



Movement Disorders

INCLUDED IN THIS ISSUE

Full Articles

パーキンソン病におけるプラセボ反応：
内科的・外科的介入に関する 11 の臨床試験の比較

パーキンソン病モデルラットに様々なレボドパ投与
スケジュールで誘発したジスキネジアの経過：
持続性ドパミン刺激は必要か

Abstracts

パーキンソン病における健康関連 QOL 低下の
予測因子：DATATOP 試験の結果

他 16 本収載

Movement Disorders



Official Journal of the Movement Disorder Society

EDITORS-IN-CHIEF

Günther Deuschl, MD

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

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

Christopher G. Goetz, MD

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

E-mail: MovementDisordersJournal_West@rush.edu

BASIC SCIENCE REVIEWS
SUB-SPECIALTY EDITOR

Etienne Hirsch
Paris, France

HISTORICAL REVIEWS
SUB-SPECIALTY EDITOR

Andrew J. Lees
London, United Kingdom

CLINICAL REVIEWS
SUB-SPECIALTY EDITOR

David Burn
Newcastle upon Tyne, United Kingdom

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Richard P. Allen
Arnold, Maryland, USA

Angelo Antonini
Monza, Italy

Alim L. Benabid
Grenoble, France

Catherine Bergeron
Toronto, Ontario, Canada

Kailash Bhatia
London, United Kingdom

Bastiaan Bloem
Nijmegen, The Netherlands

Vincenzo Bonifati
Rotterdam, The Netherlands

Helen M. Bronte-Stewart
Stanford, California, USA

Marie-Françoise Chesselet
Los Angeles, California, USA

Carlo Colosimo
Rome, Italy

Nico Diederich
Luxembourg City, Luxembourg

Richard C. Dodel
Bonn, Germany

Bruno Dubois
Paris, France

Murat Emre
Istanbul, Turkey

Hubert Henry Fernandez
Gainesville, Florida, USA

Victor Fung
Westmead, Australia

Oscar Gershanik
Buenos Aires, Argentina

Nir Giladi
Tel Aviv, Israel

John Timothy Greenamyre
Atlanta, Georgia, USA

Donald Grosset
Glasgow, United Kingdom

Regina Katzenschlager
Vienna, Austria

Christine Klein
Luebeck, Germany

Jeffrey H. Kordower
Chicago, Illinois, USA

Patricia Limousin-Dowsey
London, United Kingdom

Hiroshi Matsuda
Saitama, Japan

Joel S. Perlmutter
St. Louis, Missouri, USA

Stephen G. Reich
Baltimore, Maryland, USA

Ludger Schoels
Tuebingen, Germany

Anette Schrag
London, United Kingdom

Harvey S. Singer
Baltimore, Maryland, USA

Glenn T. Stebbins
Chicago, Illinois, USA

Barbara C. Tilley
Charleston, South Carolina, USA

Yoshikazu Ugawa
Tokyo, Japan

Francesc Valldeoriola
Barcelona, Spain

Valerie Voon
Bethesda, Maryland, USA

Thomas T. Warner
London, United Kingdom

 **WILEY-BLACKWELL**

Published by Blackwell Publishing KK

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

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from *Movement Disorders*, published monthly by the Movement Disorder Society, 555 East Wells Street, Suite 1100 Milwaukee, WI 53202-3823, U.S.A. Copyright ©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.wiley.com/wiley-blackwell>

e-mail: japan@asia.blackwellpublishing.com

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

Wiley-Blackwell

Corporate Sales Manager: Kimiyoshi Ishibashi

Assistant Production Manager: Shintaro Ashika

Production Editor: Yukiko Takahashi

Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of the Movement Disorder Society

日本語版

Vol.2 No.2 October 2008

監修: 水野 美邦	順天堂大学医学部附属 順天堂越谷病院院長	編集委員: 梶 龍兒 (五十音順)	近藤 智善	徳島大学医学部神経内科教授 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

パーキンソン病におけるプラセボ反応:内科的・外科的介入に関する11の臨床試験の比較	2
パーキンソン病モデルラットに様々なレボドパ投与スケジュールで誘発したジスキネジアの経過:持続性ドパミン刺激は必要か	12

Abstracts

パーキンソン病における健康関連QOL低下の予測因子: DATATOP試験の結果	20	パーキンソン病における本態性振戦の 発症オッズ上昇を示すエビデンス	29
パーキンソン病のジスキネジアに対するプラセボの影響	21	多系統萎縮症における眼球運動機能:患者30例の 臨床的特徴と検査所見	30
多系統萎縮症のリスク因子:フランス人患者を 対象とした症例対照研究	22	パーキンソン病患者の振戦誘発試験	32
末期腎不全を伴うレストレスレッグス(むずむず脚)症候群 患者および特発性レストレスレッグス(むずむず脚)症候群 患者の臨床的特徴	24	心臓交感神経の脱神経はパーキンソン病の臨床的・ 病理学的病期と相関する	34
Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: パーキンソン病の診断から20年後の 認知症は避けられない	25	多系統萎縮症のレッドフラッグ	35
Lille Apathy Rating Scale: 介護者評価バージョンの妥当性検討	26	視床刺激療法と視床破壊術の振戦抑制効果を 比較する長期追跡調査試験	36
進行性核上性麻痺に対するCoenzyme Q ₁₀ の短期効果: 無作為プラセボ対照試験	27	パーキンソン病の家族性集積:メタアナリシス	37
パーキンソン病患者の視床下核刺激後にみられる 無感情(apathy):ドパミン反応性症状	28	「固定ジストニア」症候群患者にみられる 皮質興奮性の異常	38
		パーキンソン病患者の神経保護効果の証明において delayed-start試験デザインに根本的な欠陥はあるか	40

表紙: 筋肉の組織病理学的検査では、筋線維において炎症細胞の浸潤を伴わない「縁取り空胞 (rimmed vacuole)」（矢印）がみられる。
(Movement Disorders, 2008, Vol. 23 No. 6, page 912)

パーキンソン病におけるプラセボ反応：内科的・外科的介入に関する 11 の臨床試験の比較

Placebo Response in Parkinson's Disease: Comparisons Among 11 Trials Covering Medical and Surgical Interventions

*Christopher G. Goetz, MD, Joanne Wu, ScM, Michael P. McDermott, PhD, Charles H. Adler, MD, PhD, Stanley Fahn, MD, Curt R. Freed, MD, Robert A. Hauser, MD, Warren C. Olanow, MD, Ira Shoulson, MD, P.K. Tandon, PhD, Parkinson Study Group, and Sue Leurgans, PhD

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

プラセボによるパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の改善が、これまでに少数例で報告されている。本研究では、プラセボによる PD の改善を厳密に定義することで、プラセボ反応の発生頻度と時期を検討し、いくつかの PD 臨床試験においてポジティブ・プラセボ反応を予測する患者関連および試験関連特性を明らかにした。我々は、PD 患者を対象とし、PD 重症度とプラセボ割り付け率が異なる 11 件の内科的・外科的介入試験から、プラセボ群の個別患者データを収集した。ポジティブ・プラセボ反応は、ベースライン時と比較して、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動) の総スコアが 50% 以上改善、もしくは UPDRS Part III (運動) の 2 項目以上で 2 ポイント以上低下と定義した。ポジティブ・プラセボ反応率は、経過観察期間の早期 (3 ~ 7 週)、中期 (8 ~ 18 週)、後期 (23 ~ 35 週) で計算した。患者関連および試験関連特性に関するポジティブ・プラセボ反応のオッズ比は、一般化推定方程式でフィッティングしたモデルから求め

た。本解析の適格基準を満たしたプラセボ群の患者は 858 例であった。対症療法の必要がない患者を対象とした試験は 3 件、motor fluctuation はないが対症療法を必要とする患者を対象とした試験は 2 件、motor fluctuation がある患者を対象とした試験は 6 件 (内科的介入 3 件、外科的介入 3 件) であった。総プラセボ反応率は 16% (範囲: 0 ~ 55%) であった。ポジティブ・プラセボ反応のオッズが高かったのはベースライン時の UPDRS Part III (運動) のスコアが高い患者であり、試験特性としては、motor fluctuation がある PD 患者を対象とした試験、外科的介入試験、あるいはプラセボ割り付け率の高い試験でオッズが高かった。プラセボ反応は経過観察期間の早期・中期・後期で同様に認められた。プラセボによる改善は大半の PD 臨床試験で認められ、6 カ月の経過観察期間を通じて同様に分布することが明らかになった。PD 臨床試験では、プラセボ反応率への影響因子を認識した上で個別の試験デザインを決定する必要がある。

Movement Disorders Vol. 23, No. 5, 2008, pp. 690-699

Key Word パーキンソン病, プラセボ, 無作為臨床試験

プラセボ介入によってポジティブな臨床反応が起こることは、患者にとって有益ではあるものの、臨床試験においては実薬治療による治療効果の判定があいまいになってしまう¹。ポジティブな期待感、意欲、目新しいことへの反応を司る神経経路にはドパミン作動性の活性化

が関与しているため^{2,3}、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者に認められる高いポジティブ・プラセボ反応率には特別な関心が寄せられている^{4,5}。プラセボ介入時のポジティブ反応率には、患者関連ならびに試験関連の様々な因子が影響する可能性がある。患者側の因

子としては、年齢、性別、ベースライン時の各患者の PD 重症度、PD 罹病期間が役割を果たしていると推定され、試験側の因子としては、介入方法（薬物あるいは手術）、プラセボ割付け率、試験に登録された患者集団のタイプがプラセボ反応率に影響すると考えられている⁶。さらに、これらの因子は単独で、あるいは相乗的に作用する可能性がある。我々はこれまでの PD 試験に、妥当性の確立している転帰評価尺度として Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動) スコアを用いたプラセボ効果の厳密な定義を適用した。試験は 2 つのタイプ、すなわち身体能力障害の改善を目的とする対症的介入試験と、症状の改善を期待するのではなく臨床状態の悪化阻止を目標とする治療試験に分けられた^{7,8}。これら 2 タイプの試験においてポジティブ・プラセボ反応率は同様であったが、患者/疾患特性、介入方法、プラセボ割付け率による潜在的影響の詳細に関しては検討しなかった。今回の研究では、試験デザインと患者集団が異なる 11 件の多施設共同 PD 試験から、プラセボ群の被験者個別データを入手して検討した。本研究の目的は、大規模かつ慎重に選択された多施設共同試験を用いて、プラセボ反応の発生頻度、発生時期と持続性、個々の被験者および試験関連因子がプラセボ改善率に及ぼす相対的影響を評価することである。

対象および方法

データセット

今回、解析を目的として 11 件の無作為プラセボ対照試験からプラセボ群の個別患者データを入手した。我々は、試験デザインと患者集団のタイプが異なる様々な PD 無作為臨床試験を使用するよう努めた。すなわち、内科的介入 vs 外科的介入、パーキンソン症候群に対する対症療法は必要ない患者 vs motor fluctuation はないが対症療法が必要な患者 vs motor fluctuation があり対症療法が必要な患者、プラセボ割付け率が 50% 未満の試験 vs 50% の試験について比較・検討した。筆頭著者 (CGG) は、上記カテゴリーに一致するプラセボ群を設定した臨床試験の主導研究者と連絡をとった。さらに適格基準として、特発性 PD 患者を試験対象としていること、主要転帰評価項目（後述）がベースライン時と 6 ヶ月間にわたる経過観察期間の 3 つの時期、すなわち早期 (3 ~ 7 週)、中期 (8 ~ 18 週)、後期 (23 ~ 35 週) で評価されているこ

とを要件とした。

主要転帰評価項目

主要評価項目は UPDRS Part III (運動) とした。Motor fluctuation のある患者については、「on」状態（その患者の運動機能が良好な時点と定義）の UPDRS Part III (運動) を使用した。データ入手率が良好であったため (98%)、欠測項目があった場合には比例補正により総スコアを算出した。「off」状態のスコアについては、複数回の受診時にこれらのスコアを記録したのが外科的試験の 3 件 36 例にとどまったため、使用しなかった。

プラセボ反応の定義

データ解析に先立ち、各受診時のポジティブ・プラセボ反応は、ベースライン時と比較して on 状態の UPDRS Part III (運動) の総スコアが 50% 以上改善した場合、もしくは UPDRS Part III (運動) 2 項目以上が 2 ポイント以上ポジティブ方向に変化した場合と定義した。総スコアの改善が 50% で、2 項目が 2 ポイント以上悪化した場合には、その患者はプラセボ反応者とはみなさなかった。この手法は、我々が以前に実施した PD のプラセボ効果に関する 2 つの試験^{7,8}の方法を踏襲したものであり、最初に行ったアゴニスト単独療法試験⁷に際し実行委員会が定めたものである。同委員会では合意が得られたように、この定義は UPDRS のスコアの全域にわたって妥当性をもって使用可能であり、ベースライン時のスコアが低い患者ほど 50% 改善の基準を満たしやすく、2 項目以上の改善に関する基準はベースライン時の UPDRS のスコアが高い患者で満たされる確率が高いと考えられた。また 2 つの基準を設定することで、総合的改善（総スコアの 50% 低下）、ならびに著明であるが非常に限定的な改善（2 項目で最低 2 ポイントの低下）の両者を評価することができる。ベースライン時の UPDRS Part III (運動) のスコアが欠落している患者、経過観察時のスコアが欠落している患者、あるいはベースライン時スコアが 5 ポイント未満の患者は除外した。試験デザインおよび試験期間は様々であったが、一貫性のあるデータ解析を行うため、すでに定義した早期・中期・後期の各経過観察期間以外の受診は検討しなかった。これらの各期間内に複数回の受診があった場合には、その試験の対象患者の大半でデータが利用可能であった受診時点について検討した。また、この基準を満たす受診が複数回あった試験では、

その期間内の受診で得られたスコアの平均値を用いた。

プラセボ反応率への影響因子の解析

我々は、いくつかの背景因子（主に試験に関連する因子と、主に患者に関連する因子）がポジティブ・プラセボ反応率を決定しているとの仮説を立てた。患者関連因子として、ベースライン時のUPDRS Part III（運動）のスコアに加え、性別、年齢、試験登録時のPD罹病期間、Hoehn and Yahr（HY）分類を検討した。UPDRSについては、すでに実施された因子分析に基づき、各項目のスコアを合計して総運動スコアを求め、また振戦、固縮、動作緩慢、歩行の4つの臨床領域のサブセット項目のスコアを合計した⁹。試験関連因子は、内科的介入 vs 外科的介入、プラセボ割り付け率 50%未満 vs 50%、疾患重症度の適格基準（対症療法を必要としないPD患者、motor fluctuationはないが対症療法が必要なPD患者、motor fluctuationがあり対症療法が必要なPD患者）を比較・検討した。個々の適格/除外基準、特に許可された併用薬については、あらかじめ規定された疾患重症度のカテゴリー間およびカテゴリー内において異なっていた。

統計解析

ベースライン時の被験者特性は平均値±SD（範囲）または頻度（割合）で要約し、試験ごとに示した。試験特性は表にまとめた。試験ごとに、全体ならびに各経過観察時点で生じたポジティブ・プラセボ反応の発生率（もしくは割合）を計算した。ポジティブ・プラセボ反応が発生する時間的パターン、および被験者特性とポジティブ・プラセボ反応との関連性は、モデルに含まれる試験特性（固定作用）で補正し、二元反復測定用の一般化推定方程式（generalized estimating equation; GEE）と各患者データを用いて検討した¹⁰。結果はオッズ比（odds ratio; OR）と95%信頼区間（confidence interval; CI）で示した。試験特性については層別解析を行い、各試験のポジティブ・プラセボ反応が生じるオッズをプールし、プールされた加重オッズをカテゴリー間で比較した。個別データによるGEEモデルで得られたオッズは、対応する試験のサンプルサイズの平方根で加重した。疾患重症度（パーキンソン症候群に対する対症療法が必要ない患者 vs motor fluctuationはないが対症療法が必要な患者 vs motor fluctuationがあり対症療法が必要な患者）およびプラセボ割り付け率の解析では、2つの試験を除外した。すな

わち、1つはcoenzyme Q10に関する試験で、プラセボ反応者がおらず¹¹オッズ比が0であったため、もう1つは神経外科的試験で、HY分類が示されていなかったため¹²、解析から除外した。介入方法に関する解析では、3つの外科的試験を1つに統合したが、coenzyme Q10試験についてはプラセボ反応者がいなかったため除外した。解析はいずれも、統計パッケージ・ソフトウェアSAS 9.1.3を用いて行った。統計学的有意水準は0.05（両側）に設定した。

結果

評価対象試験

対象とした11件の試験¹¹⁻²¹のプラセボ群の患者は917例で、うち858例が本解析の参加基準を満たしていた（Table 1）。除外された患者のうち、34例はベースライン時のUPDRS Part III（運動）のスコアが5ポイント未満であったため、また18例は規定の期間範囲に十分な経過観察データが得られていないため、さらに7例はベースライン時のUPDRS Part III（運動）のスコアが欠落していたため除外した。

対症療法を必要としない患者を対象とした試験は3件であった〔セレギリン/トコフェロール、coenzyme Q10、レボドパ（L-ドパ）〕。Motor fluctuationはないが対症療法を必要とする患者を対象とした試験は2件であった（ロピニロール単独投与、rasagiline単独投与）。Motor fluctuationがある患者を対象とした試験は6件であった（エンタカポン、ロピニロール、および3件の外科的神経移植試験）。内科的試験では、実薬と外見上同一の錠剤ないしカプセル剤がプラセボ群に使用された。外科的試験では、プラセボ群には頭蓋は穿孔するものの硬膜は貫通させない模擬手術を行い、実際の細胞移植は実施されなかった。

ポジティブ・プラセボ反応率

総ポジティブ・プラセボ反応率は16%（134/858例）で、全試験を通じて0～55%の範囲内であった（Table 2）。プラセボ反応率が最も低かったのは、パーキンソン症候群への対症療法を必要としない患者を対象に疾患修飾を検討した試験であった（0%、9%および11%）。Motor fluctuationがあるPD患者に対する内科的試験において、プラセボ反応率はこれよりも高かった。Motor fluctuation

TABLE 1. Study and subject characteristics

Agent studied	Name	N (Total = 858)	Study duration	Study characteristics		Subject baseline characteristics						
				Surgical	<50% on placebo	Already on levodopa	Excluded signs	Other PD drugs permitted (at stable doses)	Age* (years)	PD duration* (years)	Male (N)	UPDRSm score*
<i>Studies enrolling PD subjects without need of symptomatic treatment for Parkinsonism</i>												
Selegiline and vitamin E	DATA TOP ¹⁴	186	6 mo	✓	✓	None	Dementia, depression, severe tremor	None	61.9 ± 9.3 (34–78)	2.2 ± 1.4 (0.2–8.6)	121 [65] ^a	18.3 ± 8.9 (5–50)
Coenzyme Q10	QE2 ¹¹	16	18 mo	✓	✓	Depression, severe tremor	Depression, severe tremor	None	63.1 ± 12.1 (40–78)	Not available	12 [75]	17.8 ± 6.6 (10–36)
Levodopa	ELL DOPA ¹⁸	85	10 mo	✓	Not applicable	Dementia, depression, severe tremor	Dementia, depression, severe tremor	None	64.6 ± 10.4 (37–91)	0.42 ± 0.46 (0.01–2.4)	62 [73]	18.4 ± 8.2 (5–46.5)
<i>Studies enrolling PD patients without motor fluctuations, but in need of symptomatic treatment of Parkinsonism (patients not on levodopa)</i>												
Ropinirole (monotherapy)	ROP054 ¹³	113	6 mo	✓	✓	Dementia, psychosis	Dementia, psychosis	Selegiline	63.0 ± 10.8 (38–86)	2.4 ± 1.6 (1–8)	71 [63]	18.2 ± 7.6 (5–42.6)
Rasagiline (monotherapy)	TEMPO ¹⁶	134	6 mo	✓	✓	Dementia, depression, psychosis	Dementia, depression, psychosis	Anticholinergic	60.7 ± 10.7 (38–79)	0.95 ± 1.11 (0.01–7.34)	90 [67]	18.0 ± 8.6 (5–46)
<i>Studies enrolling PD patients with motor fluctuations (patients on levodopa)</i>												
Rasagiline	PRESTO ¹⁷	151	6 mo	✓	✓	Dementia, depression	Dementia, depression	Amantadine, anticholinergic dopa agonists	64.3 ± 10.0 (39–82)	9.8 ± 4.9 (0.5–25.4)	50 [33]	21.5 ± 9.8 (5–48)
Entacapone	SEESAW ¹⁵	96	6 mo	✓	✓	Dementia, depression, psychosis	Dementia, depression, psychosis	Amantadine, anticholinergic dopa agonists	62.5 ± 9.6 (36–79)	11.0 ± 6.0 (1–36)	61 [64]	22.6 ± 12.0 (7–64)
Ropinirole	ROP044 ¹⁹	41	6 mo	✓	✓	Dementia, psychosis	Dementia, psychosis	Amantadine, anticholinergic dopa agonists	63.0 ± 10.0 (39–83)	9.6 ± 6.8 (1–37)	27 [66]	19.0 ± 10.4 (5–51)
Fetal human transplant	FETAL-1 ²⁰	17	1 yr	✓	✓	Dementia, depression, psychosis	Dementia, depression, psychosis	MAOI and COMTI	56.0 ± 10.6 (40–74)	16.9 ± 7.2 (9–35)	10 [59]	16.4 ± 10.8 (5–47)
Fetal human transplant	FETAL-2 ¹²	11	2 yr	✓	✓	Dementia, depression, psychosis	Dementia, depression, psychosis	MAOI and COMTI	58.0 ± 9.5 (38–69)	14.2 ± 10.9 (4.4–40.5)	6 [55]	23.3 ± 9.5 (6–37)
Fetal porcine transplant	PORCINE ²¹	8	18 mo	✓	✓	Dementia, depression, psychosis	Dementia, depression, psychosis	MAOI and COMTI	60.3 ± 7.8 (50–69)	12.0 ± 2.7 (8–16)	4 [50]	14.1 ± 11.1 (5–37.5)

*Mean ± SD (range).

