



Movement Disorders

日本語版 Vol.5 No.1 July 2011

INCLUDED IN THIS ISSUE

Full Articles

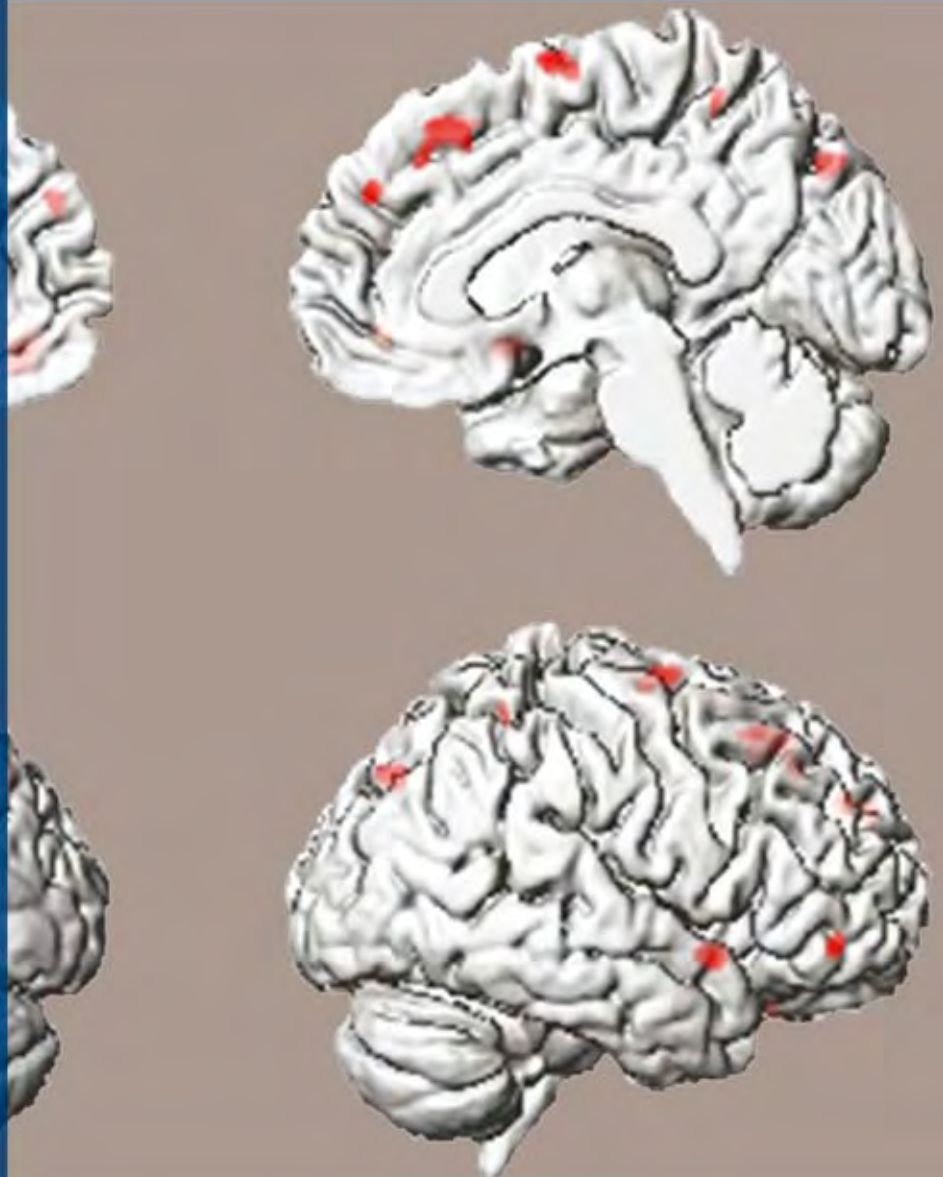
パーキンソン病患者の病的賭博には前頭葉・線条体間の連携離断が関連している：パスモデリング解析

無動・筋強剛型および振戦優位型パーキンソン病患者では FP-CIT SPECT 所見が異なる

Abstracts

早期パーキンソン病における低用量プラミベキソールの 1 日 2 回投与：無作為化プラセボ対照試験

他 11 本収載



Movement Disorders



Official Journal of the Movement Disorder Society

EDITORS-IN-CHIEF

Jose A. Obeso, MD, PhD

University of Navarra
Pamplona, Spain

C. Warren Olanow, MD, FRCPC

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

Erwan Bézard
Bordeaux, France

Karl Kiebertz
Rochester, New York, USA

ASSISTANT EDITOR

Manuel Alegre
Pamplona, Spain

ASSOCIATE EDITORS

Kailash P. Bhatia
London, United Kingdom

Serge Przedborski
New York, New York, USA

CME EDITOR

Kelly Lyons
Kansas City, Kansas, USA

David J. Burn
Newcastle, United Kingdom

Kapil Sethi
Augusta, Georgia, USA

ASSISTANT EDITOR

Michelle Tagliati
New York, New York, USA

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Dag Aarsland
Stavanger, Norway

Angelo Antonini
Monza, Italy

Erwan Bézard
Bordeaux, France

Maren E. Bodden
Marburg, Germany

Vincenzo Bonifati
Rotterdam, The Netherlands

Paolo Calabresi
Perugia, Italy

Richard Camicioli
Edmonton, Alberta, Canada

Mark R. Cookson
Bethesda, Maryland, USA

Ted Dawson
Baltimore, Maryland, USA

Alfonso Fasano
Rome, Italy

Victor Fung
Westmead, Australia

Glenda Halliday
Sydney, Australia

Regina Katzenschlager
Vienna, Austria

Karl Kiebertz
Rochester, New York, USA

Christine Klein
Luebeck, Germany

Paul Krack
Grenoble, France

Andres Lozano
Toronto, Ontario, Canada

Pablo Martinez-Martin
Madrid, Spain

Hiroshi Matsuda
Saitama, Japan

Mike McDermott
Rochester, New York, USA

Giuseppe Meco
Rome, Italy

Janis Miyasaki
Toronto, Ontario, Canada

Tetsutaro Ozawa
Niigata, Japan

Walter Paulus
Göttingen, Germany

Stephen G. Reich
Baltimore, Maryland, USA

Webster Ross
Honolulu, Hawaii, USA

Terrance Sanger
Palo Alto, California, USA

W.M. Michael Schüpbach
Paris, France

Klaus Seppi
Innsbruck, Austria

Fabrizio Stocchi
Chieti, Italy

Louis Tan
Singapore, Singapore

Barbara C. Tilley
Charleston, South Carolina, USA

Mathias Toft
Oslo, Norway

Claudia Trenkwalder
Kassel, Germany

Bob van Hilten
Leiden, The Netherlands

Jens Volkmann
Kiel, Germany

Daniel Weintraub
Philadelphia, Pennsylvania, USA

 **WILEY-BLACKWELL**

Published by Wiley Publishing Japan K.K.

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 ©2010 by the Movement Disorder Society. This material is published by Wiley Publishing Japan 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 2011

ISSN 1881-901X

© 2011 Wiley Publishing Japan K.K.

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

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

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

e-mail: ProductionJapan@wiley.com

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

Wiley-Blackwell

Corporate Sales Associate Director: Kimiyoshi Ishibashi

Assistant Production Manager: Shintaro Ashika

Production Editor: Yukiko Takahashi

Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of the Movement Disorder Society

日本語版

Vol.5 No.1 July 2011

監修: **水野 美邦** 北里大学東病院
神経再生医療学講座客員教授

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

梶 龍兒 徳島大学医学部神経内科教授

近藤 智善 公立大学法人和歌山県立医科大学
神経内科教授

高橋 良輔 京都大学医学研究科臨床神経学教授

野元 正弘 愛媛大学医学部附属病院

薬物療法・神経内科教授

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

パーキンソン病患者の病的賭博には前頭葉-線条体間の連携離断が関連している:パスモデリング解析 —— 2

無動-筋強剛型および振戦優位型パーキンソン病患者ではFP-CIT SPECT所見が異なる —— 11

Abstracts

早期パーキンソン病における低用量プラミベキソールの
1日2回投与:無作為化プラセボ対照試験 —— 20

パーキンソン病患者のニューロン新生に対する
薬物療法の効果 —— 21

AAV2-neurturin遺伝子治療 (CERE-120) の生物活性:
パーキンソン病患者と非ヒト霊長類の脳における相違点 —— 22

パーキンソン病の臨床サブタイプ —— 24

パーキンソン病におけるDiphasicおよび
Peak-Doseジスキネジアの遺伝的感受性の違い —— 26

リチャードソン症候群 (PSP-RS), 進行性核上性麻痺-パー
キンソニズム (PSP-P) およびパーキンソン病 (PD) 患者の
脳幹構造のMRI測定 —— 28

振戦に対する視床刺激:
刺激標的部位の同定は改善可能か —— 30

本態性振戦とパーキンソン病との関連についての再考 —— 32

パーキンソン病患者の健康関連の生活の質に対する
非運動症状の影響 —— 34

パーキンソン病の運動症状と発症時年齢との関連 —— 36

薬物未投与のパーキンソン病患者における
衝動性と強迫性 —— 38

認知機能状態別にみるパーキンソン病患者の
皮質萎縮パターン —— 40

パーキンソン病患者の病的賭博には前頭葉 - 線条体間の連携離断が関連している：パスモデリング解析

Pathological Gambling in Patients with Parkinson's Disease is Associated with Fronto-Striatal Disconnection: A Path Modeling Analysis

* **, ***Roberto Cilia, MD, Sang Soo Cho, PhD, Thilo van Eimeren, MD, PhD, Giorgio Marotta, MD, Chiara Siri, PsyD, Ji Hyun Ko, PhD, Giovanna Pellecchia, PhD, Gianni Pezzoli, MD, Angelo Antonini, MD, and Antonio P. Strafella, MD, PhD, FRCPC

*Division of Brain, Imaging and Behavior-Systems Neuroscience, Toronto Western Research Institute and Hospital, UHN, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

**PET Imaging Centre, Centre for Addiction and Mental Health, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

***Parkinson Institute, Department of Neurology, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milan, Italy

背景：パーキンソン病(Parkinson's disease; PD)では、ドパミン補充療法の合併症の1つとして病的賭博が生じる場合がある。神経画像研究では報酬系内のドパミン伝達異常が示唆されているが、病的賭博のあるPD患者に特徴的な神経回路の変化については、これまで検討されていない。

方法：PD患者30例(活発な賭博行為がみられるPD患者15例および対応する対照PD患者15例、いずれも薬物療中)と健常被験者15例を対象に、安静時脳血流SPECTを実施した。賭博の重症度はSouth Oaks Gambling Scale (SOGS)を用いて評価した。共分散分析を用い、その活動性が賭博の重症度と関連する脳領域を同定した。これらの領域を関心体積(VOI)としたボクセル単位の共分散分析により、機能的に相互結合する脳の部位を同定した。構造方程式モデリング(Structural Equation Modeling)の枠組み内において

effective connectivity解析を行い、パスモデルを明らかにした。

結果：PDにおける賭博の重症度は、腹外側前頭前皮質、前帯状皮質、後帯状皮質、内側前頭前皮質、島、線条体など、意思決定、リスク処理(プロセッシング)および反応抑制に関する脳内ネットワークの障害と関連していた。賭博行為のみられるPD患者では前帯状皮質-線条体間の連携離断が認められたのに対し、両対照群ではこれら2領域間の連携はきわめて強固に保たれていた。

考察：ネガティブな結果を受けた行動転換(shifting behavior)の特異的な障害の基礎には、前帯状皮質-線条体間の連携離断があると考えられる。賭博行為のみられるPD患者が、自滅的な結果を招くにもかかわらずリスクテイキング行動を執拗に繰り返す理由は、これにより説明できる可能性がある。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 2, 2011, pp. 225–233

Key Word パーキンソン病, 病的賭博, SPECT, effective connectivity, SPM

ドパミン補充療法を受けているパーキンソン病(Parkinson's disease; PD)患者では、病的賭博など、様々な衝動制御障害が報告されている^{1,2}。PD患者に対する慢性的なドパミン刺激は、ネガティブフィードバックからの学習を選択的に障害し、また衝動性と新奇探索傾向を亢進することが示されている³⁻⁵。最近の知見では、PD患者の薬剤誘発性病的賭博が報酬系の明らかな異常に関連することが示唆されているものの^{6,7}、薬剤投与中PD

患者の病的賭博の重症度のみられる個体差の背景にある神経相互作用については、現在のところ検討されていない。今回の研究では、脳領域間結合解析(connectivity analysis)を用い、病的賭博のあるPD患者と対応する対照群とを区別する重要な神経相互作用を同定した。本研究は、ボクセル単位の共分散分析⁸および構造方程式モデリング(Structural Equation Modeling)⁹を適用して様々な被験者群の重要な神経相互作用を検討し、さらにこの

手法を SPECT データに用いた初めての画像研究である。

患者および方法

適格 / 除外基準 (詳細は別途記載⁶⁾) に基づき、活発な病的賭博を伴う PD 患者 15 例を本試験に登録した。試験参加者の背景因子と臨床的特徴の詳細を Table 1 に示す。病的賭博の診断は、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Revision; DSM IV TR) の基準¹⁰ に従って確定した。すべての PD 被験者について、経験のある神経心理学者が Mini Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Geriatric Depression Scale (GDS) および South Oaks Gambling Screen (SOGs) によるスクリーニングを行った。病的賭博の重症度評価に用いた SOGS は、DSM-IV 基準 (様々な臨床状況で賭博の有無とその重症度の評価に広く用いられている) との高い相関を示す信頼性の高いツールである¹¹⁻¹³。SOGs スコア 3 ~ 5 は問題のある賭博、スコア > 5 は病的賭博の存在を示す¹¹。本試験では、認知障害のある患者 (MMSE < 24)、過去に神経外科的処置を受けた患者、PD 発症前に病的賭博の既往がある患者、ドパミン補充療法開始後に病的賭博が発現したものの検査時に病的賭博症状を認めなかった患者は除外した。また、ドパミン作動性薬剤以外の向精神薬を投与されている患者も除外した。臨床評価では、薬剤「on」時の Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) スコアと Hoehn and Yahr (HY) 分類を検討した。これらの患者において、レボドパ (L-ドパ) とドパミンアゴニストの総 1 日用量として、L-ドパ換算 1 日用量を計算した¹⁴。対照群として、年齢をマッチさせた健常被験者 15 例と、背景因子 (年齢, 男女比), 臨床的特徴 (罹病期間, 重症度), 平均 1 日ドパミン作動性薬剤摂取量をマッチさせた, 病的賭博のない非認知症 PD 患者 15 例を対象とした (Table 1)。ヘルシンキ宣言に基づき、全被験者からインフォームド・コンセントを取得した。本試験は施設内倫理委員会の承認を受けた。

SPECT 画像およびデータ前処理

脳 SPECT 検査には、超高解像度ファンビームコリメータを装備した専用 3 検出器ガンマカメラ (Prism 3000, Philips, The Netherlands) を使用した。患者には朝の薬剤「on」時に安静・閉眼状態で SPECT 検査を実施した。照

Table 1 賭博行為のみられる PD 患者, 対照 PD 患者 および健常被験者の臨床的特徴

	PD gamblers (n = 15)	PD controls (n = 15)	Healthy subjects (n = 15)
Age (yr)	59.2 (7.6)	58.6 (6.9)	57.7 (7.1)
Male/female	14/1	14/1	14/1
Disease duration (yr)	8.7 (3.3)	9.1 (2.1)	—
UPDRS III	16.9 (8.8)	18.3 (7.9)	—
Hoehn and Yahr stage	2.0 (0.6)	2.3 (0.7)	—
Total LEDD (mg/day)	848.1 (253)	880 (245)	—
DA daily dose (mg/day)	296.1 (147.5)	316.7 (115.6)	—
SOGs	7.5 (2.7)	0.9 (0.5)	1.6 (0.4)
MMSE	28.6 (0.9)	28.4 (1.3)	29.1 (0.6)
FAB	15.4 (1.4)	16.2 (1.7)	—
GDS	9.7 (5.2)	10.1 (6.3)	—

値はすべて平均値 (SD)。SOGs スコアは、両対照群に比べ、賭博行為のみられる PD 患者群で有意に高い ($p < 0.05$)。

UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能) スコア, LEDD = レボドパ換算 1 日用量, DA = ドパミンアゴニスト, SOGS = South Oaks Gambling Scale, MMSE = Mini Mental State Examination, FAB = Frontal Assessment Battery, GDS = Geriatric Depression Scale

