3 (0.9)	0.4 (0.7)	1.2 (0.8)	0.5 (0.8)	1.0 (0.9)
Autonomic anxiety	0.5 (0.6)	1.2 (0.8)	0.4 (0.6)	1.3 (0.8)	0.3 (0.7)	1.1 (1.0)

Numbers are means (SD).

<sup>a</sup>Effect for depressed mood: Wilks' Lambda = 0.59, df = 8,160,  $P < 0.0001$ . Post hoc comparisons between patients with versus those without sad mood showed significant differences ( $P < 0.0001$ ) for all individual items.

<sup>b</sup>Effect for sad mood: Wilks' Lambda = 0.43, df = 6,110,  $P < 0.0001$ . Post hoc comparisons between patients with versus those without sad mood showed significant differences ( $P < 0.001$ ) for all individual items.

<sup>c</sup>Effect for depressed mood: Wilks' Lambda = 0.80, df = 2,166,  $P < 0.0001$ .



## Abstract

# パーキンソン病患者の抑うつ有病率に関する研究を対象とした系統的レビュー

## A Systematic Review of Prevalence Studies of Depression in Parkinson's Disease

\*Jennifer S.A.M. Reijnders, MA, Uwe Ehrt, MD, Wim E.J. Weber, MD, PhD, Dag Aarsland, MD, PhD, and Albert F.G. Leentjens, MD, PhD

\*Department of Psychiatry, Maastricht University Hospital, Maastricht, The Netherlands

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者におけるうつ病性障害の有病率は研究によって大きく異なり、2.7～90%超と報告されている。今回の系統的レビューの目的は、各研究間で異なる設定条件および診断法を考慮の上、うつ病性障害の平均有病率を算出することである。PubMed 上の Medline を用い、PD 患者の抑うつに関する研究を系統的に検索した。検索の結果、計 104 件の論文が特定され、研究の質を検討したところ、51 件の論文が基準を満たしていた。同一データベースを用いた公表文献が複数ある場合、重複文献はメタアナリシスから除外した。残った 36 件の論文において PD 患者の大うつ病性障害 (major depressive disorder) の加重有病率は 17%、小うつ病 (minor

depression) は 22%、気分変調症 (dysthymia) は 13%であった。DSM の定義によるうつ病性障害の有無にかかわらず、臨床的に有意な抑うつ症状は患者の 35%に認められた。DSM 基準を確立するために (半) 構造化面接を行った研究では、大うつ病性障害の有病率は 19%であったのに対し、構造化面接を行わずに DSM 基準を使用した研究で報告された大うつ病性障害の有病率は 7%であった。一般集団を対象とした研究では、他の設定条件の研究に比べ、大うつ病性障害および臨床的に有意な抑うつ症状の有病率が低かった。今回の系統的レビューから、PD 患者における大うつ病性障害の平均有病率は高いが、一般に考えられているほどではないことが示唆される。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 2, 2008, pp. 183-189

**Key Word** パーキンソン病, うつ病性障害, 気分変調症, 有病率, 系統的レビュー

**TABLE 3.** Prevalence (%) of major depressive disorder and clinically relevant depressive symptoms in different settings

Population	Major depressive disorder		Clinically relevant depressive symptoms	
	Number of studies	Prevalence	Number of studies	Prevalence
General population	4	8.1	5	10.8
General practice	0		2	42.3
Outpatient setting	11	24.0	25	40.4
Inpatient setting	1	21.7	3	54.3
Nursing home	0		1	32.7



ドパミン作動性パーキンソン病治療剤



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

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

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品<sup>注)</sup>

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

薬価基準収載

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

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

資料請求先: メディカルアフェアーズ部 DIセンターグループ

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

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

 **Boehringer  
Ingelheim**



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社