^aValues in square brackets indicate percentages.

TABLE 2. Rates of placebo-associated improvements by study

Name	N	Ever	Positive placebo response rate (%)					
			Type of response to meet criterion of responder*			Timing of positive placebo-related improvement**		
			% Only	Items only	Both	Early (3-7 wks)	Mid (8-18 wks)	Late (23-35 wks)
DATATOP	186	21/186 = 11	30	52	18	11/186 = 6	6/183 = 3	6/165 = 4
QE2	16	0/16 = 0	-	-	-	0/16 = 0	0/15 = 0	0/13 = 0
ELLDOPA	85	8/85 = 9	64	27	9	2/82 = 2	5/75 = 7	4/73 = 5
ROP054	113	21/113 = 19	47	22	31	10/109 = 9	11/97 = 11	11/70 = 16
TEMPO	134	8/134 = 6	45	36	19	3/131 = 2	3/131 = 2	5/134 = 4
PRESTO	151	32/151 = 22	50	34	16	[N/A]	22/140 = 16	15/151 = 10
SEESAW	96	18/96 = 19	27	63	10	14/96 = 15	11/96 = 11	6/90 = 7
ROP044	41	11/41 = 27	36	57	7	4/40 = 10	7/35 = 20	3/30 = 10
FETAL-1	17	5/17 = 29	33	33	34	[N/A]	3/17 = 18	3/17 = 18
FETAL-2	11	6/11 = 55	13	64	25	1/3 = 33	3/9 = 33	4/11 = 36
PORCINE	8	4/8 = 50	80	0	20	[N/A]	3/6 = 50	2/8 = 25
Overall	858	134/858 = 16	41	41	18	45/663 = 7	75/804 = 9	59/762 = 8

*Positive placebo response was defined for each patient at each visit based on the following definition: at least 50% improvement in *on* total UPDRSm score (%) or a positive change by at least two points on at least two UPDRSm items compared to baseline (items). In the section marked "Type of response," the three columns relate to subjects who Only met the 50% rule, ONLY met the 2 point rule, and those who met BOTH, so that the three columns add to 100%. In the event that 50% overall improvement occurred, but two items worsened by two or more points, the patient was not considered as a placebo responder and is not recorded in any column. Likewise, if the two point improvement on at least two items occurred but in the context of the total UPDRS worsening by 50% or more, the patient was not included as a placebo responder. The percentages here were calculated based on person-visit, and thereby taking all three follow-ups into account.

**For early, mid, and late timing responses, because some patients met criteria more than once the summed percentages exceed the figure in the "ever" column.

がある PD 患者を対象とした外科的試験では、サンプルサイズが比較的小さかったもののプラセボ反応率は最も高く、うち 2 つの試験ではポジティブ・プラセボ反応が被験者の半数以上に認められた (29%, 50% および 55%)。外科的試験を単一の介入グループとみなした場合、プラセボ反応率は 42% (15/36 例) であった。

ポジティブ・プラセボ反応者を特定するために設定した 2 つの基準の一方または両方を満たした患者の分布を表にまとめた (Table 2)。全体として、2 つの基準によってポジティブ・プラセボ反応が特定された患者数はほぼ同じであった [UPDRS Part III (運動) の総スコア > 50% 改善によるプラセボ反応者は 41%, UPDRS 2 項目 > 2 ポイント改善によるプラセボ反応者は 41%]。患者サンプルの 18% が 2 つの基準を同時に満たしていた。プラセボ反応者のいなかった coenzyme Q10 試験を除き、すべての試験でこれら 2 つの基準が適用された。

時間的パターン

5 試験ではそれぞれ早期・中期・後期の各相で同一用量を評価していたが、6 試験では早期相内に様々な期間の用量設定期が設定されていた。プラセボ反応は、早期・中期・後期の各相を通じて同様の頻度で認められた。中期のポジティブ・プラセボ反応率と比較した場合、早期

と後期のいずれの経過観察期間でも差は認められなかった (Table 3)。プラセボ反応基準を満たした 134 例の患者のうち、45 例は早期に、75 例は中期に、59 例は後期に反応が認められ、患者によっては複数の期間にプラセボ反応を示した。具体的には、我々が以前に行った解析と同様に^{7,8}、ポジティブ・プラセボ反応が早期に多く出現してその後少なくなるということにはなかった。内科的試験および外科的試験のプラセボ反応は全体として一様な時間的分布を示し、両試験に差は認められなかった。プラセボ反応者の大半は 1 期間でのみ基準を満たしており (95/134 例)、中期 (8 ~ 18 週) に集中する傾向が認められた。被験者 33 例はプラセボ反応基準を 2 回満たし、やはり早期よりも中期および後期に集中する傾向があった。3 つの期間のすべての時点でプラセボ反応者の基準を満たした被験者は 6 例のみであった。一部の試験は経過観察期間が長く、特に外科的試験ではデータ収集期間が 52 週²¹、78 週²¹、104 週¹² にわたっていたが、他の大部分の試験ではこの期間のデータがなかったため、これらのエンドポイントは検討していない。

患者関連および試験関連リスク因子

ベースライン時の年齢、性別、PD 罹病期間、HY 分類は、ポジティブ・プラセボ反応のオッズに影響しなかつ

TABLE 3. Odds ratios for positive placebo response

	OR	95% CI
Temporal pattern		
Early vs. mid (ref)	0.92	0.64–1.32
Late vs. mid (ref)	0.78	0.57–1.08
Subject characteristics		
Age (by 10 yrs)	0.99	0.85–1.20
Gender: F vs. M (ref)	0.85	0.57–1.26
PD duration (by 10 yrs)	0.93	0.62–1.39
Baseline Hoehn and Yahr <i>on</i>	0.98	0.64–1.48
Baseline UPDRSm <i>on</i> (by 5 point)	1.13 ^a	1.03–1.25
Tremor <i>on</i> (by 1 point)	1.13 ^a	1.05–1.22
Rigidity <i>on</i> (by 1 point)	1.02	0.96–1.09
Bradykinesia <i>on</i> (by 1 point)	1.06 ^a	1.02–1.10
Gait <i>on</i> (by 1 point)	1.01	0.94–1.09
Study characteristics		
Disease stage		
• Studies of symptomatic treatment in patients without motor fluctuations vs. studies in patients without need for symptomatic treatment of Parkinsonism (ref)	1.25	0.66–2.36
• Studies in patients with motor fluctuations vs. studies in patients without need for symptomatic treatment of Parkinsonism (ref)	3.60 ^b	2.20–5.90
Likelihood of placebo assignment		
50% vs. <50% (ref)	2.81 ^b	1.86–4.26
Surgery ^c vs. medical (ref)		
All studies	4.64 ^b	2.47–8.71
Advanced disease only	2.63 ^b	1.36–5.09

OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; ref, reference category.

^aUPDRSm, $P = 0.012$; tremor, $P = 0.002$; bradykinesia, $P = 0.002$.

^bAll $P < 0.05$.

^cThe three surgery studies were combined here, and only mid- and late follow-ups were included in the analysis.

た (Table 3)。これに対して、ベースライン時の UPDRS Part III (運動) の総スコア、とりわけベースライン時の振戦と動作緩慢のサブスコアが高いほど、ポジティブ・プラセボ反応のオッズも有意に高くなった。具体的には、ベースライン時の UPDRS Part III (運動) のスコアが 5 ポイント増加することに患者がポジティブ・プラセボ反応を示すオッズは 13% 上昇した ($p = 0.012$)。また、ベースライン時の振戦のサブスコアが 1 ポイント増加することにポジティブ・プラセボ反応のオッズは 13% 上昇し ($p = 0.002$)、ベースライン時の動作緩慢のサブスコアが 1 ポイント増加することにポジティブ・プラセボ反応のオッズは 6% 上昇した ($p = 0.002$)。試験関連特性に関し、motor fluctuation のある患者を登録した試験では、対症療法を必要としない患者を登録した試験プログラムよりも、ポジティブ・プラセボ反応が認められるオッズが有意に高かった (OR = 3.60, 95% CI = 2.20 ~ 5.90) (Table 3)。我々の仮説に反して、プラセボ割り付け率が低くてもプラセボ反応率は高くならなかった。それどころか、プラセボ割り付け率が 50% の試験では、プラセボ割り付け率

が 50% 未満の試験よりもポジティブ・プラセボ反応者のオッズが高かった。ただし、プラセボ割り付け率が 50% の試験と病期が進んだ患者を登録した試験との間にはかなりの重複がみられ、対症療法を必要としない患者を対象とした試験でプラセボ割り付け率が 50% のものはなかった (Table 1)。外科的介入では内科的介入よりもポジティブ・プラセボ反応が生じやすく (OR = 4.64, 95% CI = 2.47 ~ 8.71)、この所見は運動合併症を伴う PD 患者を対象とする内科的介入試験に限定して比較しても変わらなかった (OR = 2.63, 95% CI = 1.36 ~ 5.09)。

考 察

臨床試験に参加すると、新規薬剤の投与あるいは新規手術の施行以外にも数多くの因子が関与してくる。受診回数の増加、定期的な臨床検査の受診、医師や試験関係者との接触の増加、そして変化への期待は、試験集団と対照集団のいずれの患者の転帰にも影響を及ぼす可能性がある。プラセボ群の設定は、PD の新規治療に関する大規模試験では標準的な試験デザインといえる。プラセボ群の患者にみられる身体機能の変化は、これらの因子による作用の複合的結果と考えられ、無作為割り付けによる各群を通じてこの作用は均一であると考えられる。プラセボによる改善は、多発性硬化症、片頭痛などの疼痛性疾患、その他の神経疾患で報告されている²²。一方、肥満症、喘息、悪心、高血圧症などの非神経疾患ではプラセボ効果の存在は疑問視されている²³。神経経路のドーパミン活性化は、意欲、報酬、また目新しいことや変化に対する反応に関与しており、プラセボ治療中の PD の変化はとりわけ注目されていた²³。我々が先に実施した 2 つの試験、すなわちドーパミンアゴニストまたはプラセボを投与された PD 患者に関する試験⁷と、セレギリンまたはトコフェロールをプラセボと比較した試験⁸では、対象患者を 2 つの臨床状況に絞って検討した。第 1 の試験では、患者に対し、治療目的はパーキンソン症候群に伴う機能低下や身体能力障害の改善にあることを説明した。第 2 の試験では、治療効果の仮説として、すでに存在する身体能力障害の改善ではなく、疾患の進行を遅らせることに焦点を当てた。いずれの試験でもプラセボによる改善率は同等であり、今回の 11 試験の解析で統合したデータセットとも似通っていた。これらの結果から、PD 患者において、かなりの割合でプラセボ治療に伴い評価

医師の判定に基づく改善がみられるとの知見が支持される。

今回解析対象とした試験は、UPDRS Part II (日常生活動作) のスコアのように患者による採点方式を常に採用しているとは限らなかった。このような患者評価データが利用できた我々の以前の報告の1つでは、プラセボ治療中、患者の採点では重要な変化はなかったのに対し、評価医師による採点では変化が認められた⁸。この所見から、医師側の予想ないしバイアスがプラセボによる改善のきわめて重要な要素となっている可能性が示唆されるが³、この効果は患者の主観的反応とは独立しており、ドパミンの薬理作用も調査されていない。我々のデータセットのうち、対象を motor fluctuation がある患者に絞った複数の試験では、1日を通した「on/off」を記録した患者日誌によるサブ解析が可能であったが³、このような採点手段については患者コンプライアンスに重大な懸念が示されている²⁴。試験を通じてあらかじめ設定された時点で、患者による改善の評価と試験担当医師による改善の評価を独立して検討するようデザインされた試験であれば、たとえ採点手段が包括的なもの（例：Clinical Global Improvement のスコア）のみであったとしても、これらの問題を解明するのに有用であり、このような解析は今後検討すべき分野であろう。

プラセボによるPDの改善について、国際的に認められた定義あるいは公式の定義はない。今回は以前から使用されてきた定義を用いたが、その根拠として、我々が厳密な定義であるとの感触をもっていること、定義に採用されているUPDRSの改善程度が予想される受診間変動の範囲外と考えられること、そして最初の解析に参加した研究者らの承認をすでに得ていたことが挙げられる⁷。他の研究における別の臨床的設定では、「レボドパ反応性 (levodopa responsivity)」はUPDRSのスコアの30%の改善として定義されており²⁵、今回用いた50%の改善という定義はこの閾値を優に超えていた。したがって、本研究におけるプラセボ反応者の頻度は、臨床的に有意な改善が認められる真の頻度よりも低く評価されている可能性もある。しかし、我々は毎日の身体機能の自然変動に由来する「改善」が混入するのを避けるために、このような慎重な定義を選択した。この厳格な定義によったとしてもなお、我々がプラセボ反応とみなした変化がそのような自然変動に起因する可能性は除外できないが、50%の改善という値は、自然変動の可能性をきわめて低

くするために特に選択したものである。プラセボによる改善をさらに高い感度で検出するには、本定義による非常に大きな変化以外の、6ヵ月間にわたるUPDRS Part III (運動) のスコアの自然変動とPDによる機能低下の自然進行を把握しておくことが有用であろう。プラセボによる改善が最も多かったのは motor fluctuation のある患者であったが、いずれも「on」状態に限って評価が行われていた。我々は、「on」および「off」状態のスコアが混在していないことをプロトコル基準によって慎重に確認した。Motor fluctuation は「on/off」間の機能状態の変化として定義されることを、ここで強調しておきたい。ただし、常に「on」状態で評価したUPDRSのスコアの変動が、fluctuation のない患者よりも fluctuation のある患者で大きいという確証はない²⁶。UPDRSは臨床的尺度によって (clinimetrically) 検証され、短期の再テスト法による評価でも高い信頼性が認められている。PDは進行性疾患であり、患者の身体機能は時間経過とともに悪化すると考えられるため、3ヵ月あるいは6ヵ月にわたる信頼性を確実に評価することはできない。毎日の自然変動が大きいとしても、全体として臨床状態は徐々に悪化していくはずであり、我々が基準とした50%の改善というポジティブな変化は、実際にはさらに顕著な改善を示していると考えられる。とはいえ、このカットオフ値は経験的に決定したものであり、PDの自然進行を考慮した上でUPDRSの自然変動を判定する方法があれば、有用であろう。

Motor fluctuation のあるPD患者を対象とした試験では、プラセボによる改善率が高く、特に外科的介入で顕著であった。前者の所見からは、すでにドパミン作動薬を投与されている進行した患者では、プラセボによる改善機序の基礎にあると推定されるドパミン神経機能亢進^{2,5}への感受性が特に高かったのかという問いが生じる。後者の所見は、プラセボ対照を設定する科学的重要性を浮き彫りにするものであり、これまでに異論はあったものの²⁷、特に外科的プログラムにおけるプラセボ対照の重要性が強調される。群として総合的にみた場合、これらの外科的試験のプロトコルは非常に複雑であり、試験に参加した患者と家族には、頻回な受診、「on」と「off」の両状態での評価、神経画像検査のための移動など、大きな負担を強いていた。これらの措置は外科的プロトコルに特有であり、外科的介入そのものと区別することは不可能である。今回の解析では、長期プラセボ治療が行われ

ていなかったため、深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) 試験は対象としなかった。しかし、視床下核 (subthalamic nucleus; STN) 刺激に関する短期試験によると、STN 刺激で得られた臨床的に有意な改善の一部は、患者の期待感ならびにプラセボ効果で説明できるとの結論が支持されている²⁸。DBS に伴う短期プラセボ反応に関する解析では、きわめて高いプラセボ効果が認められており、この論文の著者らは、プラセボ効果による改善は実際の DBS で得られた効果のほぼ 40% に達したと報告している²⁹。細胞レベルでの記録を行った別の STN DBS 試験では、プラセボによる臨床的改善は STN 内ニューロンの活性低下を伴っており、この反応は臨床的改善を伴わないプラセボ治療例では認められていない³⁰。

年齢、性別、PD 罹病期間、ベースライン時の HY 分類により、ポジティブ・プラセボ反応を予測することはできなかった。また、ポジティブ・プラセボ反応は 6 ヶ月の評価期間全体に分布しており、経過観察期間の早期に限定してみられるわけではなかった。これらのデータは医学的通説、すなわちポジティブ・プラセボ反応者は一般的に若い女性であり、ポジティブ・プラセボ反応は臨床試験期間の早期に生じるという説を打破するものである。後者について、本研究では、被験者群全体のデータよりも患者個々の反応を検討してプラセボによる改善率を決定していることを強調しておきたい。UPDRS を用いた臨床試験の大部分は、プラセボ群と実薬治療群を比較した要約統計量を報告しているが、一部のプラセボ群では UPDRS の平均スコアの短期かつ早期の改善が示されている^{16,18}。同様に、今回検討した 1 試験でも、プラセボ治療例の群としてのスコアは統計学的には有意な変化を示さなかったが、個々の患者は基準を満たしていた。これらの群としての変化パターンは我々の観察結果と矛盾しておらず、プラセボによる改善に影響を及ぼす因子の解析では、個々の患者スコアを評価の方が方法論的に有利なことが強調されている。無作為臨床試験は非常に高齢の患者を除外することが多く、今回の被験者でも 80 歳超の患者はきわめて稀であったことから、非常に高齢の患者群に特異的な効果についてはコメントできない。ポジティブ・プラセボ反応のオッズを上昇させる唯一の被験者特性はベースライン時の UPDRS Part III (運動) のスコアであり、スコアが高いほどプラセボによる改善が得られる確率は高くなった。この UPDRS Part III (運動) のスコアとプラセボ効果との関連性には、固縮あるいは

歩行障害ではなく、主として振戦および動作緩慢のスコアが寄与していた。試験カテゴリー (対症療法の必要がない被験者を登録した試験 vs motor fluctuation はないが対症療法は必要な患者を対象とした試験 vs motor fluctuation がある PD 患者の試験) が他の試験関連特性から独立しているかどうかは評価できないため、試験特性の影響を解釈するのはさらに困難である。外科的試験プログラムは、運動合併症を有する PD 被験者のみを適格とすることが暗黙の要件であり、この患者カテゴリーを検討した試験の 50% は外科的プログラムであった。また、プラセボ割り付け率が低い試験に参加した場合には、患者がプラセボ反応を示すオッズが低下するという予想外の結果が得られており、ここでも試験特性の重複という同様の問題が浮き彫りになっている。実際、プラセボ割り付け率が 50% の 5 試験のうち 4 試験は motor fluctuation がある PD 患者を対象としていた。したがって、我々は試験特性を報告しているが、その解釈については慎重を期す必要がある。Motor fluctuation がある患者群でプラセボ反応率が高いことや、プラセボによる改善とベースライン時の UPDRS Part III (運動) のスコアとの関連性が示すように、試験間のプラセボ反応率の差を生み出す可能性が最も高い因子は、PD の高い総合的重症度であるという見方を我々は支持したい。ベースライン時の UPDRS Part III (運動) のスコアとプラセボによる改善との総合的な相関関係は、病期進行患者を対象とした 6 試験に主に起因するものであった。しかし、すべての患者が「on」状態で評価を受けたため、最高レベルのスコアを示したのはこれらの試験だけではなかった。ただし、患者群 (軽症、中等症、重症) とベースライン時の UPDRS Part III (運動) のスコアとの相関はきわめて高いため、これらの 2 因子の効果を分離することは不可能である。

本研究では、患者関連の因子として、人種、民族的背景、ならびに無作為臨床試験への参加歴を検討しなかった。各試験において、マイノリティも募集しようとの共通の努力がなされたにもかかわらず、PD 試験のほとんどの被験者は白人であった。今回のデータセットにおいて民族的背景および試験参加歴は不明であった。

プラセボ効果の神経解剖学および神経化学的基礎として、ドパミンが遊離する報酬回路の関与が想定されているが²⁻⁵、疼痛およびうつ病の臨床試験でプラセボによる改善が高率に認められることから³¹⁻³³、オピオイドおよ