明を落とした静かな部屋で患者を座位・閉眼の状態にして、約 740 MBq の ^{99m}Tc-ECD (Neurolite®, Bristol-Myers-Squibb, North Billerica, MA) の静注後 30 ~ 60 分時点で、マトリクスサイズ 128 × 128, ピクセルサイズ 2.0 ~ 2.4 mm, 回転半径 12.9 ~ 13.9 cm, 収集時間 20 分にて 6 つの SPECT 画像の収集を開始した。ECD は脳血流シンチグラフィ用脂溶性化合物で、血液脳関門を通過し、初回通過時に迅速に取り込まれる (受動拡散)。ECD の脳内取り込みは、投与時の局所脳血流量 (regional cerebral blood flow; rCBF) に比例する。ECD は選択的脳内滞留 (脳への初期取り込みが高く、脳からのクリアランスが非常に遅い) を示す極性複合体へと代謝され、速やかに腎臓から排泄される¹⁵。SPECT 画像はサブセット化による期待値最大化法 (OSEM 法, 反復数 20, サブセット数 15) で再構成し, 3D-Butterworth フィルター (オーダー 5, カットオフ周波数 0.31/ピクセル) でフィルタリングし, Chang 法で減弱補正を行った (減弱係数 0.1/cm)。画像解析と統計解析は, Statistical Parametric Mapping (SPM5, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) を用い, MATLAB version 7.1 (Mathworks, Natick, MA) で行った¹⁶。画像は, SPM5 に組み込まれた標準 SPECT テンプレートに対して空間補正し, また, 信号対雑音比を大きくして解剖学的構造上のわずかな差異を明らかにするために, 半値全幅 16 mm の等方性ガウシアンカーネルを用いて平滑化した。デフォルト値 0.8 に対す

るマスキング閾値を用い、任意レベル 50 mL/100 mL/分となるように各画像をスケールする共分散分析により、各被験者間および各スキャン間の全体血流量の変動を取り除いた。

データ解析

rCBF の変化がみられた脳領域の有意レベルは、ランダムガウス場理論に基づく推定値を用い、各領域クラスターのボクセル (Ke) およびピークの高さ (Z スコア) による空間的拡がり度で評価した。一般線形モデルを用い、全被験者の全脳について、SPM5 で適切なボクセル単位の統計解析を行った。次の 3 つの連続の手順により解析を実施した (Figure 1)。すなわち、まず賭博の重症度と関連する脳領域を同定後 (段階 1)、これらの領域間の候補となる結合を同定し (段階 2)、effective connectivity 解析を行った (段階 3)。

賭博の重症度および局所脳活性間の相関解析

rCBF が SOGS スコアと相関する脳領域を同定するため、個々の SOGS スコアを関心共変量として SPM5 に組み入れ、各群の相関解析を実施した。PD 患者を含む解析では、罹病期間 (発症後の年数)、疾患重症度 (HY 分類)、総薬剤投与量 (L-ドパ換算 1 日用量) を局外変数 (nuisance variable) として組み入れた。

共変量解析 (functional connectivity)

病的賭博のある PD 患者で SOGS スコアとの相関が認められた脳領域を関心体積 (VOI) とし、ボクセル単位の共変量解析により相互作用する領域を同定した⁸。脳血流 SPECT データを用いたシード VOI による共分散分析は、他の研究でも広く使用されている^{17,18}。本試験では、まず各領域について VOI を設定し、次に全脳ボクセル単位相関解析を行った。

パス解析 (effective connectivity)

構造方程式モデリングの理論的枠組み内においてパス解析を実施した。構造方程式モデリングは多変量回帰法の 1 つで、各変数を結合する可能性のあるパスのサブセットに基づき、ある変数集合の共分散構造をモデル化する。単純なシード VOI による共分散分析 (functional connectivity) とは異なり、構造方程式モデリングには指向性情報が含まれる。パス係数 [すなわちパスの重み (path weight)、範囲 0 ~ 1] は、他の影響領域が変化しないとの

想定において、当該領域に影響を与える領域が 1 単位変化した場合に、当該領域の活動度がどの程度変化すると予測されるかを示す^{9,16}。Effective connectivity 解析は次の 2 つの主要段階から成った。まず、構築されたモデルの安定性を評価するため、適合度を検定した。適合度、ノルム適合度指標、Akaike 情報基準に基づき、モデル候補の中からデータと最も良好に適合するものを決定した¹⁹。次に、比較適合度指標と Tucker-Lewis 指標 (相対適合度指標) を計算し、値が 0.95 以上であればモデル適合が良好であるものとみなした²⁰⁻²³。このモデルの構造には、SOGS スコアとの相関が認められた複数の領域と、シード VOI による相関解析および神経解剖学関連文献^{24,25} で明らかにされた、これらの領域間の結合を取り入れた。ここでは、分散の外的原因を説明する誤差項も組み入れた²²。残存影響 (residual influence) はすべての脳領域について 0.50 に設定し、これにより分散の原因をモデル内で説明可能とした⁹。各パスは、各領域の総代謝活性の測定値に基づいて別の領域に対するある領域の直接的影響を反映することから、パス係数が負であれば集団的な阻害 (ensemble inhibition)、正のパスは正味の興奮を示すものと解釈される²⁶。次に、このモデルを用い、3 群間でパスモデルの違いを評価した。群間比較には「stacked-model 法」を使用した⁹。帰無仮説モデルでは、パス係数の推定値は群を通じて同一でなければならず、一方、代替モデルでは、パス係数の推定値は群間で異なる。オムニバス検定 (帰無仮説モデル 対 代替モデル) を行い、所定の自由度における適合度の X^2 (X^2_{diff}) を比較して統計学的有意性を判定した。2 つのモデル間で X^2 適合度指標に有意差があれば、これらの群は所定モデルに照らして有意に異なると結論できる。モデルの構築とパス解析処理には AMOS 7.0 (Small-Waters Co.) を用いた。

すべてのボクセル単位の統計解析において、extent threshold を少なくとも 50 の隣接ボクセルに設定してクラスターレベルで補正し、閾値 $p < 0.05$ を適用した。あるクラスター内の最も有意性の高いボクセルの座標について、SPM ソフトウェアを用い、MNI 標準座標に非線形変換した。

賭博のみられる PD 患者、対照 PD 患者、健常被験者における背景因子と臨床的特徴の比較には、連続変数の場合は対応のない Student t 検定 ($p < 0.05$)、カテゴリー変数の場合は X^2 検定 ($p < 0.05$) を用いた。統計解析は SPSS for Windows Release 10.0 (SPSS, Chicago, IL) で実施した。

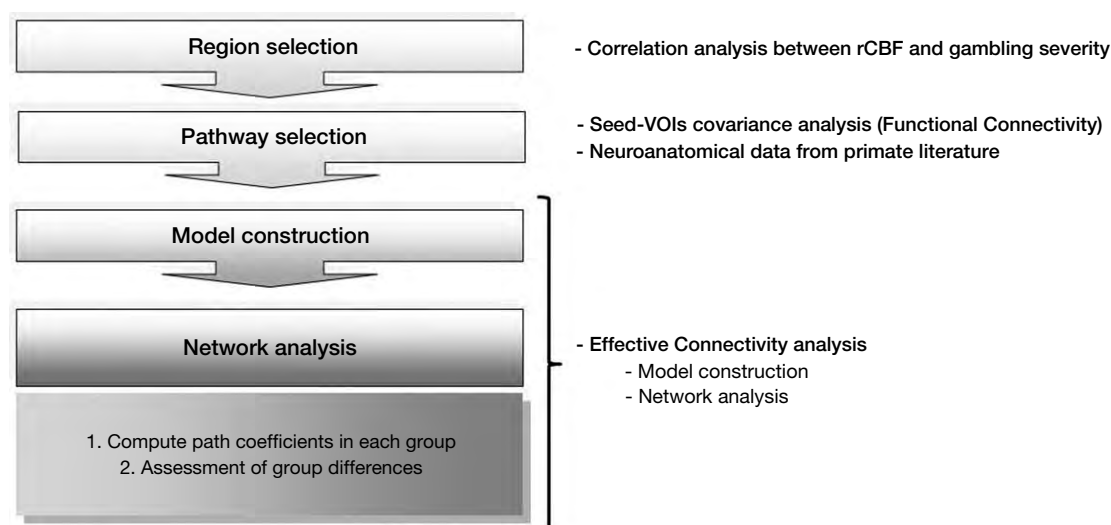


Figure 1 本試験で実施した解析のフローチャート

結果

試験参加者の背景因子と臨床的特徴の詳細を Table 1 に示す。2つの PD 患者群の年齢、性別、ドパミン作動性薬剤の1日用量、罹病期間/重症度、認知機能はマッチしていた。賭博行為のみられる PD 患者において、全般的および前頭葉関連の認知障害は認められず、抑うつもなかった。病的賭博を伴う PD 患者 15 例中 11 例の詳細は既報の通りである⁶。

rCBF と賭博重症度の相関解析

Figure 2 に、賭博行為のみられる PD 患者の全脳 rCBF および SOGS スコア間の相関解析結果、Table 2 にその詳細を示す ($p < 0.05$, クラスターレベルで補正)。SOGS スコアと各クラスター内の補正血流量間の相関について、散布図を Figure 2B に示す。賭博行為のみられる PD 患者では、右腹外側前頭前皮質、右前帯状皮質、右後帯状皮質、右内側前頭極皮質、右吻側補足運動野、両側前島、右海馬傍回、右前上側頭回、左線条体の rCBF と SOGS スコアとの間に、有意な負の相関が認められた。また、左紡錘状回と小脳では正の相関が認められた。

結合解析

相関解析で同定された皮質および皮質下領域のうち、モデルの安定性と信頼性が最も高い領域をパス解析の対象とした。これらの領域は、右腹外側前頭前皮質、左線条体、右島、右海馬傍回、右内側前頭極皮質、右前帯状皮質、右後帯状皮質であり、ボクセル単位の共分散分析

でシード部位として使用した。3つの被験者群で認められた脳領域間の有意な相互作用を、Figure 3A に示す。病的賭博を伴わない PD 患者とは対照的に、賭博行為のみられる PD 患者では、衝動制御、報酬およびリスク処理（プロセッシング）に重要な役割を果たす皮質および皮質下領域において、異なる相関パターンが認められた。最も顕著な所見として、腹外側前頭前皮質および前帯状皮質、後帯状皮質間、ならびに前帯状皮質および線条体間には相関が認められなかった。また、賭博行為のみられる PD 患者では、病的賭博のない対照 PD 患者では機能的に結合していなかった領域間の血流量に、有意な相関が認められた。こうした機能的結合は、前帯状皮質と島、補足運動野および小脳間、腹外側前頭前皮質と腹側淡蒼球間、内側前頭極皮質と後帯状皮質間、海馬傍回と島間で認められた。

上述の脳領域およびその機能的結合に基づく構築モデルの機能的ネットワークは、良好なモデル適合度指標を示し、データを十分説明可能であった [$X^2(10) = 12.175$, $p = 0.273$]。すなわち、適合度指標 = 0.93, ノルム適合度指標 = 0.96, Akaike 情報基準 = 48.175, 比較適合度指標 = 0.992, Tucker-Lewis 指標 = 0.983 であった。群間解析 (Figure 3B) では、このモデルにより、賭博行為のみられる PD 患者および対照 PD 患者間 [$X^2_{\text{diff}}(11) = 27.9$, $p < 0.005$]、賭博行為のみられる PD 患者および健常被験者間 [$X^2_{\text{diff}}(11) = 28.0$, $p < 0.001$]、健常被験者および対照 PD 患者間 [$X^2_{\text{diff}}(11) = 20.5$, $p < 0.05$] で有意差が明らかになった。賭博行為のみられる PD 患者は、対照 PD 群および健常被験者群のいずれとも異なる、

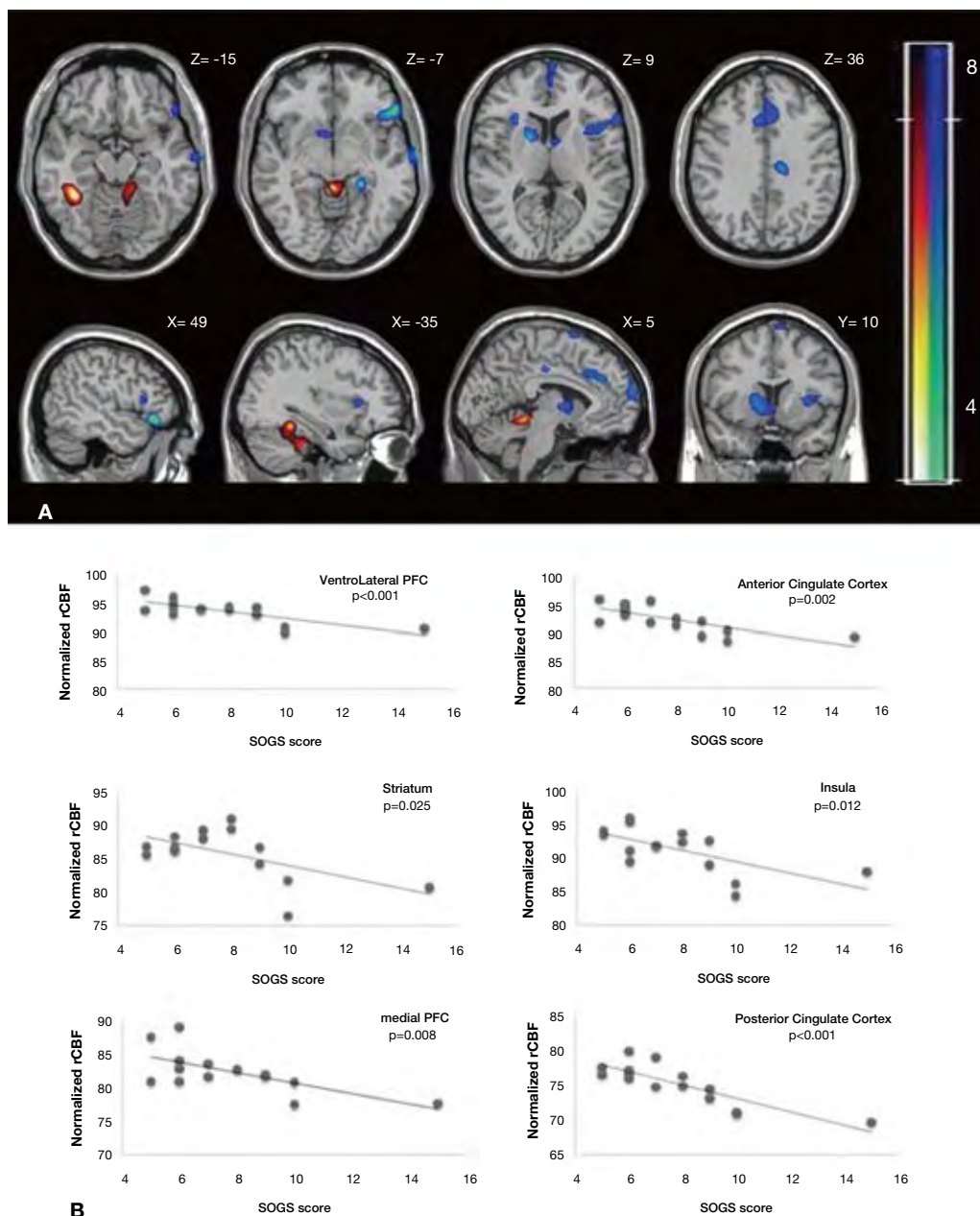


Figure 2 賭博行為のみられる PD 患者における賭博重症度 (SOGS スコアで評価) と相関した脳領域。正の相関は黄色、負の相関は青色で示す (A)。個々の SOGS スコアと rCBF との関連を示す線形トレンドライン付き散布図 (B)。各値は、各クラスターのピーク座標の中央に設定した半径 5 mm の関心体積 (VOI) から抽出した。各プロットについて有意性を示す p 値を示す。PFC = 前頭前皮質、rCBF = 局所脳血流量、SOGS = South Oaks Gambling Scale