びセロトニン作動性の機序も考えられている。PDの場合と同じく、これらの病態における神経画像試験や薬理学的試験は、プラセボによる臨床的改善と同時に起こる中枢神経系の神経化学的变化に注目して実施されており、これらのプラセボ反応には生理学的根拠が存在し、「精神は物質に勝る (mind over matter)」という古典的な解釈は通用しないことが実証されている^{34,35}。

プラセボ効果に関する研究には長い歴史があるが³⁶、外科的介入の登場により、プラセボ対照としての模擬手術の実施は正当化されるのか、また患者に正しく理解されているのか、といった疑問に関心が集まっている^{27,37}。このようなケースでは、実薬治療もしくはプラセボへの無作為化を伴う試験デザインの科学的有益性と、手術および麻酔のリスクを比較検討する必要がある。PDの場合、新規の外科的移植と模擬手術とを比較したすべての臨床試験において新規治療法の有益性は認められておらず、同じ治療法が非盲検試験で有意に有益であった場合でも無作為試験では効果が実証されていない。今回検討した1件の移植試験において、健康関連のQOLの評価結果は、実際の外科的治療よりもむしろ移植を受けたという患者の認識と直接相関していた³⁸。模擬手術群には改善した被験者と悪化した被験者がいたため、この群について統計学的に有意な有益性は認められなかった^{20,38}。今回の解析では多くの被験者においてプラセボによる改善が実証されており、比較対照のプラセボ群を設定せずに新規治療の有益性を主張することの危険性が強調される。

今回の結果は、将来のPD治療試験をデザインする上で有用な情報であろう。我々は、プラセボによる改善に関係する患者関連パターンと試験関連パターンを同定した。しかし、ここで報告した知見を解釈する上で、今回同定した特性に基づきプラセボ反応者を個別に特定できると誤解することのないよう、十分注意されたい。むしろ今後の試験では、サンプルサイズの算定と効果の推定において患者および試験のタイプに応じた補正を行う必要がある。

我々は意図的に考察の対象をプラセボ群の客観的变化に限定してきた。我々は本研究によって、PDにおける「プラセボ効果」の概念を定義または運用可能にできたとは考えていない。我々の見方では、これを実現するには更なる試験と追加の解析アプローチが必要であり、PDの多面的側面を網羅する臨床的变化を客観的および主観的(患者による)に判定する方法を評価する必要がある。

しかし、我々は、多種多様な臨床試験を重視し、そしてパーキンソン症候群の中核的運動徴候に焦点を当てるため、「on」状態のUPDRS Part III (運動) の解析をもってこの努力に着手したところである。今回の解析に向けてデータセットを収集後、いくつかの無作為臨床試験が報告された。その中には、遺伝子治療や経皮的アゴニスト療法など、我々のデータベースに追加可能な新しい治療戦略も含まれている。特に興味深いのは早期PDを対象としたクレアチンとミノサイクリンのパイロット試験であり、同試験の小規模プラセボ群は、既存対照として使用された、はるかに大規模なDATATOPプログラム¹⁴と同じ反応パターンを示さなかった³⁹。このような状況を考慮すれば、過去20年間の試験のプラセボ反応率を時系列的に図示して解析するのが良い方法であり、さらに多くの試験データセットが得られれば、我々もこの方法を実施する計画である。将来的には、「off」状態のスコアを評価するため、追加の試験で得られたプラセボ群被験者を検討するつもりである。また、客観的に観察された変化が主観的改善と相関するかどうかを検証するため、患者評価〔UPDRS Part II (日常生活動作) および「on/off」日誌〕の検討も計画している。UPDRS Part II (日常生活動作) のプラセボによる改善については、UPDRS Part III (運動) に関する本研究の定義に倣った定義をすでに確立しているが⁸、「on/off」改善の定義については今後確立する必要がある。2件の大規模臨床試験のプラセボ群データを用い、有効性が推定される抗ジスキネジア治療について検討した別の研究では、プラセボによるジスキネジアの改善が検討され、この型の運動合併症の変化は、同時に認められたUPDRS Part III (運動) スコアの変化とは独立した関係にあることが示された⁴⁰。UPDRSの改訂・更新版(MDS-UPDRS)の作成が現在進行中である⁴¹。この改訂・更新版は、PDに伴う機能低下および身体能力障害の中でも非運動性の側面をより重視しているため、現在の臨床試験では評価されていないPD特性に対するプラセボの影響についても検討可能となるであろう。また、複数回の受診を通じたプラセボによる改善の安定性や、複数の異なる試験に参加した同一患者内にみられるプラセボ反応パターン、さらには様々なPD介入試験プロトコルで予想される転帰と比較したプラセボ反応の差についても、今後解析が必要であろう。これらの複合的な戦略により、PDのプラセボ効果に関する理解は飛躍的に深まるであろう。

謝 辞

本研究は NIH Grant (1 R21AT001440-91A2) の助成を受けた。

REFERENCES

1. Clark PI, Leaverton PE. Scientific and ethical issues in the use of placebo controls in clinical trials. *Ann Rev Pub Health* 1994;15:19-38.
2. Schultz W. Predictive reward signals of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 1998;80:1-27.
3. Ikemoto S, Panksepp J. Reward mechanisms and the catecholaminergic system. *Brain Res Rev* 1999;31:6-14.
4. de la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, et al. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001;293:1164-1166.
5. de la Fuente-Fernandez, Stoessl AJ. The biochemical bases of reward: implications for the placebo effect. *Eval Health Prof* 2002;25:387-398.
6. Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK. The impact of blinding on the results of a randomized placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 1994;44:16-20.
7. Goetz CG, Leurgans S, Raman R, Stebbins GT. Objective changes in motor function during placebo treatment in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:710-714.
8. Goetz CG, Leurgans S, Raman R, et al. Placebo-associated improvements in motor function: comparison of subjective and objective sections of the UDPRS in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:202-210.
9. Stebbins GT, Goetz CG. Factor structure of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale: motor examination section. *Mov Disord* 1998;13:633-636.
10. Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986;42:121-130.
11. Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, et al. Effects of coenzyme Q₁₀ in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2002;59:1541-1550.
12. 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.
13. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:393-396.
14. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *New Engl J Med* 1993;328:176-183.
15. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997;42:747-755.
16. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2002;59:1937-1943.
17. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with PD and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* 2005;62:241-248.
18. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-2508.
19. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:1057-1062.
20. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2001;344:710-719.
21. Hauser RA, Watts RL, Freeman TB, et al. A double-blind randomized, controlled, multicenter clinical trial of the safety and efficacy of transplanted fetal porcine ventral mesencephalic cells vs. imitation surgery in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:983-984.
22. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, et al. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci* 2005;25:10390-10402.
23. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo effect powerless? *N Engl J Med* 2001;344:1594-1602.
24. Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, et al. Patient compliance with paper and electronic diaries. *Control Clin Trials* 2003;24:182-199.
25. CAPIT Committee: Langston JW, Widner H, Goetz CG, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992;7:2-13.
26. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003;18:738-750.
27. Olanow CW. Double-blind, placebo-controlled trials for surgical interventions in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2005;62:1343-1344.
28. Mercado R, Constantoyannis C, Mandat T, et al. Expectation and the placebo effect in Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2006;21:1457-1461.
29. de la Fuente-Fernandez R. Uncovering the hidden placebo effect in deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinson Relat Disord* 2004;10:125-127.
30. Benedetti F, Colloca L, Torre E, et al. Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci* 2004;7:587-588.
31. de la Fuente-Fernandez R, Schulzer M, Stoessl J. The placebo effect in neurological disorders. *Lancet Neurol* 2002;1:85-91.
32. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, et al. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2005;3:679-684.
33. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, et al. Placebo and opioid analgesia: imaging a shared neuronal network. *Science* 2002;295:1737-1740.
34. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002;159:728-37.
35. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004;303:1162-1167.
36. Schiller F. An eighteenth century view of the placebo effect. *Clin Med* 1984;19:81-86.
37. Kim SYH, Frank S, Holloway R, et al. Science and ethics of sham surgery. *Arch Neurol* 2005;62:1357-1360.
38. McRae C, Chernin E, Yamazaki G, et al. Effects of perceived treatment on quality of life and medical outcomes in a double-blind placebo surgery trial. *Arch Neurol* 2004;61:412-420.
39. NINDS NET-PD Investigators. A randomized, double-blind, futility clinical trial of creatine and minocycline in early Parkinson's disease. *Neurology* 2006;66:664-671.
40. Goetz CG, Laska E, Hicking C, et al. Placebo influences on dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22 (Suppl 16):S243-S244.
41. Goetz CG, Fahn S, Martine-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): process, format, and clinimetric testing program. *Mov Disord* 2007;22:41-47.

パーキンソン病モデルラットに様々なレボドパ投与スケジュールで誘発したジスキネジアの経過：持続性ドパミン刺激は必要か

The Course of Dyskinesia Induction by Different Treatment Schedules of Levodopa in Parkinsonian Rats: Is Continuous Dopaminergic Stimulation Necessary?

*Christos Tsironis, BS, Marios Marselos, MD, PhD, Angelos Evangelou, MD, PhD, and Spiridon Konitsiotis, MD, PhD

*Department of Neurology, Medical School, University Of Ioannina, Ioannina, Greece

本研究の目的は、パーキンソン病モデルラットにいくつかの異なるレボドパ (L-ドパ) 投与方法でL-ドパ誘発性ジスキネジア (levodopa induced dyskinesia; LID) を発現させ、その経過を検討することである。L-ドパ6.25 mg/kgの1日1回投与では、投与開始後12.5 ± 2.5日間はまったくジスキネジアの誘発はみられなかった。その後、LIDは徐々に強まり、第40日目には異常不随意運動 (abnormal involuntary movement; AIM) のスコアが6.3 ± 0.9に達した。L-ドパ6.25 mg/kgの1日4回投与では、平均で2日の潜伏期間後LIDが急速に出現し、第10日目にはAIMスコアが19.9 ± 2.9となった。L-ドパ25 mg/kgの1日1回投与では、投与

第2日目から重度のLIDが誘発され、AIMスコアは35 ± 3.2に達した。これらの結果を総合すると、最も好ましくないL-ドパ投与法は高用量の間欠投与であった。LIDの発現には、L-ドパの総投与量よりも1日累積用量の方が重要な役割を果たしていた。一方、LIDの防止/遅延という観点から最も好ましいL-ドパ投与法は、L-ドパを1日に数回投与して「持続性ドパミン刺激」を目指すのではなく、低用量を1日1回投与して「低ドパミン刺激」を行う方法であった。この投与法の利点は、後に高用量L-ドパ投与に切り替えたとしても、重度ジスキネジアに対する防御効果が得られることである。

Movement Disorders Vol. 23, No. 7, 2008, pp. 950–957

Key Word パーキンソン病, 持続性ドパミン刺激, 運動反応合併症, プライミング, 異常不随意運動, 大脳基底核

1969年に導入された前駆体レボドパ (L-ドパ) によるドパミン補充療法は、パーキンソン病 (Parkinson's Disease; PD) の治療に革命をもたらした。その後も、L-ドパは最も有効な抗PD治療薬であり、PD治療のゴールドスタンダードであることに変わりはない。しかし、当初L-ドパによる順調かつ長時間の抗パーキンソン効果が得られても、その後、時期は様々ではあるが、しだいに日内変動が認められるようになり、L-ドパ誘発性ジスキネジア (levodopa induced dyskinesia; LID) として知られる異常不随意運動が出現することが大きな問題である¹。過去10年間、LIDの病態生理は多様かつ精力的な研究の中心テーマとされてきた。運動障害を伴うLIDの早期発症に関するリスク因子として、PDの若年発症などが同定

されてきたが、重要なのはL-ドパ療法の用量と継続期間との直接的な関係である²。特に、現在も行われている伝統的なL-ドパ経口投与方法、すなわちドパミン受容体を長期にわたり強力かつ間欠的に刺激するという方法は、大脳基底核の機能構築を異常調節し、LIDの出現を促進することが指摘されている³。これを受け、パルスのドパミン刺激によって誘発される運動合併症を回避し、すでに出現した運動合併症を軽減しうる治療戦略として、持続性ドパミン刺激 (continuous dopaminergic stimulation; CDS) という概念が浮上してきた⁴。このような背景のもと、一部の研究者は、現在行われているL-ドパ投与法の再評価を提唱しており、運動反応合併症 (motor response complications; MRC) 発現防止のために、L-ドパを文字

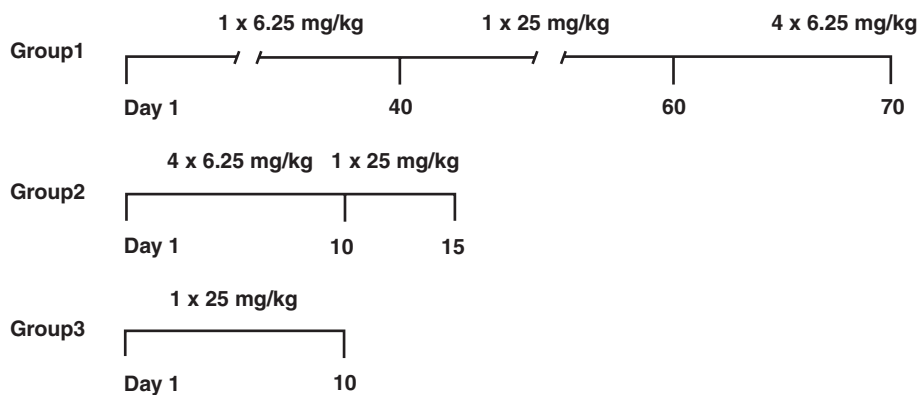


FIG. 1. Flowchart of the experimental design.

どおり「持続的」ではないにしても、少なくとも頻回に投与するよう勧めている^{5,6}。このような考え方の妥当性、そして特にLIDに対するCDSの影響については、明らかな方法論的問題があるため、これまでのところPD患者において検証されていない。通常、PD患者にLIDが発現するには数年を要し、投与5年後に約50%のPD患者で明らかなLIDが認められている^{7,8}。このような事実は、この問題の解明を目的とした臨床試験を実施する際の大きな障害となる。その一方で、PDモデル動物を用いれば、ヒトよりも有意に短期間のうちにLIDを発現させることが可能であり、動物試験はLIDという重要な臨床状況を研究する上で有用な手段である。

これを受けて、本研究は、数種類の異なるL-ドパ投与法で治療した薬剤投与歴のないPDモデルラットにおいて、LIDの自然経過を検討することを目的とした。本研究では、最近の文献で示されているPDの最適なL-ドパ投与法に関する様々な提言を考慮して、使用するL-ドパ投与法を選択した。

対象および方法

6-ヒドロキシドパミンによる病変の作製

体重250～290gのオスWistarラットを飼料と水を自由に摂取できる状態で飼育し、12:12時間の明/暗サイクル下で管理した。一側の黒質線条体病変を作製するため、ペントバルビタールナトリウム麻酔下〔50 mg/kg, 腹腔内投与 (intraperitoneally; i.p.), Sigma-Aldrich〕で、6-ヒドロキシドパミン (6-hydroxydopamine; 6-OHDA) (8 μg を0.02%アスコルビン酸含有生理食塩液4 μLに溶解, Sigma-Aldrich) をシリンジポンプで右の内側前脳束 (medial forebrain bundle; MFB) に注入した。定位的注入部位の座

標は、頭蓋表面のプレグマを基準にAP - 3.6 mm, L 1.8 mm, V 8.3 mm, 切歯バー (incisor bar) は- 3.3 mmの位置に設定した⁹。すべての手順は「実験動物の取り扱いおよび使用に関する施設内審査委員会 (Institutional Review Committee for the Care and Use of Laboratory Animals)」に従った。

6-OHDA注入後3週間目にlimb-use asymmetry test¹⁰で対側前脚の無動を調べて作製病変の有効性を評価し、試験中の薬物投与は避けた。

投与群と行動評価

術後4～6週の時点で、L-ドパ (3,4-dihydroxy-L-phenylalanine methylester hydrochloride, Sigma-Aldrich) +ベンセラジド (ベンセラジド塩酸塩, Sigma-Aldrich, 6.25 mg/kg) の注入法によってラットを3群 (各8匹) に分け、Figure 1に示すように各群で異なる投与スケジュールを設定した。

L-ドパ誘発性異常不随意運動 (abnormal involuntary movement; AIM) は、わずかな修正 (既報¹³) を加えた rat AIMs rating scale^{11,12} で定量した。AIMには、四肢ジスキネジア、体幹ジストニア、口腔顔面ジスキネジアが含まれる。いくつかのAIMの要素について0～4の重症度スケールで評価した。行動パラメータを定量するため、投与割り付けを知らされていない1人の熟練観察者が、その日最初のL-ドパ注入終了後、ラットを個別に毎日観察した。馴化期間終了後、L-ドパ/ベンセラジド投与前に10分間ラットを評価し、その後、注入から10分経過ごとに評価した。各10分間のうち最初の3分間の観察は、回転行動の回数測定のために専念した。最後の2分間は、AIMの様々な要素、特に四肢ジスキネジアと体幹ジストニアについてスコアをとった。このプロトコールに従うと、

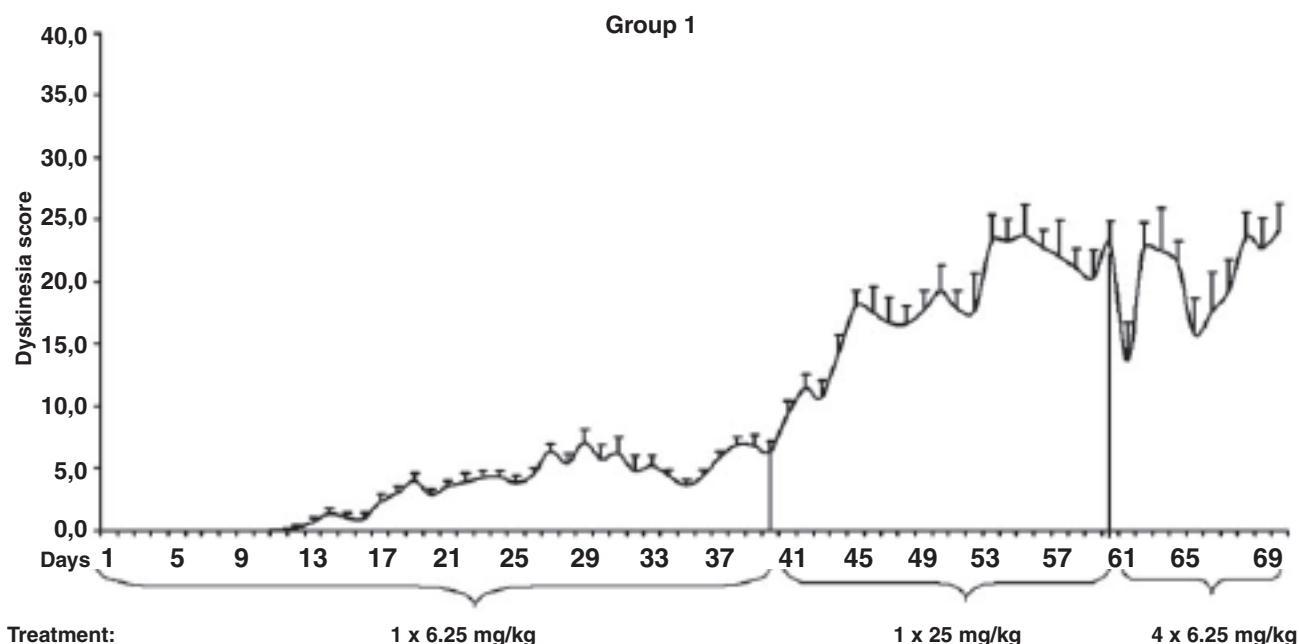


FIG. 2. Evolution of LID during levodopa plus benserazide treatment with 6.25 mg/mg once a day (days 1–40), followed by 25 mg/kg once a day (days 41–60), followed by 6.25 mg/kg qid (days 61–70). Values are AIMs score mean \pm SEM.

各セッションあたり2匹のラットしか評価できなかった。このような時間的制約のため、本研究では口腔顔面ジスキネジアの評価は実施しなかった。各セッションで評価する2匹には、5分間の時間差をもってL-ドパ注入を施行し、L-ドパ投与の正確な時間、ならびに対側回転、四肢ジスキネジアおよび体幹ジストニアの出現開始について記録した。完全な対側回転が1分間あたり正味1回未満で、AIMスケールの全要素が最低10分間消失するという2つの条件を満たした時点とL-ドパ投与に対する反応の終了時点と考え、この時点までの行動を定量した。回転行動は、L-ドパ反応持続中の平均回転数(回/分)と最大回転率で示した。AIMスコアは、L-ドパ注入後のすべての連続10分間評価で得られた全測定値の合計とした。すべての行動観察は7:00から19:00の間に、静かな部屋で、標準的な実験環境下で実施した。

統計解析

統計解析は一元配置反復測定分散分析 (analysis of variance; ANOVA) で行い、事後検定としてDunnnettの多重比較検定あるいはTukey多重比較検定を適宜追加した。

結果

L-ドパ誘発性ジスキネジアの自然経過

L-ドパ 6.25 mg/kg + ベンセラジド 1日1回投与では

(Group 1, Figure 2), 最初の 12.5 ± 2.5 日間に観察可能なジスキネジアは誘発されなかった。この初期潜伏期間後に、最初の AIM がわずかに認められた (第12日目の AIM スコア: 0.3 ± 0.2)。その後、LID は徐々にその強度を増し、第29日目にはプラトーに達したが (AIM スコア: 7.1 ± 1 , Table 1), その後の11日間に有意な変化は認められなかった (第40日目の AIM スコア: 6.3 ± 0.9)。第41日目からL-ドパ 25 mg/kg + ベンセラジド 1日1回投与を開始し、連続20日間継続した。この期間中、LID は急速に強まり (第43日目の AIM スコア: 11.4 ± 1.1)、第55日目には低用量投与時の最初の40日間に到達した最大スコアの3倍に達した (AIM スコア: 23.7 ± 2.5)。第61日目からは、投与スケジュールをL-ドパ 6.25 mg/kg + ベンセラジド 1日4回投与に切り替え、連続10日間投与した。この期間に有意な変化は観察されず、LID はその前の投与スケジュールとほぼ同じ高レベルを維持した

TABLE 1. Latency and peak dyskinesia

	Latency for dyskinesia induction (mean days \pm SEM)	Peak dyskinesia (mean \pm SEM)
Group 1 (1 \times 6.25 mg/kg)	12.5 ± 2.5	$7.1 \pm 1^*$
Group 2 (4 \times 6.25 mg/kg)	2 ± 1	$22.8 \pm 3^*$
Group 3 (1 \times 25 mg/kg)	1	$35 \pm 3.2^*$

Latency is expressed as the mean (\pm SEM) days required for the induction of dyskinesia. Peak dyskinesia is expressed as the mean (\pm SEM) maximum AIMs score recorded in each group (* $P < 0.01$).

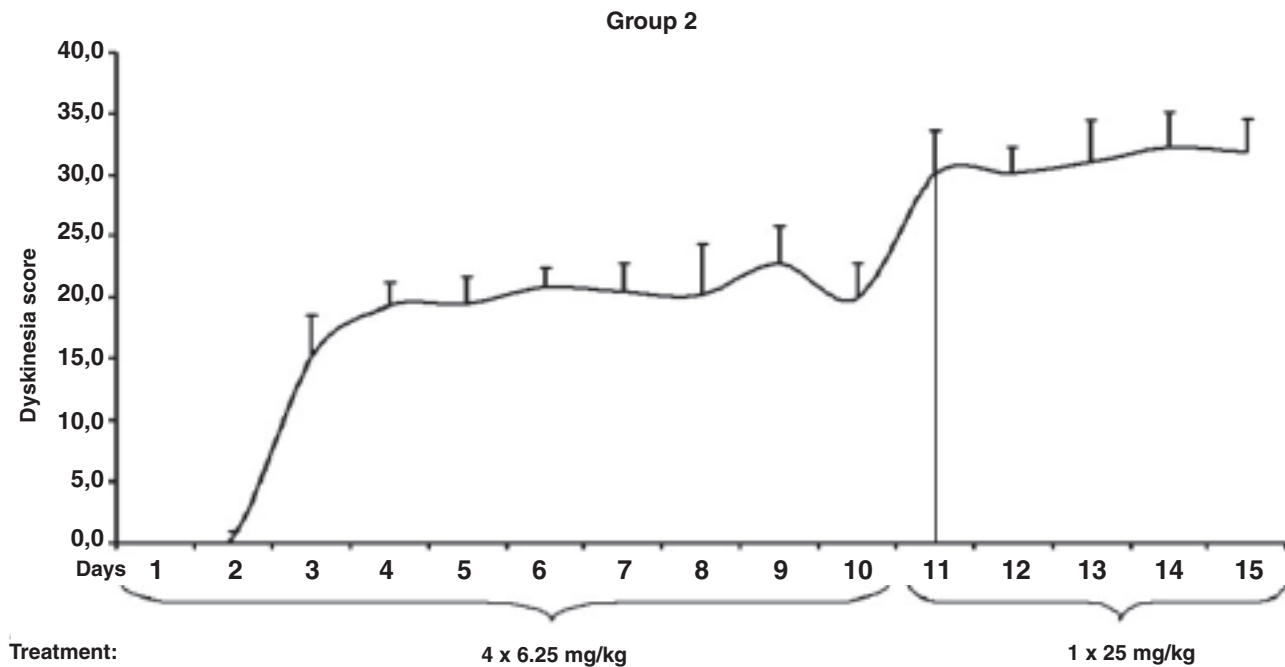


FIG. 3. Evolution of LID during levodopa plus benserazide treatment with 6.25 mg/mg qid (days 1–10), followed by 25 mg/kg once a day (days 11–15). Values are AIMs score mean \pm SEM.

(第70日目の AIM スコア：24.1 \pm 2.2)。

Group 2 のラットには、L-ドパ 6.25 mg/kg + ベンセラジド 1 日 4 回投与を連続 10 日間実施した (Figure 3)。この投与スケジュールでは、投与開始後 3 日間以内に有意な LID が速やかに出現した。平均潜伏期間は 2 \pm 1 日で (第 3 日目の AIM スコア：15.2 \pm 3.5)、第 4 日目にはスコアは 19.4 \pm 1.8 とさらに上昇した。その後、第 10 日目まで著しい変動は観察されなかった (第 10 日目の AIM スコア：19.9 \pm 2.9)。第 11 日目から連続 5 日間は、投与スケジュールを L-ドパ 25 mg/kg + ベンセラジド 1 日 1 回投与に切り替えた。この高用量期間に LID は最初の投与時から約 50% 急増したが (第 11 日目の AIM スコア：30.1 \pm 3.5)、その後 4 日間にさらなる著しい変動は観察されなかった (第 15 日目の AIM スコア：31.9 \pm 2.6)。

L-ドパ 25 mg/kg + ベンセラジド 1 日 1 回投与 (Group 3, Figure 4) では、投与第 2 日目からすべてのラットで重度の LID が誘発された (AIM スコア：24.5 \pm 2.4)。その後、LID はわずかに強まる傾向を示し、第 9 日目に AIM スコア 35 \pm 3.2 でプラトーに達したが、これが本研究で記録された最も重度のジスキネジアであった (Table 1)。

3 群の異なる L-ドパ投与スケジュールにより、様々な

強度の LID が誘発された (Table 1)。Group 1 で、低用量 (6.25 mg/kg) 1 日 1 回投与時に記録された最も重度の LID は、AIM スコア 7.1 \pm 1 であった。L-ドパ 6.25 mg/kg 1 日 4 回投与時の Group 2 では 22.8 \pm 3、Group 3 では高用量 (25 mg/kg) 投与時に 35 \pm 3.2 に達したのが最高であった ($p < 0.05$)。

L-ドパの累積用量とジスキネジア

明らかな AIM の初回出現に先立ち、ラットの神経系をプライミングするのに必要な L-ドパ累積用量 (mg/kg) は、3 群間で有意に異なっていた。具体的には、Group 1 では 77.4 \pm 3.3、Group 2 では 50 \pm 6.7、Group 3 では 25 であった ($p < 0.01$) (Figure 5)。

各群の最初の 10 日間で計算した L-ドパ累積用量は、ジスキネジアの強度に関して有意に異なる作用を示した ($p < 0.05$)。具体的には、L-ドパ累積用量が 62.5 mg/kg であった Group 1 では、投与開始後 10 日間にジスキネジアは認められなかった (AIM スコア：0)。Group 2 と Group 3 の L-ドパ累積用量はともに 250 mg/kg であったが、ジスキネジアの総計スコアは 2 群間で有意に異なっていた (それぞれ 2,540 および 4,182、Figure 6)。

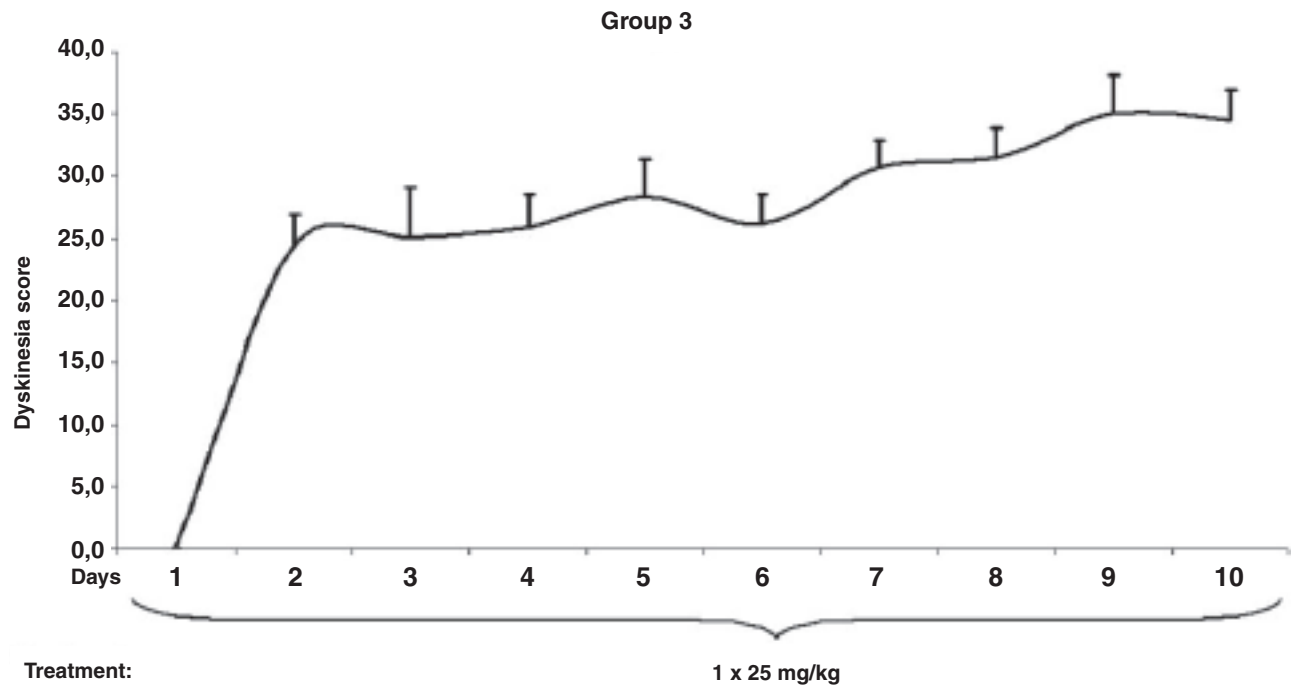


FIG. 4. Evolution of LID during levodopa plus benserazide treatment with 25 mg/mg once a day (days 1–10). Values are AIMs score mean ± SEM.

回転行動

様々なL-ドパ投与スケジュールで誘発された回転行動をTable 2に示す。L-ドパ反応持続中の平均回転率（1分間あたりの正味の対側回転数）、最大回転率、L-ドパ反応持続時間は各投与サイクルの最終日に記録し、これらの結果を示した。

考 察

本研究で検討したL-ドパ投与法は、いずれも強い対側回転行動を引き起こした。用量が高いほど対側回転の程度も強かったが、これは主に抗パーキンソン反応の持続時間がより長いためであった。L-ドパ用量と回転反応の強さとの間に直線的な関係は認められなかった。6.25 mg/kgという用量でも十分に作用し、ほぼ最大強度の回転反応が認められた。25 mg/kgに増量しても回転がさらに強まることはなかったが、代わりに有意に重度のLIDが発現した。この結果、重度の体幹ジストニアと常同運動により、ラットの姿勢は制限され（身体をよじった姿勢）、歩行能力が低下した¹³。そのため重度のLIDを誘発する投与法では記録される回転数が少なくなった（Table 2）。また、いずれのL-ドパ投与プロトコルでも、結局のと

ころすべてのラットでジスキネジアが生じたが、観察されたジスキネジアの発現潜伏期間と程度には有意差があった。このことは、L-ドパで十分に神経系がプライミングされれば、脱神経が一定以上のPD患者では例外なくLIDを発現するという考え方が正しいことを示している。

本研究は、我々が知る限り、連続70日間にわたってジスキネジアを毎日評価することで様々なL-ドパ投与スケジュールによるLIDの自然経過を検討した最初の研究である。

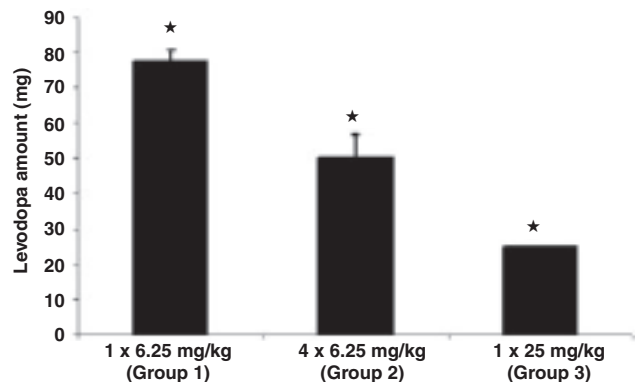


FIG. 5. Amount of levodopa (mg) received for each group until LID initiation. Values are mean ± SEM (* $P < 0.01$).

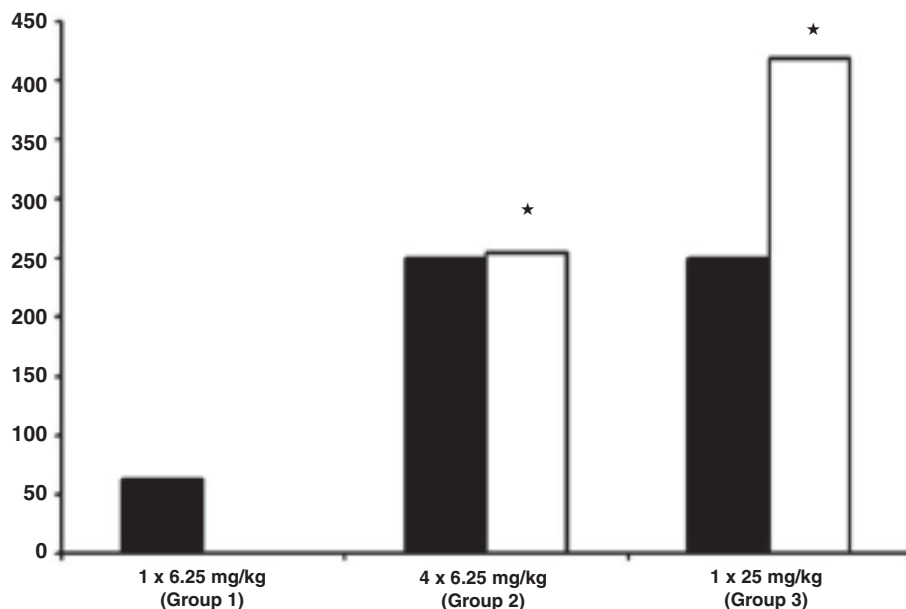


FIG. 6. Cumulative levodopa amount (mg) received (filled bars) and sum of total dyskinesia (AIMs score $\times 10^{-1}$) recorded (open bars) during the first 10 days of treatment in each group (* $P < 0.05$).

最も印象的な結果は、低用量L-ドパ1日1回投与(6.25 mg/kg/日)ではLIDの誘発に 12.5 ± 2.5 日という有意に長い潜伏期間を要したことである。さらに、この「低用量」投与PDモデルラットでは、他のすべての投与スケジュールよりもはるかに遅れてLIDを発現しただけでなく、この群で観察された最悪時のジスキネジアでさえ、高用量L-ドパで誘発されたジスキネジアの1/5程度で、有意に軽度であった。最も重度のジスキネジア(35 ± 3.2)は25 mg/kg 1日1回投与という閾値上用量で誘発され、潜伏期間はちょうど1日であった(Figure 4, Table 1)。

今回の研究で得られた知見のうち、興味深く、やや意外な結果は、「低用量」(6.25 mg/kg) L-ドパ1日4回投与群では、最長でもわずか3日という短い潜伏期間後にジスキネジアを発現したことである。この群で記録されたLIDは、閾値上用量25 mg/kgで誘発されたLIDほど重度ではなかったが、「低用量L-ドパ」投与で誘発され

た非常に軽度なLIDに比べると、有意に重症度が高かった。CDSの考え方によれば、L-ドパを持続的かつ非パルス的に脳に送達するL-ドパ補充療法は、LIDの発現を防止し、すでに確立したジスキネジアでも軽減可能であると考えられる¹⁴。効果的なCDSの方法として、L-ドパの1日用量を分割して少量を短い間隔で投与することが提唱されている⁵。しかしながら、本研究において、1日4回のドパミン刺激は、低用量を使用した場合であってもPDモデルラットの脳をプライミングしてLIDを誘発し、その程度は低用量L-ドパ1日1回投与よりも強かった。Smithら(2005)¹⁵はPDモデルのマーマーセットにおいて、この問題に関連する知見を報告した。Smithらの報告によると、L-ドパ6.25 mg/kgをL-ドパ錠として1日4回経口投与したところ、有意なジスキネジアが誘発され、その程度は12.5 mg/kgの1日2回経口投与で誘発されるジスキネジアと同等ないしそれよりも重度であった。

TABLE 2. Rotational behavior induced by the various levodopa treatment schedules

Levodopa treatment schedule	Mean rotational rate (rotations/min)	Peak rotational rate (rotations/min)	Response duration (min)
Group 1	1 × 6.25 mg/kg	8.2 ± 1.5	18 ± 1.4
	1 × 25 mg/kg	10.4 ± 1.1	20 ± 2.3
	4 × 6.25 mg/kg	4.9 ± 1.2	12 ± 1.9
Group 2	4 × 6.25 mg/kg	3 ± 0.7	6 ± 0.7
	1 × 25 mg/kg	8.5 ± 1.3	12 ± 2.3
Group 3	1 × 25 mg/kg	5.7 ± 0.5	11 ± 1.6

Rotational rate, expressed as the mean (\pm SEM) net contralateral rotations per minute for the duration of the levodopa response, peak rotational rate, and duration (mean \pm SEM), of the levodopa response recorded during the last day of each treatment cycle.