独特の effective connectivity パターンを示した。主な所見として、賭博のある PD 患者では前帯状皮質 (BA 32) からの入力線条体で離断されており、両対照群 (病的賭博を伴わない PD 患者および健常被験者) では、このパスの相対加重は 0.75 を上回っていた (Figure 3B)。特に、健常被験者および病的賭博を伴わない PD 患者では、これらの 2 領域間に血流量の正相関が認められたのに対し、賭博のある PD 患者群ではこの相関が完全に失われていた (Figure 4)。

考察

今回の解析の第 1 段階では、報酬・リスク処理 (プロセシング)、意思決定、エラー検出・条件学習、欲求抑制、衝動制御に参与する複数の脳領域²⁷⁻³¹の安静時活動度と、SOGS スコアとの間に、負の相関が認められた。特に、右腹外側前頭前皮質で最高レベルの有意性を示すクラスターが観察された。右腹外側前頭前皮質は、行動反応抑制に特異的に参与する領域であり³¹⁻³⁸、その活動度は、

Table 2 個別 SOGS スコアと相関した脳領域の解剖学的位置, Brodmann 領域 (BA), MNI 座標 (x, y, z), ボクセル数によるクラスターの空間的拡がり (Ke), Tスコア

Correlations between brain perfusion and gambling severity					
Brain areas	Side	BA	Cluster size Ke (voxels)	MNI coordinates (x, y, z)	T value
Negative correlations					
Ventrolateral prefrontal cortex	R	47	277	52, 30, -10	13.32
Parahippocampal gyrus	R	30	59	24, -36, -10	6.78
Posterior cingulate cortex	R	23	88	12, -22, 38	5.67
Superior temporal gyrus	R	21	186	70, -10, -6	5.19
medial superior frontal gyrus	M	9/10	216	0, 68, 18	5.07
Striatum	L		209	-12, 8, 0	4.70
Anterior cingulate cortex	R	32	122	4, 38, 28	4.29
Insular cortex	R	48	100	34, 14, 2	4.24
Insular cortex	L	48	53	-33, 21, 7	4.19
Supplementary motor area	R	6	59	6, 10, 70	4.12
Positive correlations					
Fusiform gyrus	L	37	571	-38, -44, -18	8.04
Cerebellum	M		175	0, -40, -8	3.85

BA = Brodmann 領域, R = 右, L = 左, M = 中央

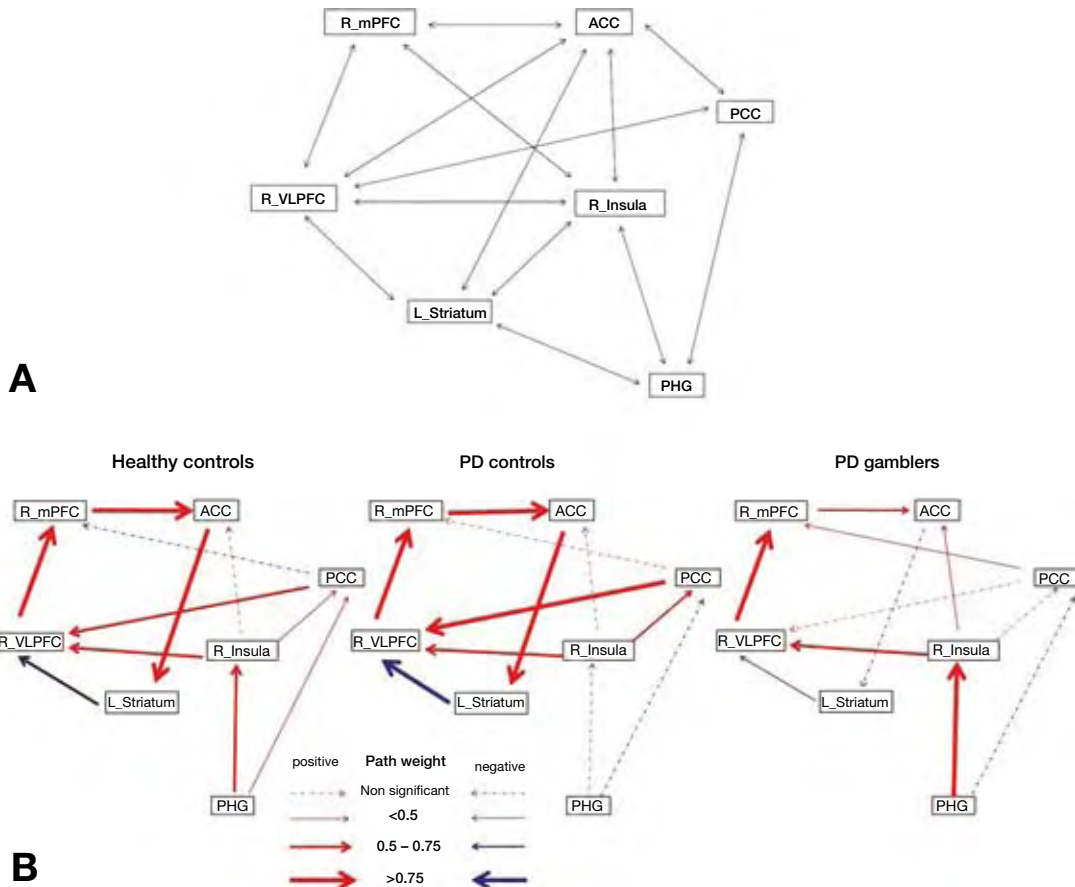


Figure 3 Functional connectivity 解析により 2 領域間の結合 (A における双方向矢印) を同定できる。構造方程式モデリングには特定方向に関する情報も組み入れている (B における単方向矢印)。実線は有意なパス, 破線は非有意なパスを示す ($p < 0.05$)。

衝動性³² および葛藤下意思決定時のリスクを伴う選択 (risk-taking choice)³⁹⁻⁴³ の尺度と逆相関することが報告さ

れている。腹外側前頭前皮質に損傷があると、報酬関連処理 (プロセッシング) に障害が生じ、具体的には、嫌悪

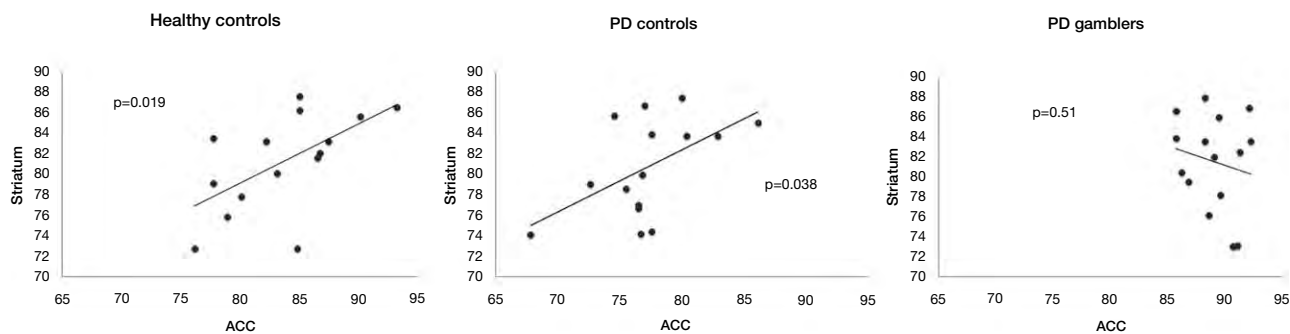


Figure 4 健常被験者、対照 PD 患者、賭博行為のみられる PD 患者における前帯状皮質 - 線条体間の血流量の相関を示す、線形トレンドライン付き散布図 ($p < 0.05$)

すべき結果やリスクテイキング行動に対する反応が鈍化する⁴³。さらに、嫌悪すべき結果に対する右腹外側前頭前皮質の反応性低下は、病的賭博および物質嗜癖 (substance addiction) のある被験者における高い衝動性と関連することが報告されている⁴⁴。全体として、こうした知見から、この脳領域は、衝動性リスクテイキング行動とネガティブフィードバックからの学習障害とを結び付ける神経基質として、重要な役割を果たすことが示唆される。

賭博の重症度と負の相関が認められた他の領域として、前帯状皮質と線条体があった。健常被験者では、ネガティブな結果が出た後、将来の選択を最適化するために行動修正が必要な場合 [特に、結果の予測可能性が低く、誤差 (error) 率が高い場合]、前帯状皮質が活性化される⁴⁵⁻⁴⁷。具体的には、嫌悪すべき結果をもたらすような行動がうまく抑制されている際には腹外側前頭前皮質と線条体が働いており、一方、前帯状皮質は、行動抑制の失敗によるエラー検出により活性化される⁴⁸⁻⁵⁰。すなわち、不適切行動を抑制して意思決定戦略を適応させていく能力は、不適切行動の発生を監視して反応選択時の葛藤を評価していく能力に依存することから^{46,47}、衝動性リスクテイキング行動の亢進には前帯状皮質の障害が中心的役割を果たすと考えられる。一方、線条体の活動度と賭博重症度との間には負の相関が認められ、病的賭博でない賭博者に関する過去の知見⁵¹が裏付けられた。中脳腹側被蓋野から線条体、前頭前皮質、帯状皮質へのドーパミン介在性シグナル伝達は、報酬予測誤差や将来の選択に関する結果予測の算定に関与することが知られている^{28,47,52,53}。賭博の重症度は、反応抑制障害に関連するだけでなく、誤った選択で生じたネガティブな結果に対する処理 (プロセッシング) の障害にも関連すると考えられる。この知見から、病的賭博を伴う PD 患者のネガティブフィードバック学

習の障害について、その特異的な神経基質が明らかになる可能性がある。

構造方程式モデリング解析で得られた主な所見として、賭博行為のみられる PD 患者では、健常被験者および対照 PD 患者とは異なり、前帯状皮質から線条体への入力 が離断していた (Figure 3B および 4)。条件学習および逆転学習の障害^{54,55}ならびに反応抑制を要する状況下での衝動性行動⁵⁶⁻⁵⁸の基礎には、前頭前皮質 - 線条体間の連携離断が存在することは既報の通りであり、意思決定時の衝動制御には前帯状皮質統合がきわめて重要な役割を果たすことが示唆される。実際、前帯状皮質は自己監視に活発に関与するとともに、線条体を介して行動出力への経路に影響を及ぼす⁵⁹。サルとヒトの両者は、ギャンブリング課題遂行中に同じ win-stay-lose-shift ヒューリスティックを採用している⁶⁰。将来の結果を最適化するための強化学習プロセスにおいて、報酬の獲得は「stay」の選択を強化するのに対し、ネガティブな結果は「shift」の選択を促進すると考えられる。逆転学習の際、被験者がネガティブフィードバックシグナルの漸増的な蓄積を経験すると、前帯状皮質の活動度はある閾値まで徐々に上昇し、その閾値を超えた場合、線条体 - 腹外側前頭前皮質軸に作用して行動適応が起こるとともに、過去に報酬を得ていた反応が抑制される^{37,45,59,61,62}。線条体と腹外側前頭前皮質は、前帯状皮質に収束する密接な相互接続ネットワークにおいて内側前頭極皮質とも結合し、解剖学的・機能的ループを形成している。このループは、報酬で誘発される状況の変化に伴う、このような行動転換の監視に不可欠である^{62,63}。賭博行為のみられる PD 患者では、前帯状皮質と線条体の連携離断によりこのループが破壊されており、シード VOI 結合解析で認められた前帯状皮質および腹外側前頭前皮質活動度の相関の欠如でも、このことが裏付けられている。このような連携離断

が基礎となり、賭博行為のあるPD患者は特異的に、報酬が得られない状況が繰り返しても行動を修正できない可能性がある。強迫的な薬剤希求状態に関して既に報告されているように⁵⁹、この連携離断により、自滅的なリスクテイキング行動を執拗に繰り返す傾向が説明できる可能性がある。特筆すべきことに、中脳辺縁系のドーパミン作動性伝達に異常のある被験者では、衝動性および依存性行動の素因を生み出す神経基質の基礎として、線条体と腹外側前頭前皮質による前帯状皮質利用性 (recruitment) の低下が既に指摘されている^{61,64,65}。

我々は以前の研究⁶で、賭博行為のみられるPD患者では、対応する対照群と比較して、依存性プロセスに関与する「辺縁系」領域における安静時脳血流量が相対的に高いことを確認している。一方、今回の群内解析では、賭博重症度の個体差は、むしろ、トップダウンの「認知」監視と不適切行動の抑制に関与する脳領域の機能障害と関連していた。

今回の試験には、考慮すべき問題がいくつかある。本試験では、実際のところ、安静時の脳血流 SPECT を用いたため、賭博の重症度の神経学的根拠はギャンブリング課題ではなく相関解析から得られたものである。したがって、特別にデザインされた脳賦活試験で我々の仮説を確認する必要があると考えられる。また、最近の文献^{66,67}とは矛盾しないものの、賭博行為のみられるPD患者群には男性が多く、画像データに対する性別の影響を最小化するため、PD対照群および非PD対照群で男女比を慎重に一致させたことも、潜在的な制限となると考えられる。

結 論

賭博重症度の上昇は、リスクの推定および不適切な報酬希求行動の抑制に関与する脳領域の進行性障害と関連していた。結合解析により、前帯状皮質および線条体間の特異的な連携離断が同定された。賭博行為のみられるPD患者では、ネガティブな結果の処理や報酬希求行動からの離脱に進行性の障害がみられるが、これには前帯状皮質および線条体間の連携離断が関連すると推察できる。こうした患者では、それまでのドーパミンによるポジティブ反応の強化により、結果として背側線条体の習慣学習回路内に可塑性の変化が生じ⁵⁹、これによって報酬希求行動が異常な主観的な顕現性 (salience) を獲得していると考えられる。

謝 辞

Dr. Cilia は、CAMH (Toronto) での Research Fellowship への支援に関し、「Fondazione Grigioni per il Morbo di Parkinson」に感謝する。また、データのSPM解析に対するきわめて有用な助言に関し、Benedicte Ballanger に感謝する。

REFERENCES

1. Antonini A, Cilia R. Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease: incidence, neurobiological basis, management and prevention. *Drug Saf* 2009;32:475-488.
2. Voon V, Fernagut PO, Wickens J, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol* 2009;8:1140-1149.
3. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003;41:1431-1441.
4. Frank MJ, Seeberger LC, O'reilly RC. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 2004;306:1940-1943.
5. Bódi N, Kéri S, Nagy H, et al. Reward-learning and the novelty-seeking personality: a between- and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. *Brain* 2009;132 (Part 9):2385-2395.
6. Cilia R, Siri C, Marotta G, et al. Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2008;65:1604-1611.
7. Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M, et al. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11C] raclopride PET study. *Brain* 2009;132 (Part 5):1376-1385.
8. Lee DS, Kang H, Kim H, et al. Metabolic connectivity by interregional correlation analysis using statistical parametric mapping (SPM) and FDG brain PET; methodological development and patterns of metabolic connectivity in adults. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1681-1691.
9. McIntosh AR, Gonzalez-Lima F. Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Hum Brain Mapp* 1994;2:2-22.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV-TR, Fourth ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
11. Lesieur HR, Blume SB. The South Oaks Gambling Screen (SOGS): a new instrument for the identification of pathological gamblers. *Am J Psychiatry* 1987;144:1184-1188.
12. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, et al. Factors associated with dopaminergic medication-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64:212-216.
13. Holtgraves T. Evaluating the problem gambling severity index. *J Gambl Stud* 2009;25:105-120.
14. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956-963.
15. Walovitch RC, Cheesman EH, Maheu LJ, Hall KM. Studies of the retention mechanism of the brain perfusion imaging agent ^{99m}Tc-bicisate (^{99m}Tc-ECD). *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14 (Suppl 1):S4-S11.
16. Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum Brain Mapp* 1994;2:56-78.
17. Hirao K, Ohnishi T, Matsuda H, et al. Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun* 2006;27:151-156.
18. Pagani M, Salmaso D, Rodriguez G, Nardo D, Nobili F. Principal component analysis in mild and moderate Alzheimer's disease—a novel approach to clinical diagnosis. *Psychiatry Res* 2009;173:8-14.
19. Hu L, Bentler P. Cutoff criteria for fit indices in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. *Struct Equ Modeling* 1999;6:1-55.

20. Jöreskog KG, Sörbom D. LISREL-VI user's guide, Third ed. Mooresville, IN: Scientific Software; 1984.
21. Akaike H. Factor analysis and AIC. *Psychometrika* 1987;52:317-332.
22. Byrne B. Structural equation modeling with AMOS: basic concepts, applications, and programming (multivariate applications series), Lawrence Erlbaum Associates, Inc., Publishers, 10 Industrial Avenue, Mahwah, New Jersey; Second ed. Kindle Edition; 2001.
23. Schumacker RE, Lomax RG. A Beginner's guide to structural equation modeling, second ed. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.; 2004.
24. Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR, et al. Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *Neuroimage* 2004;22:409-418.
25. Ottowitz WE, Derro D, Dougherty DD, Lindquist MA, Fischman AJ, Hall JE. FDG-PET analysis of amygdalar-cortical network covariance during pre- versus post-menopausal estrogen levels: potential relevance to resting state networks, mood, and cognition. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29:467-474.
26. Nyberg L, McIntosh AR, Cabeza R, et al. Network analysis of positron emission tomography regional cerebral blood flow data: ensemble inhibition during episodic memory retrieval. *J Neurosci* 1996;16:3753-3759.
27. Vorhold V. The neuronal substrate of risky choice: an insight into the contributions of neuroimaging to the understanding of theories on decision making under risk. *Ann NY Acad Sci* 2008;1128:41-52.
28. Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002;36:241-263.
29. Platt ML, Huettel SA. Risky business: the neuroeconomics of decision making under uncertainty. *Nat Neurosci* 2008;11:398-403.
30. Lerner A, Bagic A, Hanakawa T, et al. Involvement of insula and cingulate cortices in control and suppression of natural urges. *Cereb Cortex* 2009;19:218-223.
31. Robbins TW. Shifting and stopping: fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007;362:917-932.
32. Horn NR, Dolan M, Elliott R, Deakin JF, Woodruff PW. Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia* 2003;41:1959-1966.
33. Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci* 2003;6:115-116.
34. Aron AR, Robbins TW, Poldrack R. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 2004;8:170-177.
35. Arnsten AF. Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. *J Clin Psychiatry* 2006;67 (Suppl. 8):7-12.
36. Garavan H, Hester R, Murphy K, Fassbender C, Kelly C. Individual differences in the functional anatomy of inhibitory control. *Brain Res* 2006;1105:130-142.
37. Windmann S, Kirsch P, Mier D, et al. On framing effects in decision making: linking lateral versus medial orbitofrontal cortex activation to choice outcome processing. *J Cogn Neurosci* 2006;18:1198-1211.
38. Picton TW, Struss DT, Alexander MP, Shallice T, Binns MA, Gillingham S. Effects of focal frontal lesions on response inhibition. *Cereb Cortex* 2007;17:826-838.
39. Rogers RD, Owen AM, Middleton HC, et al. Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *J Neurosci* 1999;19:9029-9038.
40. Matthews SC, Simmons AN, Lane SD, Paulus MP. Selective activation of the nucleus accumbens during risk-taking decision making. *Neuroreport* 2004;15:2123-2127.
41. McClure SM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD. Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science* 2004;306:503-507.
42. Vorhold V, Giessing C, Wiedemann PM, Schütz H, Gauggel S, Fink GR. The neural basis of risk ratings: evidence from a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Neuropsychologia* 2007;45:3242-3250.
43. Floden D, Alexander MP, Kubu CS, Katz D, Struss DT. Impulsivity and risk-taking behavior in focal frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 2008;46:213-223.
44. de Ruitter MB, Veltman DJ, Goudriaan AE, Oosterlaan J, Sjoerds Z, van den Brink W. Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:1027-1038.
45. Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science* 2004;306:443-447.
46. Tanabe J, Thompson L, Claus E, et al. Prefrontal cortex activity is reduced in gambling and nongambling substance users during decision-making. *Hum Brain Mapp* 2007;28:1276-1286.
47. Matsumoto M, Matsumoto K, Abe H, Tanaka K. Medial prefrontal cell activity signaling prediction errors of action values. *Nat Neurosci* 2007;10:647-656.
48. Matthews SC, Simmons AN, Arce E, Paulus MP. Dissociation of inhibition from error processing using a parametric inhibitory task during functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport* 2005;16:755-760.
49. Brown SM, Manuck SB, Flory JD, Hariri AR. Neural basis of individual differences in impulsivity: contributions of corticolimbic circuits for behavioral arousal and control. *Emotion* 2006;6:239-245.
50. Chevrier AD, Noseworthy MD, Schachar R. Dissociation of response inhibition and performance monitoring in the stop signal task using event-related fMRI. *Hum Brain Mapp* 2007;28:1347-1358.
51. Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Buchel C. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci* 2005;8:147-148.
52. Doya K. Modulators of decision making. *Nat Neurosci* 2008;11:410-416.
53. Rushworth MF, Behrens TE. Choice, uncertainty and value in prefrontal and cingulate cortex. *Nat Neurosci* 2008;11:389-397.
54. Parkinson JA, Willoughby PJ, Robbins TW, Everitt BJ. Disconnection of the anterior cingulate cortex and nucleus accumbens core impairs Pavlovian approach behavior: further evidence for limbic cortical ventral striatopallidal systems. *Behav Neurosci* 2000;114:42-63.
55. Block AE, Dhanji H, Thompson-Tardif SF, Floresco SB. Thalamic-prefrontal cortical-ventral striatal circuitry mediates dissociable components of strategy set shifting. *Cereb Cortex* 2007;17:1625-1636.
56. Potts GF, George MR, Martin LE, Barratt ES. Reduced punishment sensitivity in neural systems of behavior monitoring in impulsive individuals. *Neurosci Lett* 2006;397:130-134.
57. Leibenluft E, Rich BA, Vinton DT, et al. Neural circuitry engaged during unsuccessful motor inhibition in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:52-60.
58. Mobbs D, Eckert MA, Mills D, et al. Frontostriatal dysfunction during response inhibition in Williams syndrome. *Biol Psychiatry* 2007;62:256-261.
59. Sinha R. Inhibitory control and emotional stress regulation: neuroimaging evidence for frontal-limbic dysfunction in psycho-stimulant addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:581-597.
60. Hayden BY, Platt ML. Gambling for Gatorade: risk-sensitive decision making for fluid rewards in humans. *Anim Cogn* 2009;12:201-207.
61. Jocham G, Klein TA, Neumann J, von Cramon DY, Reuter M, Ullsperger M. Dopamine DRD2 polymorphism alters reversal learning and associated neural activity. *J Neurosci* 2009;29:3695-3704.
62. Pochon JB, Levy R, Fossati P, et al. The neural system that bridges reward and cognition in humans: an fMRI study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:5669-5674.
63. van Leijenhorst L, Crone EA, Bunge SA. Neural correlates of developmental differences in risk estimation and feedback processing. *Neuropsychologia* 2006;44:2158-2170.
64. Klein TA, Neumann J, Reuter M, Hennig J, von Cramon DY, Ullsperger M. Genetically determined differences in learning from errors. *Science* 2007;318:1642-1645.
65. Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, et al. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics* 1996;6:223-234.
66. Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord* 2007;22:1757-1763.
67. Weintraub D. Impulse control disorders in Parkinson's disease: prevalence and possible risk factors. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15 (Suppl 3):S110-S113.

無動 - 筋強剛型および振戦優位型パーキンソン病患者では FP-CIT SPECT 所見が異なる

Akinetic-Rigid and Tremor-Dominant Parkinson's Disease Patients Show Different Patterns of FP-CIT Single Photon Emission Computed Tomography

*Carsten Eggers, MD, Deniz Kahraman, MD, Gereon R. Fink, MD, Matthias Schmidt, MD, and Lars Timmermann, MD

*Department of Neurology, University of Cologne, Cologne, Germany

目的: パーキンソン病の各サブタイプにより, 神経病理学的所見の違いを反映して, Iodine-123 fluoropropyl-carbomethoxy-3 β -(FP-CIT) SPECT におけるドパミントランスポーターの結合パターンが異なるか否かを検討した。

方法: 過去 3 年間に FP-CIT SPECT を受けた一連の患者のデータベース (190 例) を解析し, 孤発性パーキンソン病と診断された患者 122 例 (女性 50 例, 男性 72 例, 平均年齢 62 \pm 11.1 歳) を特定した。患者背景と FP-CIT SPECT 結果を解析し, 振戦優位型, 無動-筋強剛型, 混合型 (equivalent type) サブタイプ間で比較した。

結果: 全パーキンソン病患者を対象とした解析では, 振戦優位型および無動 - 筋強剛型サブタイプ間で FP-CIT

取り込みに有意差が認められた。患者の年齢, 罹病期間, 疾患重症度 (Hoehn & Yahr 分類, Unified Parkinson's Disease Rating Scale スコア), レボドパ (L-ドパ) 換算用量をマッチさせた場合, これらの所見は両群間 (各 23 例) で均衡し, 有意差は認められなかった ($p > 0.05$)。しかし, FP-CIT SPECT 画像の視覚的解析による線条体形状とパーキンソン病臨床サブタイプとの間には, 明確かつ有意な関連が認められた。

結論: これらの結果から, 無動 - 筋強剛型パーキンソン病患者では背側被殻に向かうドパミン作動性投射が, また, 振戦優位型パーキンソン病患者では外側被殻および尾状核に向かうドパミン作動性投射が減少しているという *in vivo* の神経病理学的モデルが裏付けられた。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 3, 2011, pp. 416–423

Key Word Iodine-123 fluoropropyl-carbomethoxy-3 β -SPECT, パーキンソン病, 視覚的解析, パーキンソン病サブタイプ

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は, ドパミン作動性黒質線条体投射の喪失により生じる動作緩慢, 筋強剛, 振戦, 姿勢反射障害を特徴とする運動障害を伴う進行性の神経変性疾患である。この神経病理学的変化は複雑な大脳基底核ネットワークに影響を及ぼす^{1,2}。

PD サブタイプにより臨床経過が異なることについては, 明確な臨床的証拠が得られている^{3,4}。振戦優位型 PD 患者は疾患の進行がより緩徐で, 認知機能障害も比較的軽度である^{3,5}。Rajput ら³ は, 臨床病理学的研究においてこのような臨床的証拠を確認している。彼らの報告によると, 振戦優位型 PD 患者のほうが無動 - 筋強剛型 PD 患者よりも転帰が良好であり, 臨床サブタイプに一致して脳の生化学的異常に違いが認められる。

Jellinger⁶ は, 神経病理学的所見に基づき, 各 PD サブタイプごとに異なる, 線条体構造への黒質ドパミン作動性ニューロン投射のモデルを描いた。すなわち, 無動 - 筋強剛型では, 背側被殻に投射する黒質緻密部の腹外側部の細胞がより高度に脱落している。一方, 振戦優位型の場合, ニューロンの脱落は, 黒質緻密部の外側部 (尾状核および前部被殻に投射) および赤核後部 (背外側線条体および腹内側視床に投射) よりも, 内側部でより高度である。Spiegel ら⁷ は, このモデルと一致して, 振戦優位型 PD 患者では, 臨床的患側の反対側の被殻および尾状核における Iodine-123 fluoropropyl-carbomethoxy-3 β -(FP-CIT) 取り込みが³, 無動 - 筋強剛型 PD 患者よりも有意に高いことを示した。この研究では, 対象患者の病期

が非常に早期であり、障害も軽度に過ぎなかった〔平均 Hoehn and Yahr (HY) 分類: 1, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能): 12 ポイント〕。これに対し、他の画像研究〔FP-CIT SPECT, 3,4-dihydroxy-6-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanine-PET (¹⁸F-FDOPA-PET), {¹¹C}d-threo-methylphenidate PET (¹¹C-dMP-PET)]⁸⁻¹⁰ では、PD サブタイプごとの明確な差異は認められていない。このように、画像検査結果については議論の余地があり、現時点において、線条体のドパミン取り込みと PD サブタイプとの間に明確な関連性は確立されていない。

[¹²³I] FP-CIT SPECT (DaTSCAN, Amersham Health, UK) 画像、ドパミントランスポーター、ドパミントランスポーター喪失の所見は、PD 患者の剖検時に認められる黒質線条体障害と対応することが報告されている^{11,12}。したがって、FP-CIT SPECT は、PD 患者の神経変性を実証する方法として適切である。

我々は、振戦優位型 PD 患者と無動 - 筋強剛型 PD 患者における既知の臨床転帰の違いを踏まえ、過去 3 年間に当施設で実施した一連のすべての FP-CIT SPECT を対象とした後向きデータ解析を実施し、PD サブタイプと FP-CIT SPECT の視覚的所見が Jellinger モデルに一致した関連性を示すか否かを検討した。上記の知見と我々の臨床経験に基づき、無動 - 筋強剛型 PD サブタイプでは、脳後部におけるドパミン取り込みの低下が振戦優位型 PD サブタイプよりも著明であるという仮説を立てた。もしこの仮説が正しければ、無動 - 筋強剛型サブタイプの FP-CIT SPECT では「卵形 (egg-shaped) 像」が認められるであろう。同様に、振戦優位型 PD 患者では、被殻における FP-CIT 取り込みの低下により、被殻の狭小化と「鷲の翼 (eagle-wing) 像」が認められると考えられる。

材料および方法

方法

被験者

2007 年 1 月 1 日～2009 年 12 月 31 日に当施設で FP-CIT SPECT を受けたすべての患者 (190 例) のデータベースを解析した。孤発性 PD 患者 122 例 (女性 50 例, 男性 72 例, 平均年齢 62 ± 11.1 歳) が特定された。患者はいずれも、FP-CIT SPECT のため当施設を紹介される以前に、運動障害専門医による診察を受けていた。孤発性 PD の診断は、

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank の基準によった¹³。平均 HY 分類は 2.1 ± 0.6 (標準偏差) であった¹⁴。疾患重症度の評価には UPDRS Part III (運動機能)¹⁵ を使用した (平均 UPDRS スコア 30.3 ± 15.7)。UPDRS の評価は「off」期 (薬剤を 12 時間投与していない状態) に行った。振戦優位型または無動 - 筋強剛型の臨床サブタイプ判定においては、第 1 段階として、経験のある運動障害専門医 2 名が臨床的に判断した。第 2 段階では、Lewis ら¹⁶ と同様の方法により、各患者の「振戦スコア」と「非振戦スコア」を算出した。すなわち、振戦スコアは、UPDRS 項目 20 (安静時振戦) および 21 (手の動作時振戦または姿勢時振戦) の合計ポイントを 7 [評価した下位項目数 (別々に評価している場合の各身体領域の数)] で割って算出した。非振戦スコアは、UPDRS 項目 18 (言語), 19 (顔の表情), 22 (筋強剛), 27 (椅子からの立ち上がり), 28 (姿勢), 29 (歩行), 30 (姿勢の安定性), 31 (身体寡動および運動減少) の合計ポイントを 12 [評価した下位項目数 (別々に評価している場合の各身体領域の数)] で割って算出した。振戦スコアが非振戦スコアの 2 倍以上であれば、振戦優位型に分類した。逆の場合も同様に、非振戦スコアが振戦スコアの 2 倍以上であれば、無動 - 筋強剛型に分類した。それ以外の場合、すなわち、振戦スコアと非振戦スコアの差が 2 倍未満の患者は、混合型に分類した。罹病期間は発症時期に基づいて決定した。さらに、各患者について振戦優位型、無動 - 筋強剛型、混合型 (equivalent type) に分類した。ドパミントランスポーターに関するセレギリン代謝物と FP-CIT の相互作用を避けるため¹⁷、セレギリンによる治療は FP-CIT 投与の少なくとも 18 時間前に中止した。それ以外の抗パーキンソン病治療薬は SPECT 検査中も継続した。臨床情報の詳細については Table 1 も参照されたい。本研究では後向き解析を採用したため、施設内倫理委員会による承認はドイツ連邦法および本大学規則 (local university regulations) に照らして必須ではなかった。しかし、施設内倫理委員会は、要請に応じた検討の結果、本研究手法を公式に承認している。

全患者の中から 2 つのサブグループを設定した。サブグループ 1 は、振戦優位型 (23 例) および無動 - 筋強剛型 (68 例) のすべての患者を含んだ。サブグループ 2 は、年齢、罹病期間、疾患重症度 (HY 分類および UPDRS スコア)、レボドパ (L-ドパ) 換算用量をマッチさせた、振戦優位型 (23 例) および無動 - 筋強剛型 (23 例) PD 患者のペアで構成した。条件をマッチさせたサブグルー