低用量L-ドパ (6.25 mg/kg) を1日1回40日間持続的に投与した軽度のジスキネジア群において、40日後に投与量を「高用量」L-ドパ1日1回投与 (25 mg/kg/日) に切り替えると、4～5日以内にジスキネジアの重症度は2倍となり、その後8日以内に最高値に達し、「低用量」投与方法で観察された重症度のほぼ3倍となった。MRC管理を目的とした通常の診療手順に従い、この群では続いて低用量1日4回の投与スケジュール (6.25 mg/kg, 1日4回) に切り替えた。しかし、この最後の戦略は完全に失敗で、LIDはまったく軽減しなかった。これは、いったん重度のジスキネジアが発現してしまうと、同一用量を分割して少量ずつ投与する戦略に変更しても、この現象の逆転は不可能であることを示している。また、初期段階でLIDの発現を防止することの重要性も強調される。今回の研究において、これらの目標をともに達成できた唯一の投与方法は、低いドパミン作動性刺激を図ることであった。

さらに、低用量投与で認められた軽度ジスキネジアは、この投与方法で非常に長期間の治療を行っても経時的に増強することはなかった。また、この低用量L-ドパ群を閾値上用量のL-ドパ1日1回投与に切り替えるとジスキネジアは速やかに増強し、10日以内に3倍となった。しかし、ジスキネジアの重症度は同じ閾値上用量を最初から投与したラットのレベル (35 ± 3.2) には達しなかった。

PD患者を対象とした一部の試験では、L-ドパの総累積用量がLIDの重症度に関連することが示されているが^{16,17}、別の試験はこの知見を支持していない¹⁸。本研究において、初回のAIM出現までに投与されたL-ドパの累積用量は群間で有意に異なっていた (Figure 5)。したがって、我々の結果も上記の考えを支持せず、投与方法と各L-ドパ用量で起こるドパミン刺激の強さがより重要であることが明らかになった。その意味で、LIDの誘発にはL-ドパの総投与量よりもL-ドパ1日累積用量の方が重要な役割を果たすと考えられる。一方で、同じL-ドパ1日累積用量を検討すると、1日1回投与 (25 mg/kg) を受けたラットが最重度のジスキネジアをきわめて短期間のうちに発現したのに対し、4回に分割して少量ずつ投与した群ではジスキネジアの発現は約半分であり、潜伏期間も長かった (Figure 6)。したがって、比較的高い1

日累積用量のL-ドパ投与が必要な場合には、1日の用量を分割して少量ずつ投与するのが最善であることは明らかである。

本研究の結果から、患者の治療は低用量L-ドパ1日1回投与で開始すべきであることが臨床的に示唆されるが、これは現在一般的な方法ではない。今日の診療手法は、運動合併症、特にジスキネジアを防止ないし改善する戦略としてCDSの考え方にますます影響を受けている。最近、仮説が修正され、CDSの利点を生かすには単にCDSを行うだけでなく、主にドパミン刺激不足の回避が重要であることが提唱されている⁶。このような公式見解は、より多くの薬剤をより高用量かつ頻回に、できれば治療開始時から使用するよう臨床医に促す結果となっている。しかし、今回の試験結果によると、このような治療戦略では重度LIDの発現が早まるおそれがある¹⁹。

結論として、今回の試験結果が示しているのは次の4点である。(1) LIDの防止/遅延という観点から最も好ましいL-ドパ投与法は、低用量L-ドパ1日1回投与による「低ドパミン刺激」戦略である。この投与方法の有益な効果は長期間維持され、その後に高用量L-ドパ投与に移行しても部分的な防御効果が認められた。(2) L-ドパの最も好ましくない投与法は高用量の間欠投与である。この投与方法では、神経系が速やかにプライミングされ、最も重度のジスキネジアが出現すると考えられる。高い1日用量のL-ドパが必要な場合には、少量ずつ分割して複数回投与するのが良い。(3) 新規患者において重要なことは、1日に数回の投与を行ってCDSの達成を目指すことよりも、低用量L-ドパの1日1回投与により「低ドパミン刺激」を与えることである。(4) LIDの誘発には、投与されたL-ドパの総量よりもL-ドパの1日累積用量の方が重要な役割を果たす。

1日3回の投与スケジュールでL-ドパ投与を開始する伝統的な手法については、適切な臨床試験によって低用量L-ドパ1日1回投与と比較・再検討する必要がある。低用量のL-ドパを可能な限り維持することが、重篤なジスキネジアの防止/遅延に最も役立つと考えられる。この潜在的な長期有益性と、低用量ドパミン作動薬の使用により抗パーキンソン効果が比較的弱くなる可能性とを比較し、投与方法を判断すべきである。

REFERENCES

1. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339:1130-1143.
2. Peppe A, Dambrosia JM, Chase TN. Risk factors for motor response complications in L-dopa-treated parkinsonian patients. *Adv Neurol* 1993;60:698-702.
3. Chase TN, Konitsiotis S, Oh JD. Striatal molecular mechanisms and motor dysfunction in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2001; 86:355-360.
4. Chase TN. Levodopa therapy: consequences of the nonphysiologic replacement of dopamine. *Neurology* 1998;50:17-25.
5. Stocchi F, Olanow CW. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62:S56-S63.
6. 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.
7. 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.
8. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000;123:2297-2305.
9. Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 5th ed. New York: Elsevier; 2005.
10. Schallert T, Fleming SM, Leasure JL, Tillerson JL, Bland ST. CNS plasticity and assessment of forelimb sensorimotor outcome in unilateral rat models of stroke, cortical ablation, parkinsonism and spinal cord injury. *Neuropharmacology* 2000;39:777-787.
11. Lee CS, Cenci MA, Schulzer M, Bjorklund A. Embryonic ventral mesencephalic grafts improve levodopa-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:1365-1379.
12. Carta AR, Pinna A, Morelli M. How reliable is the behavioural evaluation of dyskinesia in animal models of Parkinson's disease? *Behav Pharmacol* 2006;17:393-402.
13. Konitsiotis S, Tsironis C. Levodopa-induced dyskinesia and rotational behavior in hemiparkinsonian rats: independent features or components of the same phenomenon? *Behav Brain Res* 2006; 170:337-341.
14. Chase TN. The significance of continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *Drugs* 1998; 55:1-9.
15. Smith LA, Jackson MJ, Al-Barghouthy G, et al. Multiple small doses of levodopa plus entacapone produce continuous dopaminergic stimulation and reduce dyskinesia induction in MPTP-treated drug-naive primates. *Mov Disord* 2005;20:306-314.
16. Arabia G, Zappia M, Bosco D, et al. Body weight, levodopa pharmacokinetics and dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002;23:S53-S54.
17. Rajput AH, Fenton ME, Birdi S, et al. Clinical-pathological study of levodopa complications. *Mov Disord* 2002;17:289-296.
18. Blanchet PJ. Rationale for use of dopamine agonists in Parkinson's disease: review of ergot derivatives. *Can J Neurol Sci* 1999;26:S21-S26.
19. Nutt JG. Continuous dopaminergic stimulation: is it the answer to the motor complications of Levodopa? *Mov Disord* 2007; 22:1-9.

Abstract

パーキンソン病における健康関連 QOL 低下の予測因子： DATATOP 試験の結果

Predictors of Deterioration in Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease: Results from the DATATOP Trial

*Connie Marras, MD, PhD, Michael P. McDermott, PhD, Paula A. Rochon, MD, MPH, Caroline M. Tanner, MD, PhD, Gary Naglie, MD, Anthony E. Lang, MD, and the Parkinson Study Group DATATOP Investigators

*Division of Neurology, Toronto Western Hospital, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

本研究の目的は、カナダと米国の専門医療機関で実施された後向きコホート試験において、パーキンソン病患者の健康関連の生活の質 (health-related quality of life; HRQOL) の低下に関連する因子を検討することである。対象は、テプレニル (セレギリン) およびトコフェロールの臨床試験 (DATATOP 試験) に登録され、前向き追跡調査を受けた初期パーキンソン病患者 (362 例) である。主要転帰評価項目は、SF-36 の Mental Component Summary スコアと Physical Component Summary スコアで評価した HRQOL の変化である。本試験登録後 5 ~ 6 年目に SF-36 による評価を開始し、最初の評価から平均 1.7 ± 0.1 年後に 2 回目の評価を行った。多変量解析では、ベースライン時の Hamilton

Depression Scale スコアと認知機能の自己評価がその後の Physical Component Summary スコアの低下と関連していたのに対し、高年齢と日常生活動作に関する Schwab and England Scale のスコアは Mental Component Summary スコアの低下と関連していた。HRQOL 低下と同時に低下が認められた唯一の変数は、Postural Instability Gait Disorder スコアであった。今回の結果から、抑うつ、認知機能の自己評価、身体機能自立度が、その後の HRQOL 変化の予測因子であることが示唆される。医師は患者の気分、認知機能、身体機能が HRQOL に及ぼす影響を認識し、パーキンソン症候群の評価と治療にとどまらない臨床ケアを実践していく必要がある。

Movement Disorders Vol. 23, No. 5, 2008, pp. 653–659

Key Word 健康関連の生活の質, パーキンソン病, SF-36

TABLE 2. Associations between baseline variables and decline in SF-36 Physical Component Summary scores over 1.5 to 2.0* years

Variable	Univariate analysis**		Multivariable analysis	
	Coefficient (95 % CI)	P	Coefficient	P
Baseline physical component summary score	0.33 (0.25, 0.41)	<0.0001	0.37 (0.28, 0.46)	<0.0001
Age	0.02 (-0.07, 0.11)	0.67		
Male sex	0.65 (-0.98, 2.28)	0.44		
Hamilton Depression Scale	0.44 (0.12, 0.76)	0.01	0.40 (0.09, 0.71)	0.02
Mini Mental Status Examination score	0.18 (-0.29, 0.65)	0.45		
Duration of symptoms (months)	0.03 (-0.02, 0.08)	0.24		
Schwab and England ADL score	-0.13 (-0.23, -0.03)	0.01		
Intellectual impairment ^a	1.9 (0.42, 3.38)	0.01	1.65 (0.09, 3.11)	0.03
Speech impairment ^a	0.05 (-0.52, 0.62)	0.86		
Tremor severity ^a	-0.18 (-0.48, 0.12)	0.25		
Bradykinesia and rigidity severity ^a	-0.01 (-0.11, 0.09)	0.78		
Postural Instability Gait disorder score ^a	0.36 (-0.01, 0.73)	0.06		
Impairment in dressing and hygiene ^a	0.72 (0.00, 1.44)	0.05		

*Mean follow-up, 1.7 ± 0.1 years; range 1.5 to 2.0 years.

**All "univariate" analyses are adjusted for baseline Physical Component Summary score.

^aItem groupings to form these variables are shown in Appendix 3.

Abstract

パーキンソン病のジスキネジアに対するプラセボの影響

Placebo Influences on Dyskinesia in Parkinson's Disease

*Christopher G. Goetz, MD, Eugene Laska, PhD, Christine Hicking, Dipl Stat, Philippe Damier, MD, PhD, Thomas Müller, MD, John Nutt, MD, C. Warren Olanow, MD, Olivier Rascol, MD, PhD, and Hermann Russ, MD, PhD

*Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, USA

ジスキネジアを伴うパーキンソン病患者において、プラセボ反応の予測指標となる臨床的特徴を検討した。プラセボ投与に伴うパーキンソニズムの改善は認められているが、ジスキネジアのプラセボ反応はこれまでに検討されていない。本研究では、ジスキネジアの治療薬として sarizotan とプラセボとを比較した同一デザインの2件の多施設共同試験のプラセボデータを使用した。Sarizotan (2 mg/日) はプラセボに比べるとジスキネジアを改善しなかったが、ベースライン時との比較では両投与群ともジスキネジアの改善が認められた。ステップワイズ回帰分析でジスキネジアのプラセボ反応に影響するベースライン時の患者特性を特定し、これらの因子をロジスティック回帰モデルに組み入れることで、プラセボによるジスキネジアの改善および増悪への各因子の影響度を定量化した。プラセボによるパーキンソニズムの改善はドパミン作用亢進によるものと考えられているため、パーキンソニズムの変化とジスキネジアの変化との関連性についても検討した。プラセボを投与された被験者は484例であった。178例はプラセボ投与に伴

うジスキネジアの改善に関する基準、37例はジスキネジアの増悪に関する基準を満たしていた。年齢が高く、ベースライン時のパーキンソニズムスコアが低値で、レボドパ(L-ドパ)の1日総投与量の少ないことがプラセボによる改善と関連していたのに対し、ベースライン時のジスキネジアスコア低値はプラセボによる増悪と関連していた。プラセボによるジスキネジアの変化とパーキンソニズムの変化とは相関しておらず、sarizotan 群に認められたすべての効果はプラセボ効果の回帰モデルで統計学的に説明できた。ジスキネジアはプラセボ投与の影響を受けることが明らかになった。プラセボが誘発するジスキネジアの変化とパーキンソニズムの変化の間には相関がないことから、プラセボによるジスキネジア改善の機序としてドパミン作用の活性化は支持されない。プラセボ投与によるジスキネジアの変化の程度とばらつき、ならびにそれらに影響する因子が明らかになったことは、今後、抗ジスキネジア薬の臨床試験をデザインする上で有用であろう。

Movement Disorders Vol. 23, No. 5, 2008, pp. 700–707

Key Word パーキンソン病, プラセボ, ジスキネジア, sarizotan, 無作為臨床試験

TABLE 2. Odds ratios for placebo-associated improvement in dyskinesia, showing influences of shifts in the three prognostic baseline factors

Age (yr)	Baseline UPDRS motor score	Baseline daily L-dopa (mg)	Probability	Odds	Odds ratio relative to first row
66	22.4	780	0.37	0.59	1.00
66 + 10	22.4	780	0.42	0.72	1.24
66 - 10	22.4	780	0.32	0.47	0.81
66	22.4 + 10 pts	780	0.32	0.47	0.80
66	22.4 - 10 pts	780	0.42	0.72	1.25
66	22.4	780 + 300	0.33	0.52	0.86
66	22.4	780 - 300	0.40	0.69	1.17
66 + 10	22.4 - 10 pts	780 - 300	0.51	1.07	1.80
66 - 10	22.4 + 10 pts	780 + 300	0.25	0.33	0.55

Bold markings highlight the influence of shifting the identified factor upwards or downwards, and the final two rows show the probability of showing placebo-associated improvement with all three factors shifted in the direction of maximally enhancing (second from the bottom row) or maximally diminishing (the bottom row) placebo response. Probability (P) of obtaining the response and the odds of obtaining the response ($P/1 - P$) are mathematically related, but shown separately.

Abstract

多系統萎縮症のリスク因子：フランス人患者を対象とした症例対照研究

Risk Factors of Multiple System Atrophy: A Case-Control Study in French Patients

Jean-Sébastien Vidal, MD, *, **, *** Marie Vidailhet, MD, Alexis Elbaz, MD, PhD, Pascal Derkinderen, MD, PhD, Christophe Tzourio, MD, PhD, and Annick Alperovitch, MD

*INSERM U708, Neuroepidemiology, Paris, France

**U708, Université Paris 6, Paris, France

***Department of Neurology, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) は孤発性の進行性神経変性疾患であり、発症は稀である。MSA のリスク因子についてはあまり知られていない。今回の症例対照研究の目的は、MSA に関連する環境リスク因子について検討することである。MSA 症例群はフランスの三次医療機関 5 か所で集計した。年齢、性別、居住地域を一致させた対照群は、同じ医療機関に入院しているパーキンソン症候群のない患者の健常近親者から集計した。被験者に対し、環境因子 (殺虫剤、溶剤など) への曝露、職業および食生活、抗炎症薬の使用について聴き取り調査を行った。オッズ比 (odds ratio; OR) および 95%信頼区間 (95% confident interval; 95% CI) は条件付きロジスティック回帰で計算した。MSA 症例群 71 例と、条件を一致させた対照群 71 例について検討した。症例群では対照群よりも低学歴の者

が多かった。対照群では症例群よりもアルコール摂取量が多く [OR = 0.5 (0.2 ~ 1.1)], アルコール摂取量が増加するほど MSA のリスクは低下した ($p = 0.04$)。また、対照群では症例群よりも魚や海産物を食べる頻度が高く、お茶を飲む量も多かった。アスピリンの使用は症例群よりも対照群の方が多く [OR = 0.5 (0.2 ~ 1.0)], アスピリン使用頻度が高いほど MSA のリスクは低下した ($p = 0.0002$)。MSA は、殺虫剤、溶剤、その他毒物への曝露や職業とは無関係であったが、プラント作業員や機械工、組立工は例外であり [OR = 10.0 (2.1 ~ 47.5)], これらの職種では職歴が長いほど MSA のリスクが高かった ($p = 0.004$)。今回の症例対照研究から、MSA のリスク因子に関する新知見が得られたものの、すでに報告されている MSA と殺虫剤曝露との関連性は確認できなかった。

Movement Disorders Vol. 23, No. 6, 2008, pp. 797–803

Key Word

多系統萎縮症, 疫学, 環境曝露, 抗炎症薬, 非ステロイド薬, 職業, 食生活

TABLE 2. Relation between smoking, alcohol consumption, and dietary habits and MS

Exposures	Cases	Controls	OR (95% CI)	P
	n = 71	n = 71		
Smoking history, N (%)				
Never smoker	34 (47.9)	35 (49.3)	1 (Ref.) ^a	
Former smoker	11 (15.5)	11 (15.5)	1.54 (0.44–5.45) ^a	0.50
Current smoker	26 (36.6)	25 (35.2)	1.20 (0.55–2.61) ^a	0.65
Cigarettes, ever smoker, N (%)	34 (47.9)	35 (49.3)	1.15 (0.55–2.41) ^a	0.70
Mean (SD) number of pack-year cigarettes	10.8 (1.6)	9.1 (1.5)		0.43 ^a
Current alcohol consumption, N (%)				
Wine	38 (53.5)	47 (66.2)	0.45 (0.20–1.01) ^b	0.05
Beer/Cider	20 (28.2)	17 (23.9)	1.16 (0.51–2.66) ^b	0.72
Spirit	17 (23.9)	26 (36.6)	0.47 (0.21–1.03) ^b	0.06
Overall alcohol	42 (59.2)	50 (70.4)	0.46 (0.20–1.07) ^b	0.07
Alcohol drinking, N (%)				
No or nonregularly	29 (40.9)	20 (28.6)	1 (Ref.) ^b	
Less than 7 glasses per week	7 (9.9)	3 (4.3)	1.82 (0.27–12.2) ^b	0.54
7 to 14 glasses per week	11 (15.5)	10 (14.3)	0.67 (0.20–2.20) ^b	0.51
14 to 21 glasses per week	10 (14.1)	16 (22.9)	0.34 (0.09–1.27) ^b	0.11
More than 21 glasses per week	14 (19.7)	21 (30.0)	0.27 (0.07–1.02) ^b	0.05
Wine drinking, N (%)				
No or nonregularly	33 (46.5)	23 (32.8)	1 (Ref.) ^b	
Less than 7 glasses per week	5 (7.0)	4 (5.7)	0.90 (0.19–4.41) ^b	0.90
7 to 14 glasses per week	10 (14.1)	9 (12.9)	0.63 (0.20–2.01) ^b	0.43
14 to 21 glasses per week	12 (16.9)	15 (21.4)	0.41 (0.12–1.45) ^b	0.17
More than 21 glasses per week	11 (15.5)	19 (27.1)	0.21 (0.05–0.93) ^b	0.04
Other consumptions, N (%)				
Meat and poultry (daily consumption)	55 (64.0)	31 (36.1)	4.78 (1.90–12.1) ^c	<0.001
Fish and seafood (at least twice a week)	21 (35.0)	38 (48.7)	0.33 (0.14–0.75) ^c	0.01
Coffee (ever vs. never)	64 (90.1)	65 (91.6)	0.38 (0.07–1.88) ^c	0.24
Tea (ever vs. never)	33 (46.5)	44 (62.0)	0.50 (0.22–1.50) ^c	0.09
Herbal teas (ever vs. never)	63 (42.0)	72 (52.0)	0.53 (0.23–1.22) ^c	0.13
Tropical fruits (ever vs. never)	6 (8.45)	12 (16.9)	0.36 (0.10–1.39) ^c	0.14

^aAdjustment for age, education level and alcohol consumption.^bAdjustment for age, education level, and tobacco.^cAdjustment for age, education level, tobacco and rural living.**TABLE 3.** Relation between MSA and environmental exposures to toxics and occupation

Environmental exposures and occupations	Cases	Controls	OR (95% CI)*	P
	n = 71	n = 71		
Gardening (ever vs. never), N (%)	46 (52.3)	42 (47.7)	1.92 (0.78–4.73)	0.16
Gardening use, N (%)				
Herbicides (ever vs. never)	21 (30.4)	17 (24.3)	1.53 (0.66–3.51)	0.32
Insecticide (ever vs. never)	18 (27.5)	19 (25.7)	0.74 (0.30–1.84)	0.51
Fungicides (ever vs. never)	10 (14.9)	10 (14.5)	0.92 (0.26–3.27)	0.90
Rural living (ever vs. never), N (%)	27 (38.0)	17 (24.3)	2.23 (0.85–5.85)	0.10
Occupational exposures, N (%)				
Overall exposure to toxics	18 (25.0)	20 (28.2)	1.80 (0.62–5.18)	0.28
Solvents	11 (15.3)	13 (18.3)	1.66 (0.60–4.59)	0.33
Pesticides	3 (4.2)	3 (4.2)	1.22 (0.11–13.03)	0.87
Other industrial toxics	11 (15.5)	10 (13.9)	1.17 (0.43–3.20)	0.77
Occupations, N (%)				
Legislators, senior officials and managers	13 (18.3)	17 (23.9)	0.40 (0.13–1.28)	0.12
Professionals	15 (21.1)	21 (29.6)	0.61 (0.23–1.62)	0.32
Technicians and associated professionals	16 (22.5)	18 (25.4)	1.07 (0.39–2.96)	0.89
Clerks	27 (38.0)	16 (22.5)	4.34 (1.57–11.97)	0.005
Service workers and shop and market sales workers	18 (25.4)	15 (21.1)	1.18 (0.50–2.79)	0.71
Skilled agricultural and fishery workers	4 (5.6)	5 (7.0)	0.55 (0.10–3.00)	0.49
Craft and related trades workers	21 (29.6)	19 (26.8)	1.97 (0.54–7.22)	0.31
Plant and machine operators and assemblers	21 (29.6)	6 (8.5)	9.95 (2.08–47.53)	0.004
Elementary occupations	18 (25.4)	15 (21.1)	0.85 (0.33–2.17)	0.73

*Adjustment for age, education level, alcohol and tobacco consumption.