Table 1 患者背景

	Subgroup 1			Subgroup 2	
	All patients	Tremor-dominant	Akinetic-rigid	Tremor-dominant	Akinetic-rigid
N	122	23	68	23	23
Mean age	62 ± 11.1	60.83 ± 11.7	62 ± 10.6	60.83 ± 11.7	61 ± 10.5
Male/female	72/50	15/8	38/30	15/8	16/7
Mean Hoehn & Yahr	2.1 ± 0.6	1.7 ± 0.6	2.2 ± 0.6	1.7 ± 0.6	2.0 ± 0.6
Mean UPDRS Part III	30.3 ± 15.7	25.1 ± 13.0	30.7 ± 16.2	25.1 ± 13.0	25.4 ± 12.3
Disease duration	5.5 ± 4.41	4.52 ± 3.5	6.05 ± 4.6	4.52 ± 3.5	4.0 ± 2.5
L-Dopa-equivalent dose	538 ± 375	439 ± 343	602 ± 401	439 ± 343	372 ± 356
Tremor-dominant/akinetic-rigid/equivalent	23/68/31	-	-	-	-

サブグループ1：条件をマッチさせていない振戦優位型および無動 - 筋強剛型 PD 患者。サブグループ2：条件をマッチさせた振戦優位型および無動 - 筋強剛型患者のペア。

プ2は、各項目について5組ずつ作成した。このサブグループは、最も一致度が高い患者ペアを選択してプールしたものである。

データ収集および解析

データ処理

甲状腺への遊離放射性ヨードの蓄積を防止するため、約 185 MBq ^{123}I FP-CIT : ^{123}I N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) nortropane (GE Healthcare) の静注の 30 分前に、甲状腺ブロック用のヨウ化カリウムを全患者に経口投与した。

SPECT 画像データは、静注後 3 時間の時点で^{18,19}、低エネルギーの高解像度平行孔コリメータを用いて 3 検出器回転カメラ (Picker Prism 3000) で収集した。マトリクスサイズ 128 × 128 で 360° 方向にわたり 120 枚の投影像を収集した。患者の体動やアーチファクトの可能性を考慮し、未処理の投影像データに対して Odyssey-FX ワークステーション (Phillips Medical Systems) でサイングラムおよび正弦波表示 (sine display) による調整を行った。デジタル画像はローパスフィルター (カットオフ周波数：ナイキスト周波数の 0.4 倍、オーダー：8) を用いて再構成し、既報の通り¹⁸ 減弱補正を行った。

ドパミン作動性ニューロンの脱落状況の解析には、次の 2 つの定量法が利用可能である。すなわち、(1) 二次元の半定量的な関心領域 (ROI) を用いる方法と、(2) HERMES ワークステーション (Nuclear Diagnostics, Stockholm, Sweden) 上で正常画像テンプレート (BRASS ツール) に取り込みを関連付けていく三次元の方法である。いずれの方法も、観察者に依存せずに PD と本態性振戦を鑑別可能である^{18,20}。これらの (半) 定量的解析に加え、

(3) FP-CIT SPECT 画像の視覚的評価も可能である^{8,21}。この観察者に依存しない方法でも、PD と本態性振戦を鑑別できる。解析は臨床データを伏せた状態で実施した。

手動による ROI 法

手動での評価法として、線条体の画像カウントが最も高い、連続 5 枚のスライスを選択し、線条体 ^{123}I FP-CIT 結合解析用に 1 枚のスライスにまとめた (トータルの厚さは 10 mm)。非特異的結合に対する特異的結合の比は、標準化された二次元 ROI (解剖学的脳地図に由来) から求め、これらの ROI は、尾状核と被殻の垂領域も含め、線条体を覆うように両側で設定した。後頭皮質を覆う ROI を、非特異的結合を評価するための基準領域とした。必要に応じて各 ROI を手動で補正した。

両者の方法について、尾状核と被殻の特異的 FP-CIT トレーサ取り込みを次式により計算した。[(標的 ROI の平均カウント / 関心体積 (volume-of-interest; VOI) - 背景の平均カウント) / (背景の平均カウント)]

自動法 /BRASS Tool

自動の半定量的解析には HERMES BRASS を使用した。BRASS は、健常対照被験者から作成した基準テンプレートに対し、患者の画像データを自動で調整する機能をもつ。調整後には、線条体、尾状核、被殻、後頭皮質について、非特異的結合に対する特異的結合を定量するため、あらかじめ定義された三次元 VOI が設定される^{18,20}。この自動調整アルゴリズムには、解剖学的な変動を相殺するための VOI 補正も含まれる。

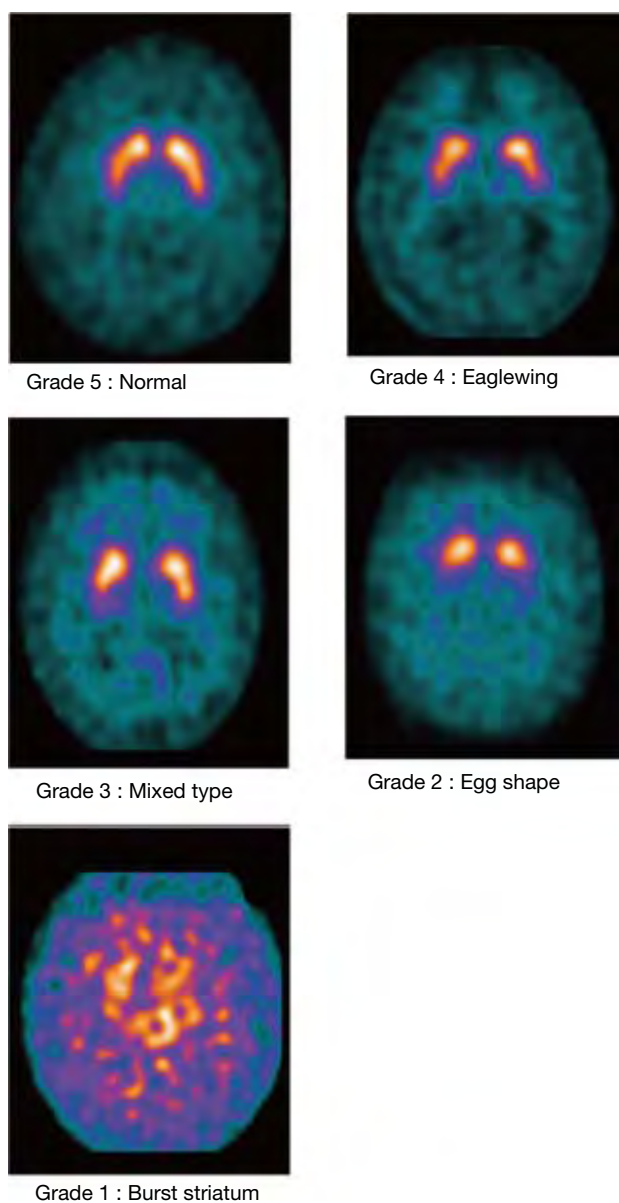


Figure 1 グレード 5 (正常): 被殻および尾状核に強くかつ対称性の取り込みがみられる。グレード 4 [鷲の翼 (eagle-wing) 像]: 一側または両側被殻における不連続な低下を伴う、ほぼ対称性の取り込みがみられる。グレード 3 (混合型): 非対称性の取り込みであり、一側半球の被殻では正常ないしほぼ正常な取り込み、対側被殻では高度低下がみられる。グレード 2 [卵形 (egg-shaped) 像]: 両側被殻に有意な取り込み低下がみられ、尾状核では正常ないしほぼ正常な取り込みがみられる。グレード 1 [線条体バースト (burst striatum) 像]: 被殻と尾状核の両者でほとんど取り込みを欠いており、両側性の高度の取り込み低下がみられる。

視覚的評価

視覚的評価では、臨床データを伏せた状態にある 2 名の経験のある核医学専門医 (DK および MS) がハードコピー画像 (横断像) を検討し、SPECT 画像の線条体 FP-CIT 取り込みパターンを 5 つに分類した。両検査者には、

評価に先立ち、あらかじめ定義した 5 パターンの各代表例を示すアトラスを配布した。詳細は以下の通りである (Figure 1)。グレード 5 (正常) は、被殻および尾状核に両側対称性の取り込みを示す。グレード 4 [鷲の翼 (eagle-wing) 像] は、一側または両側被殻における不連続な低下を伴う、ほぼ正常な対称性取り込みを示す。グレード 3 (混合型) は、非対称性の取り込みを示し、一側半球の被殻では正常ないしほぼ正常な取り込みがみられるが、対側被殻では取り込みが低下している。グレード 2 [卵形 (egg-shaped) 像] は、両側被殻に有意な取り込み低下がみられ、尾状核では正常ないしほぼ正常な取り込みを示す。グレード 1 [線条体バースト (burst striatum) 像] は、被殻と尾状核の両者でほとんど取り込みを欠いており、両側性の高度の取り込み低下を示す。

統計解析

年齢、UPDRS スコア、HY 分類、罹病期間、L-ドパ換算用量、ならびに同側および対側の被殻と尾状核の半定量的解析および BRASS 解析結果について、平均値と標準偏差 (SD) を算出した。振戦優位型 PD および無動 - 筋強剛型 PD サブタイプ間のドパミン作動性ニューロン脱落状況の有意差を検出するため、PASW Statistics 18 (SPSS, Chicago, IL) の独立サンプルに関する Student *t* 検定を用い、同側と対側の被殻および尾状核の半定量的解析および BRASS 解析の結果を比較した。

視覚的解析に由来するデータはノンパラメトリックな性質を有するため、2 つの PD サブタイプ間および視覚的に評価したそれぞれの線条体 FP-CIT 取り込み間の平均値の比較には、ブートストラップ法²²を用いた。ブートストラップ法では、被験者 23 例の 1,000 のブートストラップサンプルを無動 - 筋強剛型 PD 患者から無作為に抽出し、帰無仮説下で、振戦優位型 PD 患者において視覚的に評価した平均線条体 FP-CIT 取り込み分布をトレースした。1,000 の抽出サンプルのそれぞれについて、無動 - 筋強剛型 PD 患者で線条体の卵形 (egg-shaped) 像が出現する平均頻度を算出した。検定統計量の棄却限界値として、反復 1,000 回の 5 パーセンタイルを使用した。例えば、振戦優位型 PD 患者における鷲の翼 (eagle-wing) 像の出現頻度がこの棄却限界値を上回る / 下回る場合には、差は 5% レベルで有意とみなした。

結 果

患者群の詳しい臨床データを2つのサブグループに分けて Table 1 にまとめている。視覚的画像解析では、患者12例が線条体バースト (burst striatum) 像, 85例が卵形 (egg-shaped) 像, 10例が混合型像, 15例が鷲の翼 (eagle-wing) 像を示した〔振戦優位型 PD 患者: 線条体バースト (burst striatum) 像 1例 / 卵形 (egg-shaped) 像 15例 / 混合型像 2例 / 鷲の翼 (eagle-wing) 像 5例, 無動 - 筋強剛型 PD 患者: それぞれ 9例 / 50例 / 13例 / 16例, 混合型 (equivalent type) 患者: それぞれ 2例 / 20例 / 15例 / 14例〕。振戦優位型サブタイプでは、半定量的解析〔特異的結合の比 (specific ratio; SR)〕および自動三次元解析 (BRASS) のいずれにおいても、最大障害側の同側および対側の尾状核・被殻で無動 - 筋強剛型サブタイプに比べて有意に高いドパミン取り込みが観察された ($p < 0.05$, Figure 2 参照)。これらのサンプルの年齢, 罹病期間, 疾患重症度 (HY 分類と UPDRS スコア), L-ドパ換算用量をマッチさせた場合 (23/23 例), ドパミン取り込みの有意差は観察されなくなった ($p > 0.05$)。ただし, 取り込み率は依然として振戦優位型サブタイプのほうが高かった。

視覚的解析では, 線条体の鷲の翼 (eagle-wing) 像と振戦優位型 PD 患者, ならびに卵形 (egg-shaped) 像と無動 - 筋強剛型 PD 患者との間に, 明らかな関連性が認められた (Figure 3 および 4 参照)。ブートストラップ法による統計解析では, 両群間の有意差が認められた ($p < 0.05$)。

考 察

FP-CIT SPECT を用いれば, PD 患者, 健常被験者, 本態性振戦患者を高い精度で鑑別できる。一方, 現在までのところ, FP-CIT 取り込みの違いによって PD サブタイプを振戦優位型または無動 - 筋強剛型に確実に区別できるか否かについては, 議論の余地がある⁷。本研究では, 年齢, 罹病期間, 疾患重症度, L-ドパ換算用量を一致させた無動 - 筋強剛型 PD 患者群と振戦優位型 PD 患者群を検討したところ, FP-CIT SPECT による標準化半定量的解析では, 有意差が認められなかった。これに対し, 視覚的解析では, 振戦優位型 PD 患者〔鷲の翼 (eagle-wing) 像〕と無動 - 筋強剛型 PD 患者〔卵形 (egg-shaped) 像〕において, 線条体取り込み形状パターンの有意な違いが認められた。このデータは, FP-CIT SPECT の視覚的検査

により, 各 PD サブタイプの異なる神経病理学的特徴を反映するパターン分類が可能であることを示唆している。

神経病理学的所見

PD の経過 (臨床サブタイプは考慮しない) における FP-CIT 取り込みの変化については, 「コンマからドットに」という表現がよく使われる。一般に, FP-CIT 取り込みの低下は, ドパミン作動性ニューロンの進行中の脱落を反映すると考えられている。これまでのところ, PD サブタイプが異なればドパミン作動性ニューロンの脱落パターンも異なるという所見は, 神経病理学的モデルでのみ報告されており^{6,23}, ヒトの生体でもこれが観察されるかどうかは不明とされてきた。

Jellinger⁶ は, 神経病理学的所見に基づき, 線条体構造への黒質ドパミン作動性ニューロンの投射が PD サブタイプにより異なるというモデルを構築した。無動 - 筋強剛型では, 背側被殻に投射する黒質緻密部の腹外側部の細胞脱落がより高度である。一方, 振戦優位型の場合, ニューロンの脱落は, 黒質緻密部の外側部 (尾状核および前部被殻に投射) および赤核後部 (背外側線条体および腹内側視床に投射) よりも, 内側部でより高度である。すなわち, 振戦優位型 PD 患者では, 尾状核および外側被殻に特有のドパミン消失が認められ, これが線条体の狭小化として現れて, FP-CIT SPECT では鷲の翼 (eagle-wing) 形のドパミン取り込みが生じると考えられる (Figure 4a 参照)。同様に, 無動 - 筋強剛型 PD 患者では, 背側被殻へのドパミン作動性投射路の変性により, FP-CIT SPECT では卵形 (egg-shaped) 像が生じるはずである (Figure 4b 参照)。

半定量的解析を上回る視覚的解析所見の利点

今回のデータから, ドパミン作動性ニューロンの変性パターンの違いは視覚的に描出することが可能であることが示唆される。これとは対照的に, 現在までのところ, FP-CIT 取り込み解析用の標準ソフトウェアアルゴリズムでは, この異なる FP-CIT 取り込みパターンを描出することができない。これは, ROI は尾状核と被殻を覆うように設定されるが, 被殻の内側部および / または外側部に局在する異なる被殻変性をサブ解析できる設定にはなっていないためである。特異的結合は, 尾状核または被殻のいずれかにおける特異的取り込みを反映し, 被殻内部におけるより軽微なドパミン供給路の喪失を考慮せずに,

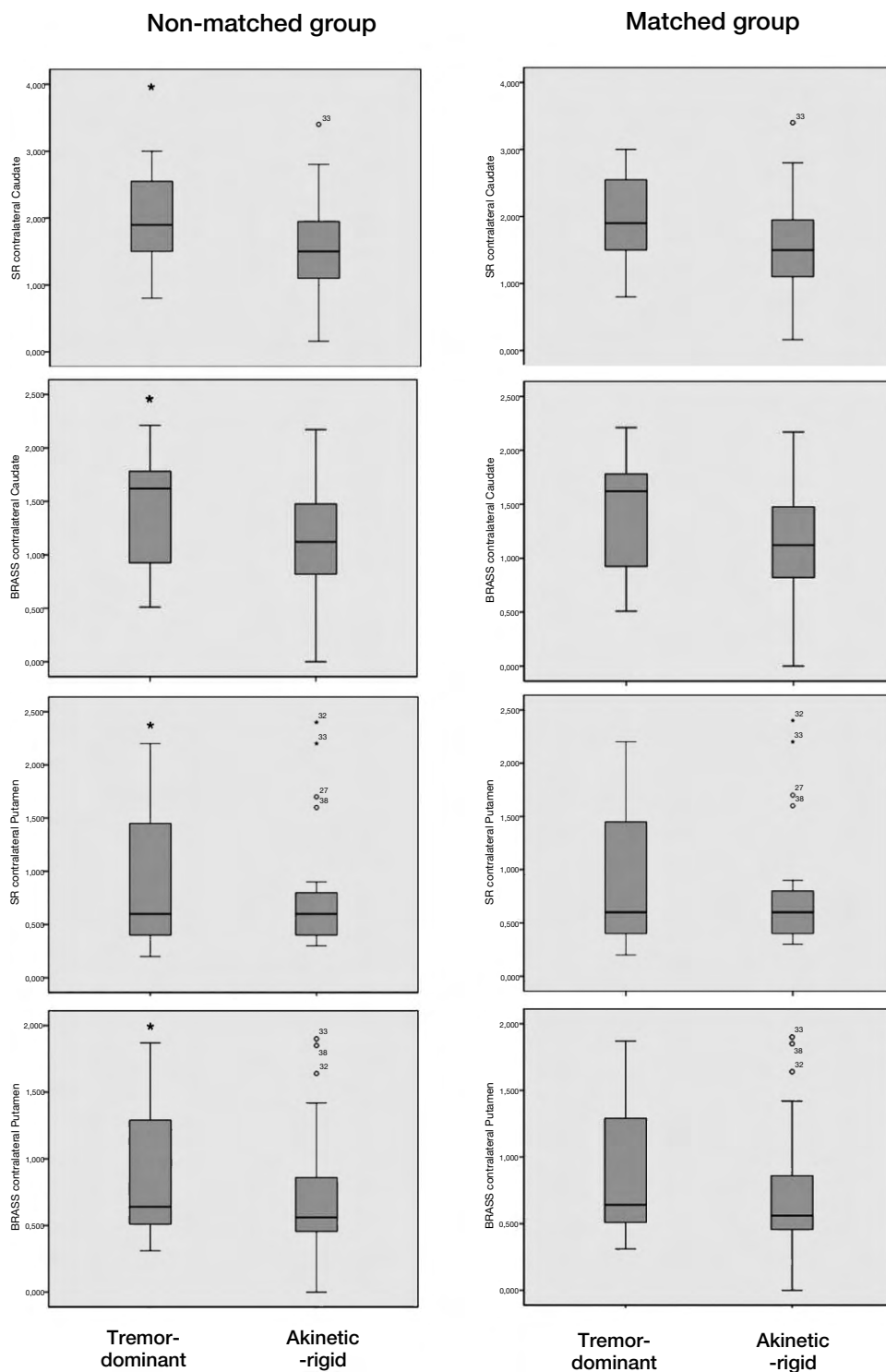


Figure 2 振戦優位型サブタイプと無動 - 筋強剛型サブタイプにおける手動関心領域解析 (SR) および自動三次元解析 (BRASS) による対側 (臨床的患側に対して) 線条体 FP-CIT 取り込みの平均値, 標準偏差, 外れ値。条件をマッチさせたサンプル (振戦優位型 23 例 / 無動 - 筋強剛型 23 例, 右) とマッチさせないサンプル (振戦優位型 23 例 / 無動 - 筋強剛型 68 例, 左) を検討。* サブタイプ間で有意差あり ($p < 0.05$)。患側と同側の線条体 FP-CIT 取り込みの結果は Supporting Information を参照されたい。[カラーの図は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能]。

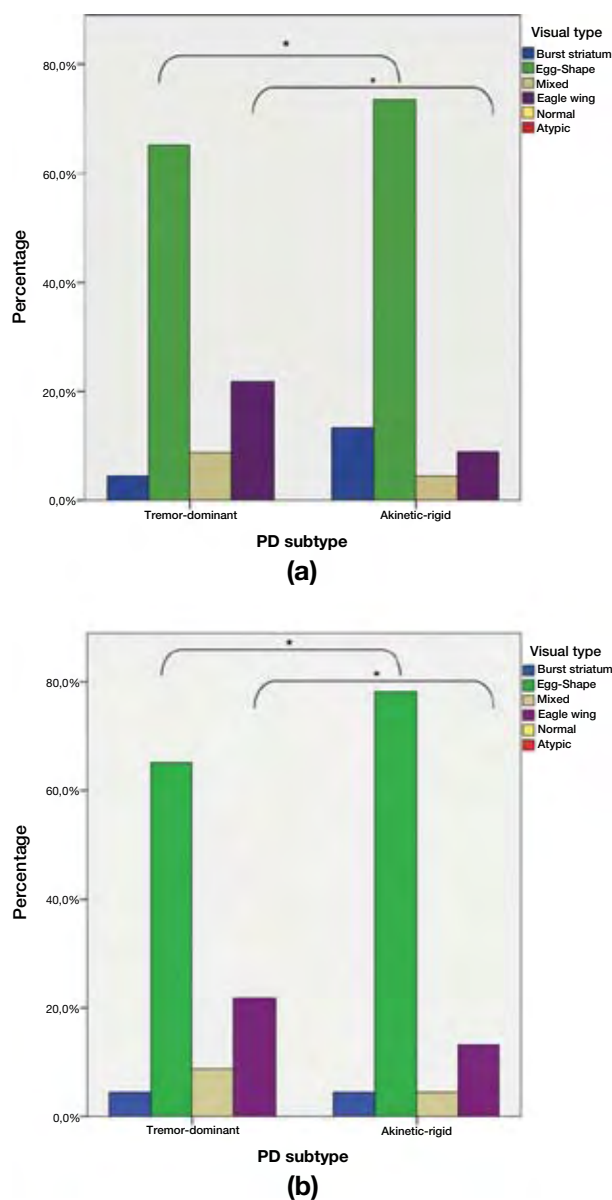


Figure 3 a: 振戦優位型サブタイプ (23 例) と無動-筋強剛型サブタイプ (68 例) (非条件をマッチさせたペア) における視覚的評価による線条体形状の割合。*サブタイプ間で有意差あり ($p < 0.05$)。b: 振戦優位型サブタイプと無動-筋強剛型サブタイプ (条件をマッチさせたペア) における視覚的評価による線条体形状の割合。*サブタイプ間で有意差あり ($p < 0.05$)。

主に後部-前部の変性機構を提示する。我々は、局所結合係数の差を求めるボクセル単位の解析手法も検討したが⁵、ボクセル・ベース・モルフォメトリー (VBM) は古典的な ROI 法に対して優越性がないため²⁴、その使用は断念した。

臨床的意義

一見すると、視覚的解析による PD サブタイプ分類に

は臨床的価値があまりないように思えるかもしれない。しかし、日常臨床において PD 診断基準は常に満足できるものとは限らず、例えば FP-CIT SPECT による追加的な診断情報は、経済的な見地からみても、その後の治療法を決定する際に有用であろう²⁵。本研究は、FP-CIT SPECT の視覚的解析により、PD の臨床サブタイプを高い信頼性で鑑別可能であることを示している。上述のように、サブタイプが異なれば疾患経過や予後も異なる (例えば、振戦優位型 PD 患者は認知症の発現頻度は低いものの、治療はより困難である)^{3,5}。今後の前向き試験で本結果が確認されれば、画像データの追加情報は、その後の戦略的な治療計画立案を改善し、各患者に今後の見通しをより正確に伝えるための一助となると考えられる。また、今回のデータがもつ別の重要な側面として、疾患修飾療法 (例えば神経保護療法) の評価を目的とした臨床試験では、PD サブタイプの適切な区別が可能となるであろう。

視覚的解析のバイアスとなる経験不足と主観的分類

本研究では、各患者の臨床診断を伏せた状態で、核医学専門医 2 名がそれぞれ単独で、各データセットから得られた横断像を検討した。自動解析ではないため、視覚的解析による分類では、過大評価や過小評価によるバイアスの発生が当然想定される。原則上、視覚的解析を制限する要因としては、分類不可能なデータセットや評価者の経験不足が挙げられる。評価者の数を増やしてその合意に基づく診断や系統的教育を行ったり、正常所見および症例の所見に関する公開 (オンライン) アトラスを使用したりすることで、診断時の不確定要素を軽減できるであろう。また、より客観的な形状解析を行うには、例えば Staff ら²¹が報告しているような形状分類の自動アルゴリズムが、視覚的診断の客観性を高める上で重要な手段となるであろう。

結 論

本研究の結果から、無動-筋強剛型および振戦優位型 PD 患者において、FP-CIT SPECT 画像の視覚的解析による線条体形状と PD の臨床サブタイプとの間には、明瞭かつ統計学的に有意な関連があることが示された。これらの結果は、無動-筋強剛型患者では背側被殻に向かう

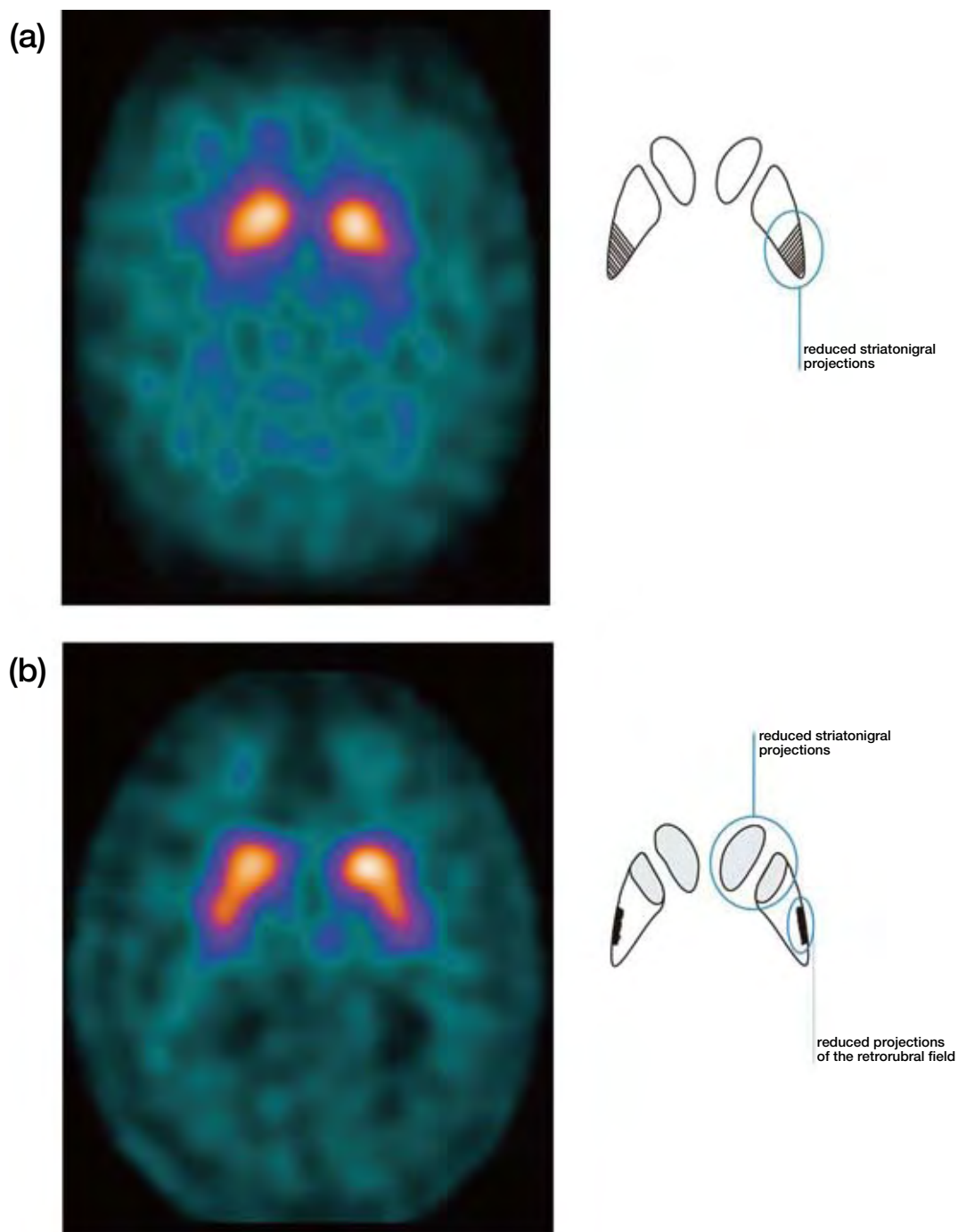


Figure 4 a, b: 線条体における鷲の翼 (eagle-wing) 像と卵形 (egg-shaped) 像の例。無動 - 筋強剛型 PD の 74 歳男性患者 (a) と振戦優位型 PD の 71 歳女性患者 (b)。各画像の隣に、Jellinger らによる神経病理学的モデルも併せて図示した。

ドパミン作動性投射が、振戦優位型患者では外側被殻および尾状核に向かうドパミン作動性投射がそれぞれ減少しているという *in vivo* の神経病理学的モデルと一致する。これらの後向き評価結果を確認するためには、本分類法の妥当性を評価する前向き試験が必須である。

謝 辞

統計解析における有益な支援に関し Esther Florin に感謝する。

REFERENCES

1. Young AB, Penney JB. Biochemical and functional organization of the basal ganglia. In: Parkinson's disease and movement disorders (4th ed.). Jankovic J and Tolosa E (eds.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins. 2002; pp 1-10.

2. Timmermann L, Gross J, Dirks M, et al. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain* 2003;126:199–212.
3. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, et al. Course in Parkinson disease subtypes: a 39-year clinicopathologic study. *Neurology* 2009;73:206–212.
4. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001;58:1611–1615.
5. Marras C, Rochon P, Lang AE. Predicting motor decline and disability in Parkinson disease: a systematic review. *Arch Neurol* 2002;59:1724–1728.
6. Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease—is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl* 1999;56:1–29.
7. Spiegel J, Hellwig D, Samnick S, et al. Striatal FP-CIT uptake differs in the subtypes of early Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2007;114:331–335.
8. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [¹²³I]-FP-CIT SPECT imaging: the [¹²³I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000;15:503–510.
9. Breit S, Reimold M, Reischl G, et al. [(11)C]d-threo-methylphenidate PET in patients with Parkinson's disease and essential tremor. *J Neural Transm* 2006;113:187–193.
10. Brooks DJ, Playford ED, Ibanez V, et al. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an 18F-dopa PET study. *Neurology* 1992;42:1554–1560.
11. Kaufman MJ, Madras BK. Severe depletion of cocaine recognition sites associated with the dopamine transporter in Parkinson's-diseased striatum. *Synapse* 1991;9:43–49.
12. Niznik HB, Fogel EF, Fassos FF, Seeman P. The dopamine transporter is absent in parkinsonian putamen and reduced in the caudate nucleus. *J Neurochem* 1991;56:192–198.
13. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–184.
14. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427–442.
15. Fahn S, Elton RL, motUDC, editors. The Unified Parkinson's disease Rating Scale. Florham Park (NJ): McMillan Healthcare Information, 1987; Vol. 2.
16. Lewis SJ, Foltynie T, Blackwell AD, et al. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:343–348.
17. Laruelle M, Baldwin RM, Malison RT, et al. SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters with [¹²³I]beta-CIT: pharmacological characterization of brain uptake in nonhuman primates. *Synapse* 1993;13:295–309.
18. Koch W, Radau PE, Hamann C, Tatsch K. Clinical testing of an optimized software solution for an automated, observer-independent evaluation of dopamine transporter SPECT studies. *J Nucl Med* 2005;46:1109–1118.
19. Tatsch K, Asenbaum S, Bartenstein P, et al. European Association of Nuclear Medicine procedure guidelines for brain neurotransmission SPET using (123)I-labelled dopamine D(2) transporter ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:BP30–BP35.
20. Morton RJ, Guy MJ, Clauss R, et al. Comparison of different methods of DatSCAN quantification. *Nucl Med Commun* 2005;26:1139–1146.
21. Staff RT, Ahearn TS, Wilson K, et al. Shape analysis of ¹²³I-N-omega-fluoropropyl-2-beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl) nortropane single-photon emission computed tomography images in the assessment of patients with parkinsonian syndromes. *Nucl Med Commun* 2009;30:194–201.
22. Efron B, Tibshirani RJ. An introduction to the bootstrap. London: Chapman & Hall; 1993.
23. Rajput AH, Sitte HH, Rajput A, et al. Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: clinical and brain biochemical correlation. *Neurology* 2008;70:1403–1410.
24. Kas A, Payoux P, Habert MO, et al. Validation of a standardized normalization template for statistical parametric mapping analysis of ¹²³I-FP-CIT images. *J Nucl Med* 2007;48:1459–1467.
25. Van Laere K, Everaert L, Annemans L, et al. The cost effectiveness of ¹²³I-FP-CIT SPECT imaging in patients with an uncertain clinical diagnosis of parkinsonism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1367–1376.