Abstract

末期腎不全を伴うレストレスレッグス（むずむず脚）症候群患者および特発性レストレスレッグス（むずむず脚）症候群患者の臨床的特徴

Clinical Characteristics of Restless Legs Syndrome in End-Stage Renal Failure and Idiopathic RLS Patients

*, **, ***Minori Enomoto, RMT, RPSGT, Yuichi Inoue, MD, PhD, Kazuyoshi Namba, Takashi Munezawa, and Masato Matsuura, MD, PhD

*Japan Somnology center, Neuropsychiatric Research Institute, Tokyo, Japan

**Department of Psychophysiology, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

***Department of Life Sciences and Bio-informatics, Graduate School of Allied Health Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

本研究は、尿毒症性レストレスレッグス（むずむず脚）症候群（restless legs syndrome; RLS）の臨床的特徴を明らかにするために実施した。尿毒症性 RLS（15 例）および特発性 RLS（idiopathic restless legs syndrome; iRLS）（20 例）の連続症例を評価した。臨床経過、自覚症状〔Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) および International Restless Legs Syndrome Severity Scale (IRLS) を使用〕、睡眠ポリグラフ計（polysomnographic; PSG）の測定項目、Suggested Immobilization Test (SIT) の結果、RLS 治療に使用された薬剤用量に関し、これらの群を比較した。罹病期間は iRLS 群よりも尿毒症性 RLS 群で有意に短かった。

治療前の PSQI および IRLS スコアは、iRLS 群よりも尿毒症性 RLS 群で高かった。PSG で測定した下肢の周期性運動指数（periodic leg movement index; PLM index）と SIT 指数も、尿毒症性 RLS 群で高かった（それぞれ $p < 0.001$ ）。RLS 治療に使用されたドパミン作動性アゴニストのプロモクリプチン換算用量は、尿毒症性 RLS 群で有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。尿毒症性 RLS は、iRLS よりも速やかに進行し、重症化しやすいと考えられる。また、尿毒症性 RLS 患者は、ドパミン作動性アゴニストに対する反応が低下していると考えられる。

Movement Disorders Vol. 23, No. 6, 2008, pp. 811–816

Key Word

レストレスレッグス（むずむず脚）症候群, 末期腎疾患, Suggested Immobilization Test, 重症度, 治療反応性

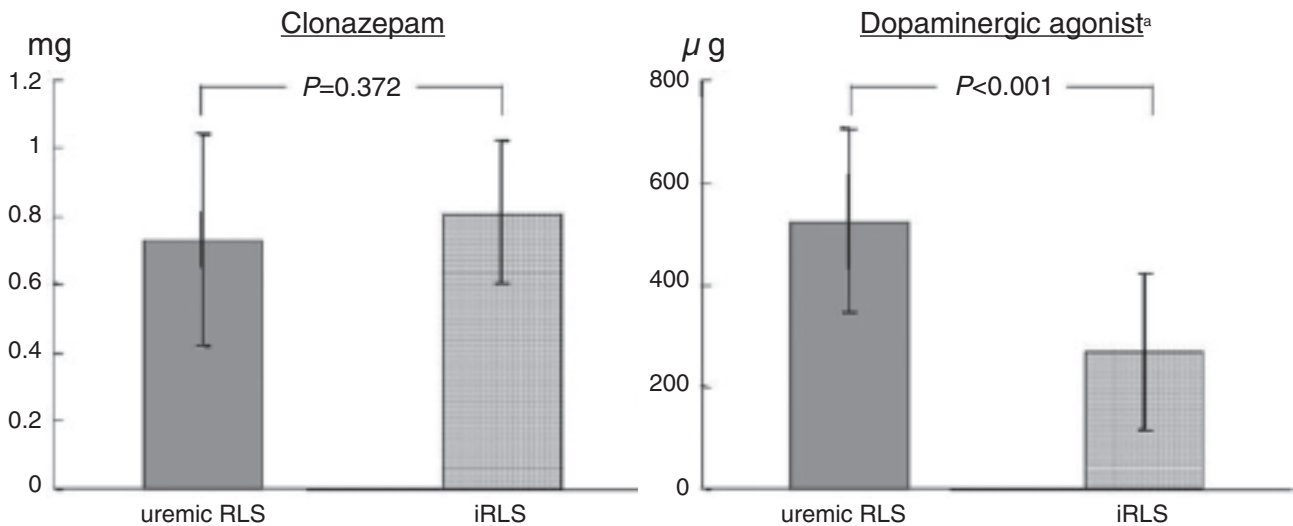


FIG. 2. Comparison of the daily dose of the drugs used for RLS treatment in the two groups. Values are expressed as mean \pm SD. One-way ANOVA. a: The value represents bromocriptine equivalent dose of dopaminergic agonists.

Abstract

Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease : パーキンソン病の診断から 20 年後の認知症は避けられない

The Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: The Inevitability of Dementia at 20 years

*Mariese A. Hely, MBBS, Wayne G.J. Reid, PhD, Michael A. Adena, PhD, ASTAT, Glenda M. Halliday, PhD, and John G.L. Morris, MD

*Department of Neurology, Westmead Hospital, Westmead, New South Wales, Australia

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) と新たに診断された患者を追跡調査したところ、20 年後には 136 例中 100 例 (74%) が死亡していた。治療開始後 3 年間の死亡率は低かったが、その後は一般集団よりも高くなり、15 ~ 20 年後の標準化死亡比は 3.1 に達した。薬剤誘発性ジスキネジアと end of dose failure (薬の切れ際の症状悪化) はほとんどの患者が経験しているが、現在大きな問題となっているのは L-ドパに反応しない PD 症状の出現である。PD と診断されてから 20 年間生存している患者の 83% に認知症が認められる。認知症は加齢と相関しており、また複数の病態が相互作用して起こると考えられる。認知症を伴う 17 例の

患者で剖検が施行されていた。8 例では認知症の唯一の原因としてびまん性レビー小体が認められたが、それ以外の患者では複合的な神経病変がみられた。独居している患者は 1 例のみで、48% は介護施設 (nursing home) に入所中であった。日中過眠は患者の 70% に認められ、転倒は 87%、すくみ現象は 81%、骨折は 35%、症候性起立性低血圧は 48%、尿失禁は 71%、中等度の構音障害は 81%、誤嚥による咽の詰まり (choking) は 48%、幻覚は 74% の患者が経験していた。進行期 PD では単なるドパミン欠乏の域をはるかに超えた様々な症状が認められ、その基礎にある細胞機能障害の機構を理解することが今後の課題である。

Movement Disorders Vol. 23, No. 6, 2008, pp. 837–844

Key Word パーキンソン病, 進行, 認知症, 死亡率

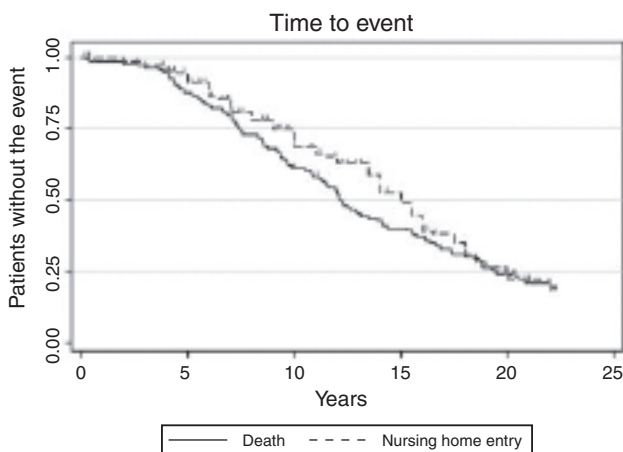


FIG. 1. Kaplan-Meier plot of time to death and of nursing home placement.

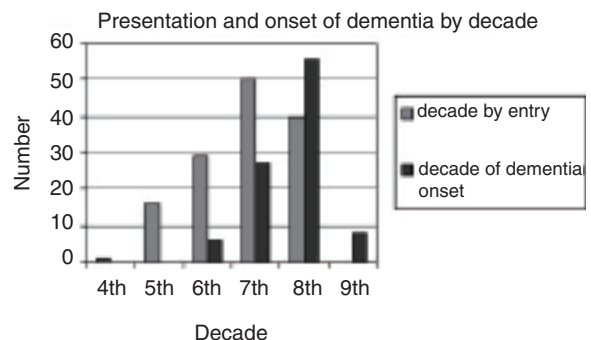


FIG. 4. Decade of presentation to the study and of dementia. Age over 80 was an exclusion criteria of the study.

Abstract

Lille Apathy Rating Scale : 介護者評価バージョンの妥当性検討

The Lille Apathy Rating Scale: Validation of a Caregiver-Based Version

*Kathy Dujardin, PhD, Pascal Sockeel, PhD, Marie Dellioux, Psych, Alain Destée, MD, PhD, and Luc Defebvre MD, PhD

*Neurology and Movement Disorders Unit, EA2683, Faculty of Medicine and Lille University Hospital, Lille, France

無感情 (apathy) はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の 16.5 ~ 70%にみられることが報告されている。我々が最近開発した Lille Apathy Rating Scale (LARS) は、PD に伴う apathy の患者評価尺度としての妥当性が明確に証明されている。本研究の目的は、LARS の介護者評価バージョンについて妥当性を検討することである。連続 60 例の PD 患者と各患者の介護者が本研究に参加した。LARS の情報提供者 (informant) 評価バージョン (informant-based version of the LARS; LARS-i) は、介護者への定型的な聞き取り調査によって apathy を評価するために開発されたものである。本研究では、患者への聞き取り調査による LARS, ならびに情報提供者および医師評価バージョンの Apathy Evaluation Scale (AES) も用いて、apathy を評価した。Cronbach の α 係数と標準化 α 係数はそれ

ぞれ 0.872 と 0.877, 折半法による信頼性 (split-half reliability) は 0.901 であった (高い内部整合性が認められた)。再テスト法による相関係数および評価者間の信頼度はそれぞれ 0.960, 0.996 であった。基準関連妥当性 (独立した専門医の診断による) は良好であった。LARS スコアと LARS-i スコアとの相関性はきわめて高かった。ただし、患者による評価に比べ、介護者による評価では、apathy は有意により重く判定された。この差は、認知症のない PD 患者よりも、認知症のある PD 患者で有意に大きかった。LARS-i は優れた精神測定尺度であることが確認され、患者評価バージョンの LARS, ならびに情報提供者および医師評価バージョンの AES と比較しても、PD 患者への使用は妥当であると考えられる。

Movement Disorders Vol. 23, No. 6, 2008, pp. 845–849

Key Word 無感情 (apathy), 介護者, パーキンソン病

TABLE 2. Mean (SD) scores at the Zarit Caregiver Burden Inventory according to the cognitive status and apathy diagnosis

	PD with dementia	Nondemented PD	
Apathetic	33,308 (9,259)	39,571 (17,008)	35,5 (12,445)
Nonapathetic	11,333 (7,505)	16,629 (12,982)	16,1 (12,554)
	29,1875 (12,432)	21,352 (16,554)	

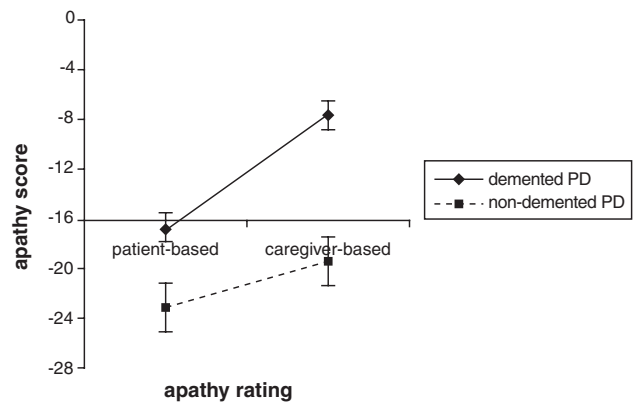


FIG. 2. Mean apathy scores according to the patient cognitive status (demented vs. nondemented) on the patient-based and the caregiver-based version of the LARS (-16 is considered as the optimized cut-off).

Abstract

進行性核上性麻痺に対する Coenzyme Q₁₀ の短期効果： 無作為プラセボ対照試験

Short-Term Effects of Coenzyme Q₁₀ in Progressive Supranuclear Palsy: A Randomized, Placebo-Controlled Trial

*Maria Stamelou, MD, Alexander Reuss, MSc, Ulrich Pilatus, PhD, Jörg Magerkurth, MSc, Petra Niklowitz, PhD, Karla M. Eggert, MD, Andrea Krisp, PhD, Thomas Menke, MD, Carmen Schade-Brittinger, MSc, Wolfgang H. Oertel, MD, and Günter U. Höglinger, MD

*Department of Neurology, Philipps University, Marburg, Germany

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) の患者は、ミトコンドリア複合体 I の機能が低下していると考えられる。Coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) は複合体 I の生理学的な補因子である。本研究では、PSP 患者における CoQ₁₀ の短期効果を評価した。臨床的に PSP が疑われる患者 21 例 (病期 III 以下) を対象とした第 II 相二重盲検無作為プラセボ対照試験を実施し、患者に CoQ₁₀ (5 mg/kg/日) の液剤または対応するプラセボを投与した。CoQ₁₀ の血清中濃度、脳内エネルギー代謝物の ³¹P- および ¹H-磁気共鳴スペクトロスコピーによる測定、運動および神経心理学的機能障害 (PSP rating scale, UPDRS Part III (運動), Hoehn & Yahr 分類, Frontal Assessment Battery, Mini Mental Status Examination, Montgomery Åsberg Depression Scale) の変化を 6 週間にわたり評価した。CoQ₁₀ は安

全で忍容性も良好であった。CoQ₁₀ 投与患者はプラセボ投与患者と比較して、低エネルギーリン酸塩 (アデノシン三リン酸, 非リン酸化クレアチン) の濃度が低下していた。その結果、高エネルギーリン酸塩の低エネルギーリン酸塩に対する比 (アデノシン三リン酸 : アデノシン二リン酸, ホスホクレアチン : 非リン酸化クレアチン) は上昇していた。これらの変化は後頭葉において有意であり、大脳基底核でも一貫した傾向が認められた。臨床面では、プラセボに比べて CoQ₁₀ 投与に伴い、PSP rating scale と Frontal Assessment Battery は軽度ではあるが有意に改善した。CoQ₁₀ は PSP 患者の脳内エネルギー代謝を改善すると考えられるため、本剤の長期投与は疾患修飾性の神経保護効果を発揮する可能性がある。

Movement Disorders Vol. 23, No. 7, 2008, pp. 942–949

Key Word

進行性核上性麻痺, エネルギー代謝, Coenzyme Q₁₀, 磁気共鳴スペクトロスコピー, 無作為対照臨床試験 (CONSORT 声明)

TABLE 4. Effect of oral CoQ₁₀ administration on clinical disease severity (change from baseline to follow-up)

Scale	Score range	Baseline values		Change follow-up versus baseline			P*
		Placebo	CoQ10	Placebo	CoQ10	Difference in means	
PSP-RS							
Total score	0–100 (worst)	45.2 ± 8.7	40.8 ± 7.8	0.4 ± 2.1	–1.2 ± 1.1	–1.6 [–3.2; 0.1] ^a	0.008
Bulbar exam	0–8 (worst)	4.2 ± 1.3	4.2 ± 1.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 [–; –]	1.00
Gait / midline exam	0–20 (worst)	11.7 ± 3.2	9.7 ± 2.7	0.2 ± 0.4	–0.1 ± 0.3	–0.3 [–0.6; 0.1]	0.11
History score	0–24 (worst)	8.9 ± 3.1	8.1 ± 2.2	0.1 ± 0.9	–0.3 ± 0.5	–0.4 [–1.2; 0.3]	0.13
Limb exam	0–16 (worst)	4.5 ± 1.4	3.6 ± 1.3	0.2 ± 0.4	–0.4 ± 1.0	–0.6 [–1.3; 0.1]	0.06
Mental exam	0–16 (worst)	3.4 ± 1.4	2.7 ± 1.2	0.0 ± 0.8	–0.1 ± 0.6	–0.1 [–0.8; 0.6]	0.51
Ocular motor exam	0–16 (worst)	12.5 ± 1.8	12.5 ± 2.5	–0.1 ± 0.3	–0.2 ± 0.8	–0.1 [–0.7; 0.4]	0.87
UPDRS II	0–52 (worst)	21.5 ± 5.5	18.9 ± 5.1	0.0 ± 0.0	–0.2 ± 0.4	–0.2 [–0.5; 0.1]	0.13
UPDRS III	0–56 (worst)	25.9 ± 4.7	21.8 ± 5.4	0.2 ± 0.8	–0.6 ± 1.3	–0.7 [–1.7; 0.3]	0.18
MMSE	0–30 (best)	27.8 ± 1.5	27.4 ± 1.3	0.0 ± 1.1	0.1 ± 1.2	0.1 [–1.0; 1.2]	0.75
MADRS	0–60 (worst)	5.8 ± 1.5	5.9 ± 2.4	0.4 ± 1.3	0.1 ± 1.9	–0.3 [–1.8; 1.2]	0.97
FAB	0–18 (best)	13.3 ± 1.8	12.7 ± 2.7	–0.1 ± 0.8	0.7 ± 0.9	0.8 [0.0; 1.6]	0.04

Group size: placebo (N = 11 both at baseline and follow-up), CoQ₁₀ (N = 10 at baseline, N = 9 at follow-up). Data are mean ± standard deviation.

Abbreviations: PSP-RS, PSP Rating Scale; UPDRS, United Parkinson's Disease Rating Scale; part II (activities of daily living), part III (motor score); MMSE, Mini Mental Status Examination; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; FAB, Frontal Assessment Battery.

*Two-sided Wilcoxon two-sample test to compare changes in PSP patients receiving either placebo or CoQ₁₀.

^aValues in square brackets indicate 95% CIs.

Abstract

パーキンソン病患者の視床下核刺激後にみられる無感情 (apathy) : ドパミン反応性症状

Apathy Following Subthalamic Stimulation in Parkinson Disease: A Dopamine Responsive Symptom

*. **Virginie Czernecki, PhD, Michael Schüpbach, MD, Sadek Yaici, MD, Richard Lévy, MD, PhD, Eric Bardin, PhD, Jérôme Yelnik, PhD, Bruno Dubois, MD, PhD, and Yves Agid, MD, PhD

*Center d'Investigation Clinique, Fédération de Neurologie, INSERM Unit 679, Paris, France

**INSERM Unit 610, Paris, France

本研究の目的は、進行期パーキンソン病 (Parkinson disease; PD) に対する視床下核 (subthalamic nucleus; STN) 刺激が成功し、ドパミン作動薬の完全中止後に無感情 (apathy) となった患者において、ドパミン D2-D3 受容体アゴニストであるロピニロールの効果を評価することである。我々は、STN 刺激後にドパミン作動薬の投与を中止し apathy となった 8 例の PD 患者対象に、apathy (Apathy Scale, Apathy Inventory), 気分 (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale), 認知機能 (Mattis Dementia Rating Scale, 前頭葉スコア, 遂行検査), 運動機能 [UPDRS Part III (運動)] を評価した。評価は、ベースライン時とロピニロール (7.2 ± 5.9 mg/日, 範囲 1 ~ 18 mg/日)

6 週間投与後に行った。apathy は 1 例を除くすべての患者で、ロピニロールにより改善した (54 ± 24%, 範囲 0 ~ 78%)。気分にも改善がみられたが (75 ± 31%, 範囲 0 ~ 100%), apathy の変化とは相関していなかった。認知能力に変化はなかった。脳刺激部位は、ロピニロール投与にもかかわらず apathy が改善しなかった 1 例を除き (不確帯), いずれも STN 内であった。本研究の結果から、STN 刺激を受けた PD 患者の apathy は D2-D3 受容体刺激の強化によって代償可能であり、この apathy は (1) 脳の連合野-辺縁系領域におけるドパミン低下に依存し、(2) 術後のドパミンアゴニスト投与により回避できることが示唆される。

Movement Disorders Vol. 23, No. 7, 2008, pp. 964-969

Key Word パーキンソン病, 視床下核刺激, 無感情 (apathy), ドパミンアゴニスト

TABLE 1. Demographic and clinical variables of the patients

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8
Age (years)	48	53	67	46	65	70	51	63
Age at surgery	46	52	66	46	64	70	50	63
Education (years)	10	10	15	11	9	9	5	8
Gender (M/F)	M	F	F	M	M	M	F	M
Duration of disease (years)	10	8	19	8	17	26	8	20
UPDRS 3 med off/on								
before surgery	25/2	26/5	ND	38/13	43/11	40/12	34/7	23/4
UPDRS 3 med on stim on	6	4	7	6	4	8	5	6
Stimulation parameters	2/3.4/60/130	2/3.0/60/130	1/2.4/60/160	2/3.0/60/185	2/2.8/60/185	2/3.3/60/130	2/3.1/60/130	3/2.7/60/130
(contact/Volt/ μ s/Hz)	6/2.9/60/130	6/2.5/60/130	5/2.3/90/160	6/2.9/60/185	6/2.3/60/185	6/3.1/60/130	6/2.8/60/130	7/3.0/60/130
LED before surgery (mg/d)	600	1050	600	1450	1088	1225	1317	1500
Ropinirole after surgery (mg/d)	3	3.75	12	9	1.5	1	9	18
Mattis DRS	142	143	139	134	135	132	140	134
Frontal score	50	49	51	45.5	43.5	48	45	39

M, male; F, female; UPDRS, Unified Parkinson's disease rating scale; LED, levodopa equivalent dose; med, medical treatment; stim, stimulation of the subthalamic nuclei; DRS, dementia rating scale.

Abstract

パーキンソン病における本態性振戦の発症オッズ上昇を示すエビデンス

Evidence of Increased Odds of Essential Tremor in Parkinson's Disease

* **Eng-King Tan, MD, Seng-Swim Lee, MD, Fook-Chong S., MSc, and Sau-Ying Lum, BSc

*Department of Neurology, Singapore General Hospital, National Neuroscience Institute, Singapore

**Duke-NUS Graduate Medical School, Singapore

標準化プロトコルを用いた症例対照試験により、被験者 600 例における本態性振戦 (essential tremor; ET) を評価した。ET が認められる頻度は、片側顔面痙攣 (hemifacial spasm; HFS) 対照群 (2/206 例, 1%) および健常対照群 (1/190 例, 0.5%) に比べ、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者群 (12/204 例, 5.9%) で有意に高かった。独立変数 (年齢と性別で補正) を用いて ET を転帰とした回帰分析を行うと、被験者群 (PD 患者群, 健常対照群, HFS 対照群) で ET が認められるオッズは、HFS 対照群 (OR = 5.43, 95% CI = 1.16 ~ 25.39, $p < 0.001$) および健常対照群 (OR = 10.87, 95% CI = 1.39 ~ 85.15, $p < 0.001$) よりも PD 患者群で高かった。本研究の対照群で認められた ET の低い発症頻度は、年齢と性別を一致させた外来受診の一般内科患者群を対象とした追跡調

査研究でも確認された (頻度 0%)。PD 患者では 204 例中 8 例 (3.9%) がすでに ET と診断されていたのに対し、HFS 対照群 (0%) ($p = 0.004$) と健常対照群 (0%) ($p = 0.008$) で ET と診断されていた例はなかった。PD 患者の ET 症状の持続期間は 25.1 ± 19.6 (範囲: 3 ~ 60) 年であった。ET を伴わない PD 患者と比較した場合、多変量解析では、レボドパ (L-ドパ) の低用量投与 (OR = 0.993, OR の 95% CI = 0.988 ~ 0.997, $p < 0.001$) と、発症時年齢の高いこと (OR = 1.108, OR の 95% CI = 1.035 ~ 1.187, $p < 0.001$) が、ET を伴う PD のオッズ上昇と関連していた。我々が検討したアジア人集団において、PD 患者は HFS 対照群ならびに健常対照群に比べ ET を有する頻度が 5 ~ 10 倍高く、ET と PD の関連性が民族特異的である可能性は低いと考えられる。

Movement Disorders Vol. 23, No. 7, 2008, pp. 993–997

Key Word 本態性振戦, パーキンソン病, 関連性

TABLE 1. Prevalence of ET in cases and controls

	PD	Diseased controls	Healthy controls
Number	204	206	190
Gender (men/women)	104/100 (51%/49%)	101/105 (49%/51%)	95/95 (50%/50%)
Mean age	65.3 ± 10.7 (range 37–90 yr)	60.1 ± 8.9 (range 40–82 yr)	62.4 ± 9.9 (range 40–87 yr)
Number with ET	12 (5.9%)	2 (1.7%) ($P = 0.006$)	1 (0.5%) ($P = 0.003$)
Number with prior ET diagnosis	8 (3.9%)	0 (0%) ($P = 0.004$)	0 (0%) ($P = 0.008$)

TABLE 2. Clinical variables in PD with ET and without ET

	PD with ET	PD without ET
Mean age	71.7 ± 7.9 (range 55–82 yr)	65.3 ± 10.7 (range 37–90 yr) ($P = 0.028$)
Mean age of onset of PD	70.1 ± 8.3 (range 54–82 yr)	59.0 ± 11.1 (range 27–87 yr) ($P = 0.001$)
Mean H & Y stage	2.2 ± 0.3	2.5 ± 0.5 ($P = 0.038$)
Mean levodopa dose (mg/day)	154.2 ± 172.5	396.9 ± 220.4 ($P = 0.001$)

The assessment of severity of PD and the documentation of the doses of levodopa and other demographics were made at the time of recruitment into the study.

Abstract

多系統萎縮症における眼球運動機能：患者 30 例の臨床的特徴と検査所見

Oculomotor Function in Multiple System Atrophy: Clinical and Laboratory Features in 30 Patients

*Tim Anderson, MD, Linda Luxon, MD, Niall Quinn, MD, Susan Daniel, MD, C. David Marsden, DSc, and Adolfo Bronstein, MD

*Van Der Veer Institute for Parkinson's and Brain Research, Christchurch, New Zealand

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) の疑いがある患者 30 例〔無動・固縮型 (akinetic-rigid phenotype; MSA-P) 22 例, 小脳型 (cerebellar phenotype; MSA-C) 8 例〕において, 眼球運動機能の臨床的特徴と検査所見を検討した。剖検も受けた 6 例のうち, 4 例では MSA が確認されたが, 2 例 (パーキンソン病 1 例, 進行性核上性麻痺 1 例) では MSA が否定された。臨床的な検討では, 眼球運動異常として, 矩形波眼球運動亢進が 30 例中 21 例, 軽度の上下方向核上性注視麻痺が 30 例中 8 例, 注視眼振が 30 例中 12 例 (うち 3 例は小脳機能障害を示す外眼部所見なし), 頭位下向眼振 (positioning downbeat nystagmus; pDBN) が 25 例中 10 例, 軽度ないし中等度の衝動性眼球運動の測定過少が 30 例中 22 例, 滑動性追従眼球

運動の障害 (broken up) が 30 例中 28 例, 前庭動眼反射 (vestibulo-ocular reflex; VOR) の抑制不全が 24 例中 16 例に認められた。眼電図ならびに温度試験では, 有意な追加情報は得られなかった。無動・固縮症候群 (akinetic-rigid syndrome) を伴う患者では, MSA-P やその他の原因による非定型パーキンソン症候群と, 弧発性パーキンソン病とを鑑別するのが困難な場合がある。本研究の知見から, 矩形波眼球運動亢進, 軽度ないし中等度の衝動性眼球運動の測定過少, VOR 抑制障害, 自発眼振または pDBN の眼球運動所見が, MSA であることを示す糸口となる可能性が示唆される。また, 衝動性眼球運動の臨床的に明らかな遅延や中等度ないし重度の注視制限があれば, MSA 以外の診断が示唆される。

Movement Disorders Vol. 23, No. 7, 2008, pp. 977–984

Key Word 多系統萎縮症 (MSA), 眼球運動, 頭位下向眼振 (pDBN), 衝動性眼球運動, 前庭性, 病理

TABLE 2. *Clinical, oculomotor and neuropathological features in 6 patients with a clinical diagnosis of MSA-P and postmortem examination*

Patient/years of disease*	Clinical features	Fixation and gaze	D-H	Saccade hypometricity	Pursuit	OKN	VORS	VOR	Pathological diagnosis and findings/disease duration to death
55yrs ♀ 12 yrs	akinetic-rigid syndrome orthostatic hypotension finger myoclonus mild pyramidal signs urinary incontinence nil cerebellar partial levodopa response	SWJ +	n	++ horiz and vert	+++	+++	+++	n	MSA widespread glial cytoplasmic inclusions, severe striatonigral and olivopontocerebellar atrophy 14 years
45♂ 7 yrs	erectile failure orthostatic hypotension urinary incontinence akinetic-rigid syndrome nil pyramidal/cerebellar moderate levodopa response	SWJ +	pDBN	++ horiz and vert	+	+++	++	n	MSA widespread glial cytoplasmic inclusions, severe nigral degeneration No atrophy of basis pontis, medulla or cerebellum 8 years
48♂ 9 yrs	akinetic-rigid syndrome urinary incontinence impotence mild pyramidal signs mild cerebellar ataxia moderate levodopa response	n	pDBN	+ up and horiz	+	+	+	n	MSA widespread glial cytoplasmic inclusions, severe nigral and olivopontocerebellar degeneration 14 years
58♂ 7 yrs	impotence orthostatic hypotension akinetic-rigid syndrome cerebellar ataxia no pyramidal signs	n	pDBN	+ horiz and vert	+	n	ND	n	Likely MSA (limited examination due to post mortem artifact) putamen atrophic with gliosis 13 years
61♂ 9 yrs	severe akinetic-rigid syndrome with antecollis marked orthostatic hypotension no cerebellar or pyramidal features modest levodopa response	n	ND	+ horiz and vert	+	+	n	n	Parkinson's disease Depigmented substantia nigra and locus coeruleus with Lewy bodies Normal cerebral hemispheres, pons and cerebellum 13 years
61♂ 9 yrs	akinetic-rigid syndrome (without axial rigidity) aphonia marked "apraxia" of eye opening extensor plantar responses absent postural reflexes mild cerebellar signs no levodopa response	SWJ +++ gaze-evoked nystagmus +	n	+ horiz +++ vert slow on EOG	++	++ horiz absent vert	++	n	PSP Neurofibrillary tangles Atrophy of globus pallidus, especially the externa Depigmentation of substantia nigra Normal medulla and cerebellum Severe gliosis of colliculus and periaqueductal grey 12 years

*Duration of disease at time of examination.

SWJ, square wave jerks; D-H, Dix-Hallpike positioning manoeuvre; pDBN, positioning downbeat nystagmus; ND, not done; horiz, horizontal; vert, vertical; n, normal; +, mildly abnormal; ++, moderately abnormal; +++, severely abnormal.

Abstract

パーキンソン病患者の振戦誘発試験

Provocation of Parkinsonian tremor

*Jan Raethjen, MD, Kristina Austermann, MD, Karsten Witt, MD, Kirsten E. Zeuner, MD, Frank Papengut, MD, and Günther Deuschl, MD

*Department of Neurology, University of Kiel, Schittenhelmstr. 10, Kiel, Germany

古典的パーキンソン病の安静時振戦には一般的に経時的な変動があり、振戦は患者をストレス下に置くことで誘発可能である。本研究では、古典的安静時振戦の重症度に対する様々な誘発法の影響を定量・比較した。I型振戦を伴うパーキンソン病患者 18 例を対象に、100 からの逆算（100 から逆に数える）、対側足部のタッピング、Stroop 試験について、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動) の安静時振戦スコアならびに加速度計で測定した振戦の振幅（総強度）に対する影響を解析した。これらの3つの振戦誘発法により、それぞれベースライン時に比べ、

UPDRS Part III (運動) の安静時振戦スコアは 1 ~ 2 ポイント、総強度は 1 ~ 2 桁増大した ($p < 0.001$)。振戦に対する最大効果が認められたのは、誘発から平均 2 ~ 3 分後であった。各誘発法による振戦への作用に有意差はなかった。誘発法の使用は、安静時振戦の臨床評価の結果に明らかな影響を与えるが、誘発法の種類はあまり重要でないことが判明した。この結果に基づき、パーキンソン病の安静時振戦を評価する際には各評価時に系統的な誘発を行い、また将来の UPDRS 改訂版にはこれを正式に取り入れることを提案する。

Movement Disorders Vol. 23, No. 7, 2008, pp. 1019–1023

Key Word パーキンソン病, 振戦, 誘発, UPDRS

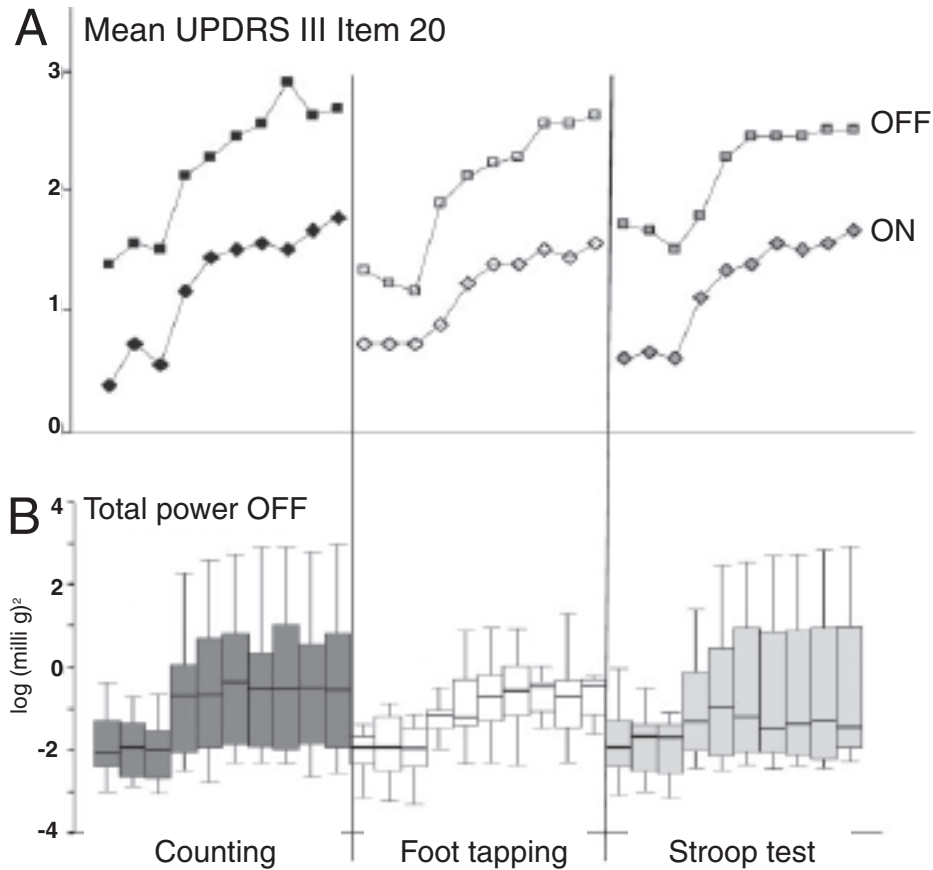


FIG.1. Mean UPDRS III item 20 (rest tremor score) values in the OFF and ON state and total power values in the OFF state under separate provocations. The first three values in each column are from baseline measurements, the following seven values were obtained during provocation. The time span between the starting points of two consecutive measurements was around 1 minute. The order of the three methods of provocation was randomized among patients in the actual recording sessions. The relative increase in total power in the ON state was almost identical to the one in the OFF state except it was on a lower level. The values [tremor scores (A) and total power (B)] under provocation were significantly greater than at baseline for all provocations ($P < 0.001$), whereas there were no significant differences between the three provocations.

Abstract

心臓交感神経の脱神経はパーキンソン病の臨床的・病理学的病期と相関する

Cardiac Sympathetic Denervation Correlates with Clinical and Pathologic Stages of Parkinson's Disease

*,**Hiroshige Fujishiro, MD, PhD, Roberta Frigerio, MD, Melinda Burnett, MD, Kevin J. Klos, MD, Keith A. Josephs, MD, MST, Anthony DelleDonne, PhD, Joseph E. Parisi, MD, J. Eric Ahlskog, MD, PhD, and Dennis W. Dickson MD

*Department of Pathology (Neuropathology), Mayo Clinic, Jacksonville, Florida

**Department of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida

^{123}I -MIBG シンチグラフィによる臨床試験結果から、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における心臓交感神経の脱神経が注目を集めている。しかし、心臓交感神経の脱神経と組織学的所見との関連やその経時変化について、十分に解明されてはいない。本研究ではこれらの問題を解決するため、チロシン水酸化酵素 (tyrosine hydroxylase; TH) の免疫組織化学検査を用いて、健常対照被験者 4 例、レビー小体が偶発的に発見された (incidental Lewy body; iLB) 被験者 11 例、PD 患者 14 例の心外膜に心臓交感神経線維を検出した。PD 患者の心臓交感神経支配は、健常対照被験者や iLB 被験者よりも有意に少なかった ($p < 0.05$)。iLB 被験者の TH 免疫反応性神経線維も、健常対照被験者に比べ

ると減少していた ($p < 0.01$)。TH 免疫反応性神経線維は、PD の病期 ($r = -0.75, p < 0.001$)、Hoehn & Yahr (HY) ステージ ($r = -0.61, p < 0.001$)、罹病期間 ($r = -0.63, p < 0.001$) と相関していた。 α -シヌクレインの免疫組織化学検査では、PD 患者および iLB 被験者の心外膜に α -シヌクレイン陽性神経突起を認めたが、健常対照被験者では神経突起はなかった。 α -シヌクレイン陽性神経突起の密度は、Braak PD 病期 ($r = 0.38, p < 0.05$)、HY ステージ ($r = 0.44, p < 0.05$)、罹病期間 ($r = 0.42, p < 0.05$) と相関していた。本研究の結果から、心臓交感神経変性と α -シヌクレイン陽性病変は症状出現前の PD 患者にも認められ、この両者により罹病期間と重症度が増すことが実証された。

Movement Disorders Vol. 23, No. 8, 2008, pp. 1085–1092

Key Word 発症前, チロシン水酸化酵素, α -シヌクレイン, 心臓, パーキンソン

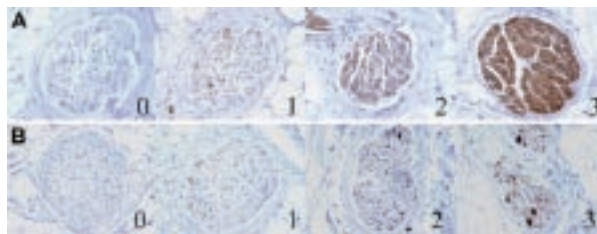


FIG. 1. (A) TH-immunoreactivity score: 0 = absent or nearly absent; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = abundant. (B) α -Synuclein-immunoreactivity score: 0 = absent or nearly absent; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = abundant.

Abstract

多系統萎縮症のレッドフラッグ

Red Flags for Multiple System Atrophy

*Martin Köllensperger, MD, Felix Geser, MD, PhD, Klaus Seppi, MD, Michaela Stampfer-Kountchev, MD, Martin Sawires, MD, Christoph Scherfler, MD, Sylvia Boesch, MD, Joerg Mueller, MD, Vasiliki Koukouni, MD, Niall Quinn, MD, Maria Teresa Pellicchia, MD, Paolo Barone, MD, Nicole Schimke, MD, Richard Dodel, MD, Wolfgang Oertel, MD, Erik Dupont, MD, Karen Østergaard, MD, PhD, Christine Daniels, MD, Günther Deuschl, MD, Tanya Gurevich, MD, Nir Giladi, MD, Miguel Coelho, MD, Cristina Sampaio, MD, Christer Nilsson, MD, Håkan Widner, MD, Francesca Del Sorbo, MD, Alberto Albanese, MD, Adriana Cardozo, MD, Eduardo Tolosa, MD, Michael Abele, MD, Thomas Klockgether, MD, Christoph Kamm, MD, Thomas Gasser, MD, Ruth Djaldetti, MD, Carlo Colosimo, MD, Giuseppe Meco, MD, Anette Schrag, MD, PhD, Werner Poewe, MD, and Gregor K. Wenning, MD, PhD, on behalf of the European MSA Study Group (EMSA-SG)

*Section for Clinical Neurobiology, Department of Neurology, Innsbruck Medical University, Austria

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) の臨床診断には困難な面が多く、パーキンソン型 MSA (parkinsonian variant of multiple system atrophy; MSA-P) とパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) とを鑑別する疾患特異的な特徴は存在しない。レポドパ (L-ドパ) に対する反応性が乏しいことや、主要診断基準である錐体路徴候、小脳徴候 (運動失調) または自律神経障害に加え、「レッドフラッグ」すなわち危険信号として知られる特定の臨床的特徴がある場合には、臨床的に MSA を疑うことになる。これらの臨床的特徴の診断学的役割を MSA-P 患者と PD 患者との間で比較検討するため、European MSA Study Group (EMSA-SG) により開発された標準レッドフラッグ・チェックリスト (red flag check list; RFCL) を用いて、既存の基準によって「MSA-P の疑いがある (probable MSA-P)」と診断された患者 57 例と「PD の疑いがある (probable PD)」と診断された患者 116 例を評価した。診断の特異度が

95%を上回るレッドフラッグを、さらなる解析のために選択した。因子分析を適用して、診断に必要なレッドフラッグの数を削減した。ベースライン時に「MSA-P の可能性あり (possible MSA-P)」と診断され、経過観察中に「MSA-P の疑い (probable MSA-P)」の基準を満たした患者 17 例に対し、解析で得られた一連のレッドフラッグを適用した。レッドフラッグを関連カテゴリーに分類した。今回のコホートでは、6 つのレッドフラッグ・カテゴリーのうち 2 つ以上存在する場合の診断特異度は 98.3%、感度は 84.2%であった。これらの基準を「MSA-P の可能性がある (possible MSA-P)」患者に適用した場合、患者の 76.5%において、既存の基準のみを使用した場合よりも 15.9 (± 7.0) カ月早い時点で「MSA-P の疑い (probable MSA-P)」を正しく診断できると考えられる。「MSA-P の疑い (probable MSA-P)」の追加診断基準として、6 つのレッドフラッグ・カテゴリーのうち 2 つのカテゴリーへの合致を併用することを提案する。

Movement Disorders Vol. 23, No. 8, 2008, pp. 1093–1099

Key Word 多系統萎縮症, 診断, レッドフラッグ, 危険信号

TABLE 3. Frequencies of red flags

Red flag	MSA-P (%)	PD (%)	P-value	Specificity (%)
*Early instability	67.9	2.6	<0.001	97.4
*Rapid progression	66.7	0.9	<0.001	99.1
Orofacial dystonia	25.0	6.8	0.001	93.2
Camptocormia	32.1	5.9	<0.001	94.1
*Pisa syndrome	42.1	2.5	<0.001	97.5
*Disproportionate antecollis	36.8	0.8	<0.001	99.2
*Contractures of hands or feet	15.8	3.4	0.010	96.6
Jerky tremor	47.4	5.9	<0.001	94.1
*Diurnal inspiratory stridor	22.8	0.9	<0.001	99.1
*Nocturnal inspiratory stridor	37.7	2.6	<0.001	97.4
*Inspiratory sighs	43.6	3.4	<0.001	96.6
*Severe dysphonia	50.9	4.2	<0.001	95.8
*Severe dysarthria	49.1	4.3	<0.001	95.7
*Severe dysphagia	33.3	0.9	<0.001	99.1
REM sleep behavior disorder	43.1	27.4	0.047	72.6
Sleep apnoea	19.2	5.7	0.012	94.3
Excessive snoring	37.0	13.9	0.010	86.1
Cold hands/feet	39.3	12.8	<0.001	87.2
Raynaud phenomenon	11.1	3.4	0.075	96.6
*Emotional incontinence – crying without sadness	26.3	2.6	< 0.001	97.4
*Emotional incontinence – laughing without mirth	14.0	1.7	0.003	98.3
Past history of documented hypertension	34.5	19.1	0.037	80.9

*Red flags selected for further analysis.