Abstract

早期パーキンソン病における低用量プラミペキソールの 1日2回投与：無作為化プラセボ対照試験

Twice-Daily, Low-Dose Pramipexole in Early Parkinson's Disease: A Randomized, Placebo-Controlled Trial

*The Parkinson Study Group PramiBID Investigators

*University of Rochester Medical Center, Rochester, New York, USA

本研究の目的は、ドパミン作動性薬剤の投与を受けていない早期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者 311 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、早期 PD における低用量プラミペキソール 1 日 2 回 (bid) 投与の安全性および有効性について、標準的な 1 日 3 回 (tid) 投与と比較することである。被験者をプラミペキソール 0.5 mg bid 群, 0.75 mg bid 群, 0.5 mg tid 群または対応するプラセボ群に無作為に割り付け、12 週間投与した。盲検性を維持するために、すべての被験者に 1 日 3 回の投与を行い、必要に応じてプラセボを投与した。主要評価項目は、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part I (精神機能, 行動および気分), Part II (日常生活

動作), Part III (運動機能) の合計スコアの試験参加時から 12 週間後時点までの変化とした。すべての実薬投与群で抗パーキンソン効果はほぼ同じであり、プラセボ群と比較してそれぞれ UPDRS スコア 4 ~ 5 ポイントの低下が認められた ($p < 0.0001$)。実薬投与群では、プラセボ群に比べ、傾眠、疲労、悪心、便秘、末梢性浮腫が多くみられたが、これらの発現率に投与量による差は認められなかった。今回の固定用量無作為化試験では、早期 PD 患者への 12 週間の投与において、プラミペキソール 1 日 2 回投与 (総 1 日投与量 1.0 ~ 1.5 mg) の有効性および忍容性は 0.5 mg 1 日 3 回投与と同等であった。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 1, 2011, pp. 37-44

Key Word 臨床試験, パーキンソン病, プラミペキソール

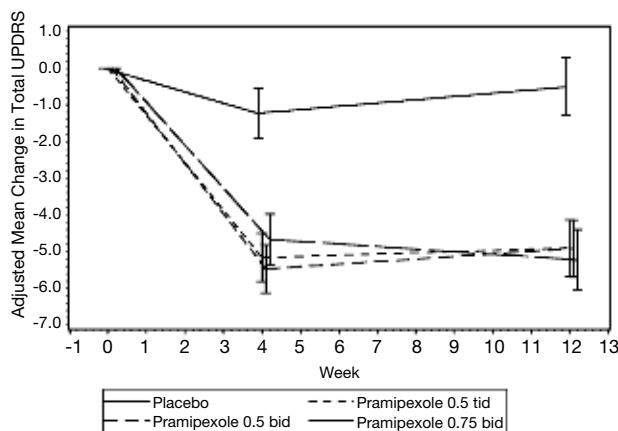


Figure 2 投与群別に示した UPDRS 合計スコアの経時的な補正後平均変化。エラーバーは平均値の 1 標準誤差を示す。

Abstract

パーキンソン病患者のニューロン新生に対する薬物療法の効果

The Effect of Drug Treatment on Neurogenesis in Parkinson's Disease

* **Sean S. O'Sullivan, PhD, MRCPI, Mary Johnson, David R. Williams, PhD, Tamas Revesz, FRCPATH, Janice L. Holton, FRCPATH, Andrew J. Lees, MD, and Elaine K. Perry, PhD

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

**Queen Square Brain Bank for Neurological Disorders and Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom

近年、アルツハイマー病やパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) といった神経変性疾患の病気の進行にニューロン新生の異常が寄与している可能性が指摘され、関心を集めている。本研究では、認知症のないPD患者において、一般に使用されるPD治療法が神経幹細胞活性に及ぼす効果を検討した。認知症のないPD患者32例の、脳室下帯および上衣層細胞を含む剖検脳組織を入手した。神経幹細胞活性は、RNA結合蛋白Musashi 1の免疫組織化学染色により評価した。その後、回帰分析を用い、神経幹細胞活性に独立して影響を及

ぼす臨床的因子を特定した。罹病期間と脳室下帯のMusashi 1染色性との間に、負の相関が認められた。その一方で、生涯のレボドパ (L-ドパ) 投与量とMusashi 1染色性との間には正の相関が認められた。我々の知見から、L-ドパの慢性使用は、PD患者の脳室下帯における神経幹細胞数に対し、有益な影響を及ぼすことが示唆される。この知見は、神経変性疾患患者の神経保護に関する今後の研究に役立つものと考えられる。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 1, 2011, pp. 45–50

Key Word パーキンソン病, ニューロン新生, 神経保護, 幹細胞

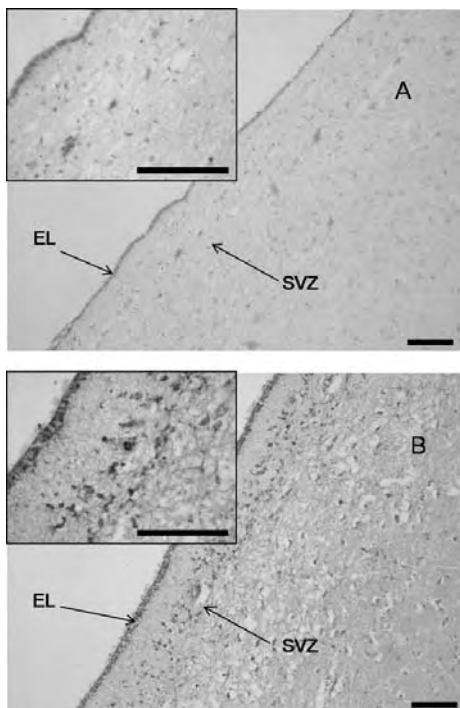


Figure 1 脳室下帯 (SVZ) および上衣層細胞 (EL) の Musashi 1 染色切片。(A) 累積生涯 L-ドパ投与量が低い患者, (B) 累積生涯 L-ドパ投与量が高い患者。(A) および (B) : 倍率 10 倍, 挿入図 = 倍率 40 倍, バー = 100 μ m

Table 1 患者の臨床および病理データ

	Total PD Group
Number	32
Gender, M:F	17:15
Age PD onset (yr)	64.0 \pm 11.2
PD duration (yr)	15.1 \pm 7.8
Age death (yr)	79.1 \pm 7.0
Duration of L-dopa treatment (yr)	11.6 \pm 8.2
Maximum L-dopa dose (mg/d)	825.9 \pm 475
Lifetime L-dopa (g)	2,806 \pm 3,279
No. PAM used in life	0.5 \pm 0.7
Duration of PAM use (yr)	3.0 \pm 7.3
No. any anticholinergic used in life	1.3 \pm 1.5
Duration of any anticholinergic use (yr)	6.1 \pm 8.8
No. DA used in life	1.3 \pm 1.1
Duration of DA use (yr), in 22 PD patients	4.0 \pm 5.3
Interval between stopping DA and death (years), in 22 PD patients	0.8 \pm 1.7
EL Musashi1 positivity (% area)	49.2 \pm 15.8
SVZ Musashi1 positivity (% area)	3.6 \pm 2.7
LB score	6.5 \pm 2.2
B+B Alzheimer pathology grade	1.1 \pm 0.9
Postmortem delay (hr)	37.1 \pm 22.8

値は平均値 \pm SD。

DA = ドパミンアゴニスト, LB = Lewy 小体, B+B = Braak and Braak, EL = 上衣細胞層, SVZ = 脳室下帯, PAM = 一次性の抗ムスカリン作用をもつ薬剤

Abstract

AAV2-neurturin 遺伝子治療 (CERE-120) の生物活性： パーキンソン病患者と非ヒト霊長類の脳における相違点

Bioactivity of AAV2-Neurturin Gene Therapy (CERE-120): Differences Between Parkinson's Disease and Nonhuman Primate Brains

*Raymond T. Bartus, PhD, Christopher D. Herzog, PhD, Yaping Chu, PhD, Alistair Wilson, BS, Lamar Brown, BS, Joao Siffert, MD, Eugene M. Johnson, Jr., PhD, C. Warren Olanow, MD, Elliott J. Mufson, PhD, and Jeffrey H. Kordower, PhD

*Ceregene Inc., San Diego, California, USA

背景：AAV2-neurturin (CERE-120) は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の変性した黒質線条体ニューロンの回復・保護を目的に、神経栄養因子 neurturin を線条体に送達するよう設計されている。一般的な仮説として、neurturin のような神経栄養因子は線条体での発現後、変性した神経終末から黒質緻密部の神経細胞体へと輸送されると考えられている。

方法：本研究では免疫組織化学を用い、PD 患者の脳における AAV2-neurturin の生物活性を、同様に処置した非ヒト霊長類と比較してこの概念を検証した。

結果：すべての PD 患者において、標的とした線条体に neurturin の免疫染色が認められた [被殻の約 15% (平均値, 体積比) で発現が認められた]。これと同様の neurturin 発現が若齢サル, 高齢サル, PD モデルのサルで認められた。しかし、黒質緻密部の神経細胞体においては、PD 患者で neurturin 発現の所見がほとんど認められなかった一方、サルでは全例で黒質の高度の neurturin 発現を示す十分な所見が観察された。PD 患

者の線条体では、neurturin の発現に伴い、わずかなチロシン水酸化酵素誘導が散発的に認められたが、黒質緻密部ではみられなかった。霊長類では、黒質線条体ニューロン全体にわたり、neurturin により強固なチロシン水酸化酵素誘導が生じていた。

考察：これらのデータから、遺伝子治療により PD 患者の脳深部で神経栄養因子の発現を高めることができること、また、小規模ではあるものの明確な変性ニューロンの機能強化が誘導可能であることを示すエビデンスが初めて得られた。また、これらのデータは、進行期 PD 患者の黒質線条体ニューロンの障害についても重要な知見を提供している。すなわち、軸索輸送の高度な障害により、神経細胞体に送達される neurturin が制限されることで、AAV2-neurturin の生物活性が低下していることが示唆される。これらを踏まえ、今後、神経栄養因子の投与による神経変性疾患の治療においては、最大限の効果を得るため、変性ニューロンの終末部および細胞体の両方を標的とする必要がある。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 1, 2011, pp. 27–36

Key Word 神経栄養因子, トランスレーショナル・リサーチ, 軸索輸送, 神経変性, 神経修復

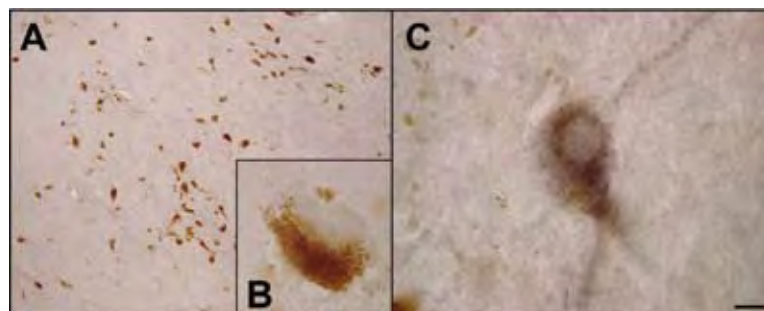


Figure 2 PD 患者の黒質緻密部におけるメラニン陽性ニューロンおよび neurturin 免疫染色所見の例。黒質においてメラニン陽性のドパミン作動性周核体クラスターは多数観察されたが³ (A: 低倍率, B: 高倍率), 黒質ニューロンにおける neurturin 染色所見はわずかしかみられなかった (C: 高倍率)。パネル A および B は、AAV2-neurturin の被殻内送達後、全般的に、黒質線条体ニューロンが neurturin を黒質周核体へ逆行性輸送できないことを示している。一方、パネル C は、neurturin の逆行性輸送が行われ、黒質に neurturin が認められたまれな例を示している。スケールバーはパネル A で 220 μ m, パネル B および C で 22 μ m。

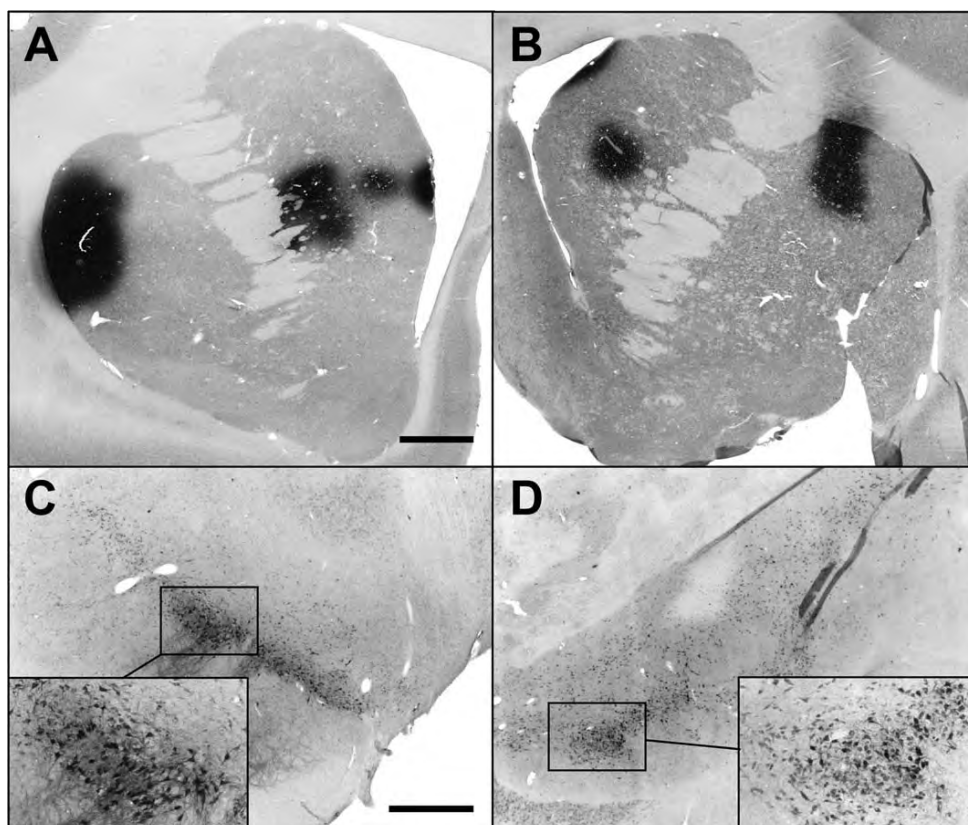


Figure 3 線条体に低用量の AAV2-neurturin (意図的に線条体体積の 5.6%および 1.8%のみに neurturin を発現させた) を投与した若齢サル の neurturin 染色所見 (それぞれパネル A および B)。各サルについて neurturin 発現が最大であった冠状断面を示す。線条体の neurturin 発現範囲はそれほど大きくないものの、AAV2-neurturin 投与のわずか 1 ヶ月後、黒質で neurturin が明確に認められた (パネル C および D)。パネル A および B のスケールバーは 2 mm。パネル C および D のスケールバーは低倍率写真で 1 mm、高倍率写真で 400 μ m。