Abstract

視床刺激療法と視床破壊術の振戦抑制効果を比較する 長期追跡調査試験

Long-Term Follow-Up of Thalamic Stimulation Versus Thalamotomy for Tremor Suppression

*P. Richard Schuurman, MD, PhD, D. Andries Bosch, MD, PhD, Maruschka P. Merkus, PhD, and Johannes D. Speelman, MD, PhD

*Department of Neurosurgery, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

無作為試験により、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) による振戦、本態性振戦 (essential tremor; ET)、多発性硬化症による振戦に対する、視床刺激療法と視床破壊術の治療効果を比較した。5年間の追跡調査後に症状と身体機能の転帰を検討した。患者68例 (PD患者45例, ET患者13例, 多発性硬化症患者10例) に対し、視床破壊術 (34例) または視床刺激療法 (34例) を行った。5年後まで追跡調査できたのは48例であった。主要転帰評価項目は Frenchay Activities Index (FAI) で評価した身体機能状態の変化で、同スコアの範囲は0~60であった。副次的転帰評価項目は、振戦の重症度、合併症の発現頻度、

患者による転帰評価である。視床刺激療法と視床破壊術とのFAIスコアの平均差は、6ヵ月後の時点で4.4 (95% CI: 1.1~7.7)、2年後は3.3 (95% CI: -0.03~6.6)、5年後は4.0 (95% CI: 0.3~7.7) で、視床刺激療法の方が優れた成績を示した。いずれの治療法も同等の振戦抑制効果を示し、PD患者では効果が安定していた。ETおよび多発性硬化症では、視床刺激療法を受けた患者の半数で効果の減弱が観察された。視床刺激療法では刺激装置に関連した合併症が6件あったが、手術による神経系の副作用の発現頻度は、視床破壊術後の方が高かった。患者による転帰の主観的評価結果は、視床刺激群の方が良好であった。

Movement Disorders Vol. 23, No. 8, 2008, pp. 1146-1153

Key Word 視床刺激, 視床破壊術, 振戦, パーキンソン, 本態性振戦, 多発性硬化症

TABLE 1. Patient characteristics

	Thalamotomy (N = 34)	Thalamic stimulation (N = 34)
Diagnosis		
PD/ET/MS	23/6/5	22/7/5
Age (yr): all patients	64 ± 11.0	59 ± 14.2
PD/ET/MS	68 ± 7.6/64 ± 7.6/44 ± 5.4	63 ± 8.9 / 62 ± 17.0 / 36 ± 6.6
Sex: male/female	17/17	27/7
Duration of disease (yr)	12.6 ± 12.5	10.9 ± 7.4
Extent of tremor		
Unilateral (side of tremor)	21 (12 right, 9 left)	17 (11 right, 6 left)
Bilateral	13	17
Severity of disease		
PD: H&Y-stage median (range)	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-3.0)
Part II	13.2 ± 4.7	15.5 ± 5.0
UPDRS Part III	28.7 ± 11.7	37.9 ± 15.1
ET: ETRS	50.5 ± 25.4	45.7 ± 19.9
MS: EDSS (median, range)	6.5 (4.0-8.5)	7.0 (3.5-8.5)
Frenchay Activities Index score		
All patients	32.0 ± 8.2	31.4 ± 10.5
Patients with unilateral tremor	33.4 ± 8.3	34.5 ± 11.9
Patients with bilateral tremor	29.7 ± 7.6	28.2 ± 8.1
Patients with PD	34.5 ± 7.7	32.3 ± 11.5
Patients with ET	30.2 ± 6.2	36.1 ± 3.2
Patients with MS	22.6 ± 4.5	20.8 ± 4.3

ETRS, essential tremor rating scale; EDSS, Kurtzke expanded disability scale.

Abstract

パーキンソン病の家族性集積：メタアナリシス

Familial Aggregation of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis

*Evan L. Thacker, SM and Alberto Ascherio, MD, DrPH

*Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

我々は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の相対リスク (relative risk; RR) を、PD を有する一等親血縁者 (first-degree relative) がいる場合といない場合とで比較検討した。Medline などの情報源を検索し、PD の家族性集積に関する研究を特定した。各研究の内容から RR を抽出し、既発表データから RR を計算した。各研究は、方法論的な特徴のほか、一等親血縁者のタイプ、PD の発症時年齢の違いに基づいて分類した。メタアナリシスとメタ回帰分析には変量効果モデルを用いた。PD の家族性集積に関する研究で、一等親血縁者の結果を含むものは 29 件特定された。最も厳密な試験方法を用いたデータに基づくと、PD を有する一等親血縁者がいる場合の PD の RR 最良推定値は 2.9 (95% CI: 2.2 ~ 3.8, $p = 2.2 \text{ E-}14$) であった。同胞が PD

患者である場合の RR は 4.4 (95% CI: 3.1 ~ 6.1, $p < 1.0 \text{ E-}30$) であったのに対し、親または子が PD 患者である場合の RR は 2.7 (95% CI: 2.0 ~ 3.7, $p = 3.6 \text{ E-}10$) であった。一等親血縁者が早期発症 PD 患者である場合には PD の RR は 4.7 (95% CI: 3.2 ~ 6.8, $p = 6.7 \text{ E-}16$) であったが、一等親血縁者が晩期発症 PD 患者である場合の RR は 2.7 (95% CI: 1.9 ~ 3.9, $p = 1.8 \text{ E-}8$) であった。試験方法の厳密性が低い研究では RR 推定値が高くなる傾向があった。各研究結果のメタ回帰分析で得た summary RR は、すべての試験方法、すべての種類の一等親血縁者、およびすべての発症時年齢のカテゴリーにおいて、1 を明らかに上回っていた。PD の家族性集積は顕著であり、偶然あるいは試験方法の欠陥によるものとは考えられない。

Movement Disorders Vol. 23, No. 8, 2008, pp. 1174–1183

Key Word 家族性集積, 一等親血縁者, パーキンソン病, メタアナリシス, 疫学

TABLE 2. Meta-regression models of the relative risk of Parkinson's disease (PD) for having a first-degree relative with PD compared to having no first-degree relative with PD, according to methodological characteristics^a

Methodological variable	Number of studies	Summary RR (95% CI)	P-value	P-value for difference ^b
Enumeration of relatives for PD classification				
Relatives enumerated and individually classified ^{2,4,7-9,11,13,14,17,19,20,22,24-27,29}	17	3.2 (2.7, 3.8)	<1.0 E-30	(ref)
Relatives classified in aggregate ^{6,10,12,16,18,21,23,28}	8	4.0 (2.8, 5.6)	1.6 E-15	0.273
Confirmation of PD in relatives				
Direct exam, medical record, etc. ^{2,4,7-9,14,17,19,21,24-27,29}	14	3.2 (2.7, 3.8)	<1.0 E-30	(ref)
Family history report only ^{6,10,11,12,13,16,18,20,22,23,28}	11	3.7 (2.8, 4.9)	<1.0 E-30	0.423
Study sample source				
Population-based ^{6,8,11,12,14,17,19,22,26,29}	10	3.1 (2.4, 3.8)	<1.0 E-30	(ref)
Non-population-based ^{2,4,7,9,10,13,16,18,20,21,23-25,27,28}	15	3.7 (3.0, 4.6)	<1.0 E-30	0.240
Statistical analysis strategy				
Reconstructed cohort analysis ^{2,7-9,14,17,19,20,24,26-29}	13	3.0 (2.5, 3.6)	<1.0 E-30	(ref)
Case-control analysis ^{4,6,10,11,12,13,16,18,21-23,25}	12	4.0 (3.2, 5.2)	<1.0 E-30	0.064
Combination of methodological variables				
All four most rigorous methods ^{c 8,14,17,19,26,29}	6	2.9 (2.2, 3.8)	2.4 E-14	(ref)
One or two deviations from most rigorous ^{2,4,7,9,11,20,22,24,25,27}	10	3.4 (2.7, 4.4)	<1.0 E-30	0.362
Three or four deviations from most rigorous ^{6,10,12,13,16,18,21,23,28}	9	4.2 (3.0, 5.8)	<1.0 E-30	0.083

RR, relative risk; CI, confidence interval; PD, Parkinson's disease.

^aTest for heterogeneity among 25 individual results: $Q = 37.885$; $df = 24$; $P = 0.036$.

^bFor each methodological variable, the most rigorous method was considered as the reference category.

^cThe most rigorous combination of methodological variables included enumeration and individual classification of PD status in relatives; confirmation of PD in relatives when possible by direct examination, medical record, etc.; population-based study sample ascertainment; and reconstructed cohort analysis.

Abstract

「固定ジストニア」症候群患者にみられる皮質興奮性の異常

Cortical Excitability is Abnormal in Patients with the “Fixed Dystonia” Syndrome

*, **Laura Avanzino, MD, Davide Martino, MD, Bart P. C. van de Warrenburg, MD, PhD, Susanne A. Schneider, MD, Giovanni Abbruzzese, MD, Giovanni Defazio, PhD, Anette Schrag, MD, Kailash P. Bhatia, MD, and John C. Rothwell, PhD

*Sobell Department of Motor Neuroscience, Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom

**Department of Neurosciences, Ophthalmology and Genetics, University of Genoa, Italy

近年、大脳基底核病変や神経変性所見を伴わない固定ジストニア (fixed dystonia; FD) の特徴が報告されており (Schrag ら, Brain 2004;127:2360-2372), その臨床スペクトルは複合性局所疼痛症候群 (CRPS) または心因性ジストニアと重複する場合がある。典型的なジストニアでは、経頭蓋磁気刺激試験によって異常な運動皮質興奮性と感覚・運動統合が検出されている。本研究では、四肢 FD 患者 12 例, 主として成人発症型の典型的な可動性ジストニア患者 10 例, 年齢をマッチさせた健常ボランティア 11 例を比較した。両側大脳半球の 1 次運動野第 1 指骨間神経支配領域において, short

intracortical inhibition (SICI), contralateral silent period (cSP), short afferent inhibition (SAI), long afferent inhibition (LAI) を測定した。統計解析には、反復測定 ANOVA ならびに事後 *t* 検定を用いた。SICI は、「典型的」ジストニア患者と FD 患者の両側大脳半球において、健常被験者よりも有意に低下していた。cSP の持続時間は、FD 患者と「典型的」ジストニア患者の両側大脳半球で短縮していた。SAI と LAI に関しては 3 群間に有意差はみられなかった。FD 患者で認められる異常な皮質興奮性が、様々な臨床型のジストニアに共通の発症素因であると考えられる。

Movement Disorders Vol. 23, No. 5, 2008, pp. 646–652

Key Word TMS, ジストニア, 運動皮質

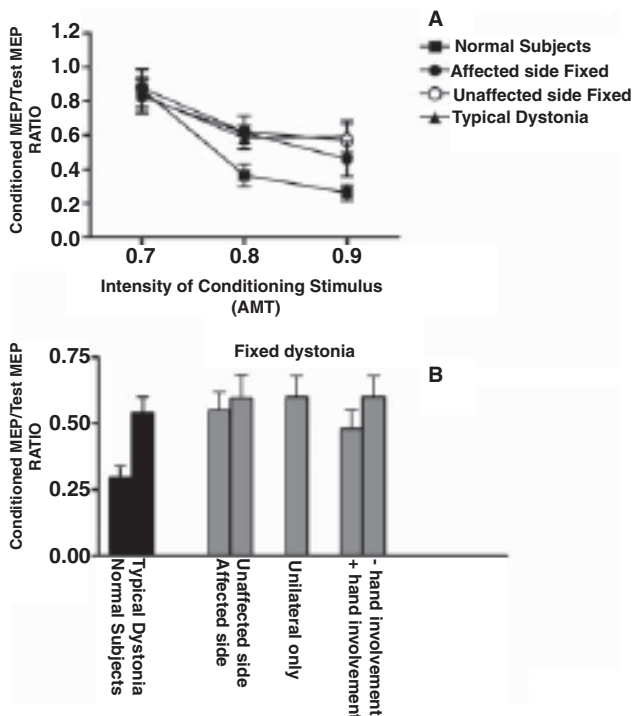


FIG. 1. A. The effect of the conditioning stimulus on the cMEP in the three groups of subjects. *Abscissa* indicates the conditioning stimulus intensity expressed as a percentage of the active motor threshold. *Ordinate* indicates the size of the conditioned response, expressed as a ratio to the unconditioned test response. **B.** The data obtained from healthy subjects, patients with typical dystonia, affected and unaffected sides of FD patients, FD patients with only unilateral involvement, and FD patients with (+ hand involvement) and without (- hand involvement) hand involvement. *Abscissa* indicates the group of subjects, while *Ordinate* indicates the size of the conditioned response, expressed as a ratio to the unconditioned test response. Combined data from CS = 80 and 90% AMT are shown; for the FD patients with the unilateral involvement and for the two subgroups of FD patients with and without hand involvement, the mean value of the affected and unaffected side is shown.

TABLE 1. Demographic and clinical features of patients with fixed dystonia

Patient number	Age at study	Age at onset	Affected limb(s)	Type and site of onset/Precipitating factor	Course	Clinical diagnosis
1	39	35	Right leg and foot	Gradual in right foot/Stress fracture of the right foot	Stable	Does not fulfil criteria for psychogenic dystonia or CRPS ^{a,b}
2 (patient no. 32 of Table 5A in Schrag et al. ²)	28	18	Left leg	Subacute in left leg/Abscesses on thigh + psychological stressor	Remitting-relapsing	Probable psychogenic dystonia ^c
3 (patient no. 28 of Table 5A in Schrag et al. ²)	44	32	Right foot and hand	Subacute in right foot/Right knee arthroscopy + psychological stressor	Spread to right hand and neck	Clinically definite psychogenic dystonia ^{d,e}
4	56	In her '40s	Both hands	Gradual in right hand/No clear precipitant	Spread to left hand	Probable psychogenic dystonia ^f
5 (patient no. 31 of Table 5A in Schrag et al. ²)	29	23	Right foot	Acute in right foot/Tingling and weakness in legs	Spread to right foot	Probable psychogenic dystonia ^{c,f,g}
6 (patient no. 24 of Table 5A in Schrag et al. ²)	40	34	Right foot and hand	Acute in right foot/Back injury following a motor-vehicle accident	Spread to right hand	Clinically definite psychogenic dystonia ^{f,g,h}
7 (patient no. 15 of Table 5A in Schrag et al. ²)	63	40	Right foot	Gradual in right foot/Peripheral injury	Stable	Probable psychogenic dystonia ⁱ
8	26	7	Left leg, foot and shoulder	Subacute in left foot/No clear precipitant	Spread to left shoulder	Does not fulfil criteria for psychogenic dystonia or CRPS ^b
9	38	16	Left leg and foot	Gradual in left foot/No clear precipitant	Stable	Clinically definite psychogenic dystonia ^{c,d,i}
10 (patient no. 37 of Table 5A in Schrag et al. ²)	53	37	Both hands and feet	Subacute in left foot/Fracture of left hallux	Spread to all four limbs	Clinically definite psychogenic dystonia ^{a,b,d,f,i}
11	57	53	Both hands	Gradual in right hand/No clear precipitant	Spread to left hand	Does not fulfil criteria for psychogenic dystonia or CRPS ^a
12	30	26	Left hand	Subacute in left hand/Fracture of left scaphoid bone	Stable	CRPS type 1 ^{a,b,e}

Letters c, d, f, g, h, i are used to specify clinical features of psychogenic dystonia in individual patients; Letters a, b, e are used to specify clinical features of complex regional pain syndrome in individual patients. a, hyperalgesia or allodynia, which are not limited to the territory of a single peripheral nerve, or are disproportionate to the inciting event; b, edema, changes in skin blood flow or trophic changes; c, previous unexplained complaints despite appropriate investigations; d, obvious psychiatric disturbances; e, painful intermittent spasms; f, multiple somatizations; g, nonanatomical sensory loss; h, false weakness; i, other incongruent movements.

Abstract

パーキンソン病患者の神経保護効果の証明において delayed-start 試験デザインに根本的な欠陥はあるか

Are Delayed-Start Design Trials to Show Neuroprotection in Parkinson's Disease Fundamentally Flawed?

* **Carl E. Clarke BSc, MD, FRCP

*Department of Neurology, City Hospital, Sandwell and West Birmingham Hospitals NHS Trust, Birmingham, United Kingdom

**Division of Neuroscience, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, United Kingdom

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) に対する神経保護効果については、前臨床研究が精力的に実施されており、大規模臨床試験もいくつか行われてきた。しかし、現在のところ、神経保護効果が完全に証明された薬剤はない。PD に対する神経保護効果を検討するための試験デザインとして最も新しいのは、delayed-start デザインと呼ばれる手法である。この delayed-start 試験デザインでは、初期 PD 患者を、ただちに薬物療法を開始する群と治療開始時期を 6～9 カ月遅らせた群に分けて比較し、前者の 12～18 カ月後の状態が後者よりも良好であれば神経保護効果があったと判断する。しかし、delayed-start デザイン試験には根本的な欠陥があるとも考えられる。初期 PD では、ドパミン作動性ニューロンの喪失を代償する生理学的機序が有害な影響を及ぼしており、ただちに治療を行うことでこのような機序が妨げられ、結果として神経保護効果が発揮される可能性が示唆されている。もし、この仮説が正しければ、対症効果のある薬剤はすべて初期 PD に対

する神経保護効果を発揮することになり、delayed-start デザイン試験は、ある薬剤に特異的な神経保護作用ではなく、このような一般的効果を証明している可能性がある。Delayed-start デザインの試験では、患者を 6～9 カ月間、無治療状態に置く必要がある。この条件によって、比較的低年齢の患者や振戦優位型の患者など、進行が緩徐な PD 患者が選択されるおそれがあり、試験結果を大多数の患者に一般化できない可能性がある。Delayed-start デザインの試験は、臨床的に有意と考えられないような Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の総スコアのわずかな差を識別する検出力があるため、得られた知見の臨床的有意性を確認するにはより大規模かつ長期のプラセボ対照試験が不可欠である。PD に対する神経保護効果の研究については、現在の方針を根本的に見直すべきであるとの意見があるが、本研究の議論はこの流れを加速するものである。

Movement Disorders Vol. 23, No. 6, 2008, pp. 784–789

Key Word

パーキンソン病, delayed-start デザイン試験, 神経保護

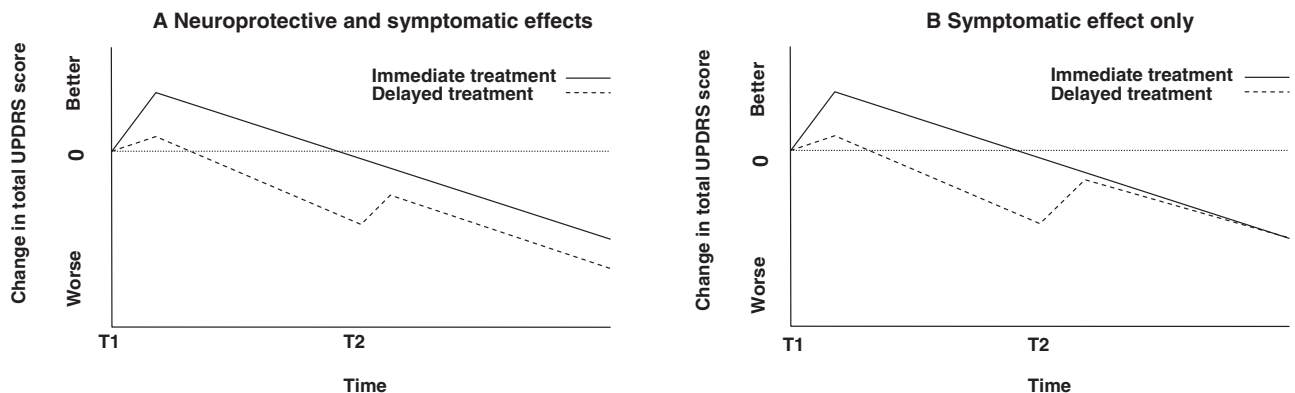


FIG. 1. Schematic representation of delayed-start design trials in Parkinson's disease. See text for explanation.



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 (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^{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: DIセンター

〒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