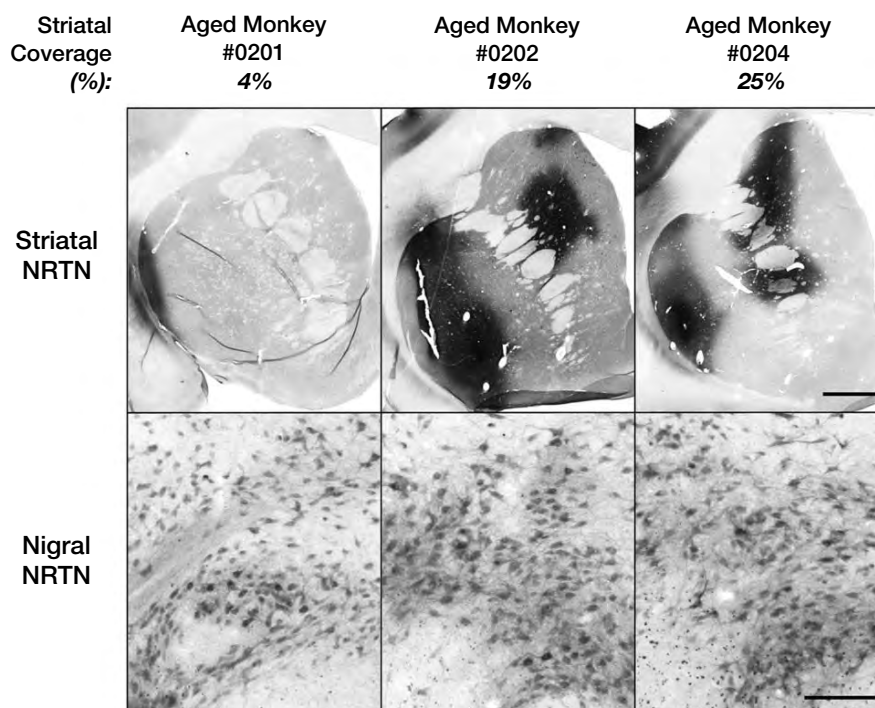


Figure 4 線条体に AAV2-neurturin (NRTN) を投与した高齢サル 3 匹の neurturin 所見。線条体の neurturin 発現体積がわずか 4%であった例を含め、線条体での neurturin 発現後 (上段パネル)、3 匹すべての黒質で neurturin 陽性細胞が豊富に認められた (下段パネル)。スケールバーは上段パネルで 2.0 mm、下段パネルで 0.2 mm。

Abstract

パーキンソン病の臨床サブタイプ

Clinical Subtypes of Parkinson's Disease

*Stephanie M. van Rooden, MSc, Fabrice Colas, PhD, Pablo Martínez-Martín, MD, Martine Visser, PhD, Dagmar Verbaan, PhD, Johan Marinus, PhD, Ray K. Chaudhuri, MD, Joost N. Kok, PhD, and Jacobus J. van Hilten, MD

*Department of Neurology, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は臨床的に不均一な疾患であり、複数のサブタイプが存在すると考えられる。各サブタイプは、その基礎にある別々の病因を反映すると考えられ、サブタイプの同定により、今後の遺伝学的研究および薬物療法研究が促進されるであろう。本研究の目的は、PD の様々な運動症状および非運動症状を対象にデータ主導型分析を行い、サブタイプを同定することである。欧州の2つのPD患者コホート計802例において、PDの運動症状および非運動症状のデータを収集した。オランダ人コホート (PROPARK) の患者344例の試験参加時データを用い、モデルに基づくクラスター解析を行った。この解析結果の再現性は、同一コホートの2回目の年次評価データにおいて検討し、また、独立したスペイン人コホート (ELEP) の患者357例で妥当性を検証した。これに続き、臨床的および人口統計学的変数を用いて各サブタイプの特徴を明らかにした。異なる2つの患者集団において、類似する4種類のPDサブタイプが同定された。これ

らのサブタイプは、非ドパミン系の障害による症状と運動合併症の重症度の差によって、主に特徴付けることができた。「サブタイプ1」では、すべての臨床領域で軽度の臨床症状がみられた。「サブタイプ2」は、重度の運動合併症を主な特徴とした。「サブタイプ3」は、非ドパミン系の障害による症状が主であり、顕著な運動合併症はなかった。「サブタイプ4」では、すべての臨床領域で重度の臨床症状がみられた。平均罹病期間はおおむねサブタイプ間で同様であったが〔3つのクラスター (サブタイプ) 間で有意差なし〕、人口統計学的および臨床的変数との関連ではサブタイプ間で有意差が認められた。ある程度のPD罹病期間が認められる患者において、PDサブタイプは主に、非ドパミン系の障害による症状および運動合併症の重症度によって特徴付けることができる。これらのPDサブタイプは、発症機序、治療、加齢および性別の間の複雑な相互作用を反映すると考えられる。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 1, 2011, pp51–58

Key Word パーキンソン病, サブタイプ, クラスター解析, 非ドパミン系, 運動合併症

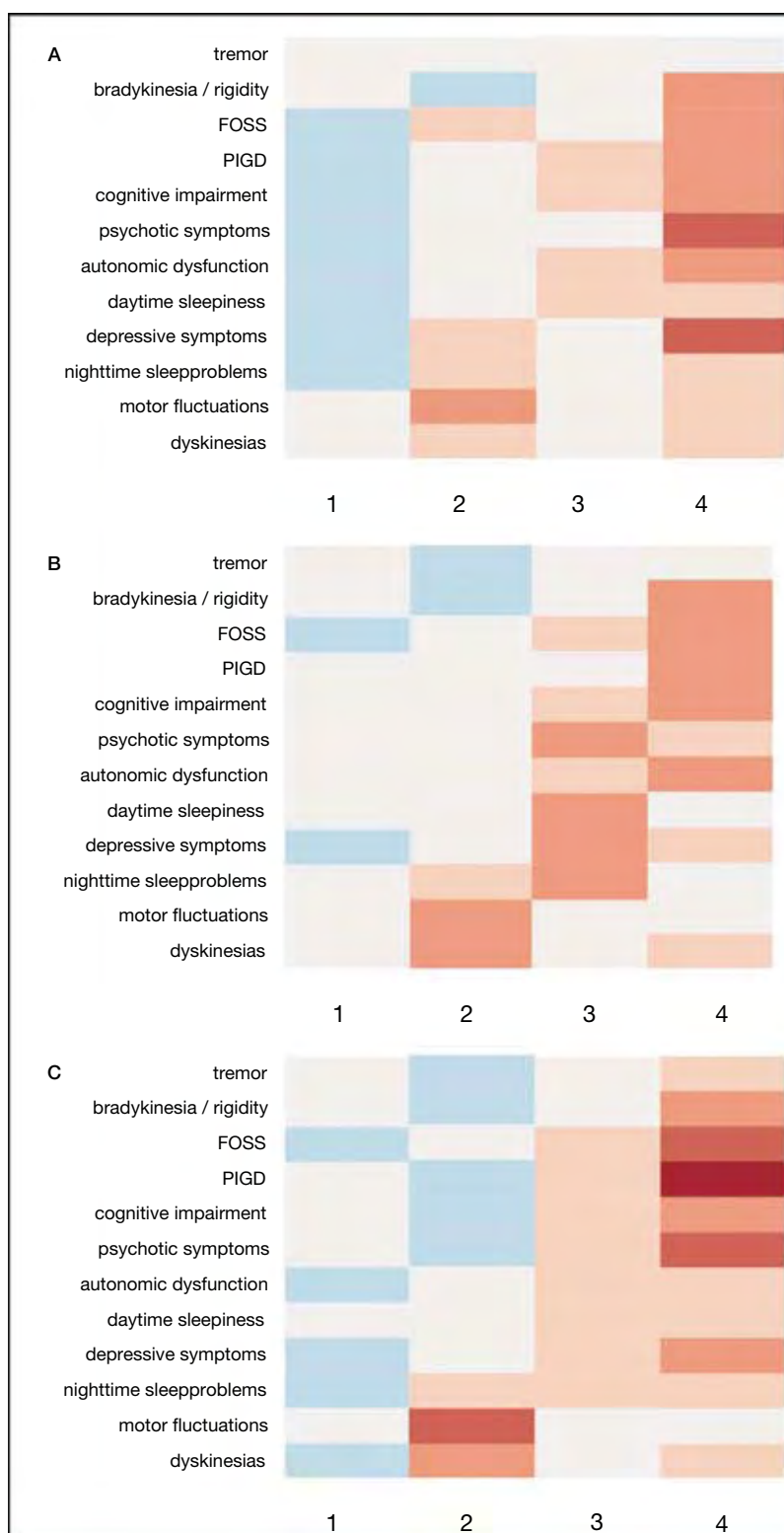


Figure 2 EII-4 モデルのヒートマップ。A : PROPARK コホート (1 年目), B : PROPARK コホート (2 年目), C : ELEP コホート。FOSS (freezing during on, speech, and swallowing) は、「on 時のすくみ」、「嚥下」、「発話」で構成される体軸運動症状。PIGD (postural-instability-gait-difficulty) は、「立ち上がり動作」、「歩行」、「姿勢の不安定性」で構成される体軸運動症状。各カラム (1 ~ 4) は各クラスター (サブタイプ) に相当する。ヒートマップ中の色は、そのクラスター (サブタイプ) の該当症状に関する平均重症度が、群全体の平均よりも低い (青色) または高い (赤色) を示している。

Abstract

パーキンソン病における Diphasic および Peak-Dose ジスキネジアの遺伝的感受性の違い

Differential Genetic Susceptibility in Diphasic and Peak-Dose Dyskinesias in Parkinson's Disease

*Jee-Young Lee, MD, Jinwhan Cho, MD, PhD, Eun-Kyung Lee, RN, Sung-Sup Park, MD, PhD, and Beom S. Jeon, MD, PhD

*Department of Neurology, Seoul National University Boramae Hospital, Seoul, Korea

本研究の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者におけるレドパ (L-ドパ) 誘発性ジスキネジア (levodopa-induced dyskinesia) の2つの型 [diphasic ジスキネジア (diphasic dyskinesia) および peak-dose ジスキネジア (peak-dose dyskinesia)] について、遺伝的感受性に違いがあるか否かを検討することである。本試験コホートは、L-ドパ投与を受け、罹病期間が5年以上の韓国人 PD 患者 503 例 (非血縁者) で構成された。L-ドパ誘発性ジスキネジアの有無は通常の経過観察において特定し、細心の注意を払ってL-ドパ誘発性ジスキネジアを diphasic ジスキネジアおよび peak-dose ジスキネジアの2つの型に分類した。患者 503 例と健常対照被験者 559 例において遺伝子型分析を行い、*DRD3* p.S9G, *DRD2* Taq1A, *GRIN2B* c.2664C>T, c.366C>G, c.-200T>G, プロモーター領域 *SLC6A4* の多型を検索

した。L-ドパ誘発性ジスキネジアが認められた患者は計 229 例であった (peak-dose ジスキネジア 205 例, diphasic ジスキネジア 57 例, 両ジスキネジア併存例 33 例)。性別, PD 発症時年齢, Hoehn & Yahr 分類, L-ドパ投与期間で補正後, diphasic ジスキネジアのみについて *DRD3* p.S9G 変異との関連が認められた。*DRD3* p.S9G の遺伝子型が AA である場合, L-ドパ療法の継続に伴って diphasic ジスキネジアの発症リスクが優位に上昇すると考えられた ($p = 0.02$)。peak-dose ジスキネジアについては, 検討した6種類の遺伝的変異との間に有意な関連は認められなかった。慢性L-ドパ療法を受けるPD患者のdiphasicジスキネジア発症には遺伝的感受性が関与すると考えられ, diphasicジスキネジアの根底にある病態生理学的メカニズムは peak-dose ジスキネジアとは異なる可能性がある。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 1, 2011, pp. 73–79

Key Word

diphasic ジスキネジア, パーキンソン病, 遺伝的感受性, ドパミン受容体 D3

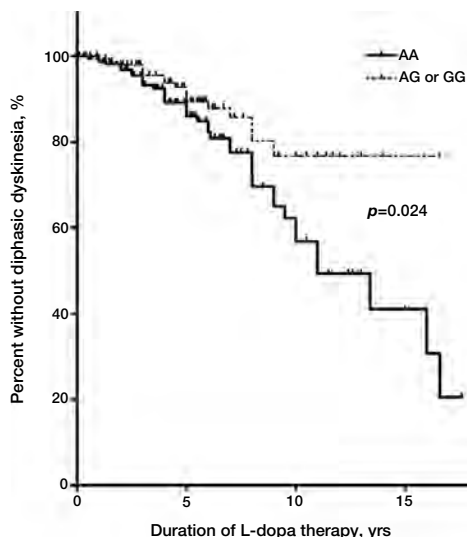


Figure 1 *DRD3* p.S9G AA 遺伝子型の患者と他の患者における diphasic ジスキネジア無発症の累積確率の比較。p 値はログランク検定で算出。

Table 1 対象被験者の臨床的特徴

Characteristics	Patients (n = 503)	Controls (n = 559)
Gender (m/f), n	255/248	259/300
Age, yr	62.9 (9.3), 23–91	58.4 (10.6), 37–85
Age at onset, yr	53.5 (9.8), 18–85	NA
Duration of the disease, yr	9.4 (4.4), 5–33	NA
Hoehn and Yahr (HY) stage, 1–5	2.6 (0.7), 1–5	NA
Duration of levodopa therapy, yr	6.9 (4.1), 0.3–29	NA
Motor fluctuation, n (%)	285 (56.7)	NA
Dyskinesia, n (%)	229 (45.5)	NA
Diphasic dyskinesia	57 (11.3)	NA
Peak dose dyskinesia	205 (40.8)	NA
Both peak dose and diphasic dyskinesias	33 (6.6)	NA

値は平均値 (標準偏差) と範囲, または例数 (%) で示す。NA = 該当せず

Table 2 PD患者群と正常対照群におけるアリル頻度と遺伝子型分布

Gene			No. of subjects (%)		P-value*	
			Normal controls (n = 559)	Patients with PD (n = 503)		
<i>DRD2</i> g.32806C > T =TaqIA (rs1800497)	Allele	C	664 (59.4)	578 (57.8)	0.458	
		T	454 (40.6)	422 (42.2)		
		Genotype	CC	196 (35.1)	164 (32.8)	0.731
			CT	272 (48.7)	250 (50.0)	
			TT	91 (16.3)	86 (17.2)	
<i>DRD3</i> p.S9G (rs6280)	Allele	A	802 (71.9)	705 (70.9)	0.634	
		G	314 (28.1)	289 (29.1)		
		Genotype	AA	288 (51.6)	260 (52.3)	0.263
			AG	226 (40.5)	185 (37.2)	
			GG	44 (7.9)	52 (10.5)	
<i>GRIN2B</i> c.-200T>G (rs1019385)	Allele	G	508 (45.4)	440 (44.1)	0.533	
		T	610 (54.6)	558 (55.9)		
		Genotype	GG	117 (20.9)	102 (20.4)	0.738
			GT	274 (49.0)	236 (47.3)	
			TT	168 (30.1)	161 (32.3)	
<i>GRIN2B</i> c.366C>G (rs7301328)	Allele	C	617 (55.2)	566 (56.8)	0.448	
		G	501 (44.8)	430 (43.2)		
		Genotype	CC	165 (29.5)	160 (32.1)	0.656
			CG	287 (51.3)	246 (49.4)	
			GG	107 (19.1)	92 (18.5)	
<i>GRIN2B</i> c.2664C>T (rs1806201)	Allele	C	548 (49.0)	483 (48.6)	0.846	
		T	570 (51.0)	511 (51.4)		
		Genotype	CC	125 (22.4)	110 (22.1)	0.973
			CT	298 (53.3)	263 (52.9)	
			TT	136 (24.3)	124 (24.9)	
<i>SLC6A4</i> (5HTTLPR)	Allele	S	865 (77.6)	760 (77.1)	0.756	
		L	249 (22.4)	226 (22.9)		
		Genotype	SS	334 (60.0)	304 (61.7)	0.072
			LS	197 (35.4)	152 (30.8)	
			LL	26 (4.7)	37 (7.5)	

*PD患者群と正常対照群におけるアリルおよび遺伝子型分布の比較。多重検定に関する Bonferroni 補正を行い、 $p < 0.008$ を有意とみなした。
略語：DRD2 = ドパミン受容体 D2 遺伝子，DRD3 = ドパミン受容体 D3 遺伝子，GRIN2B = N-メチル-D-アスパラギン酸型グルタミン酸受容体 2B 遺伝子，SLC6A4 = セロトニントランスポーター遺伝子，PD = パーキンソン病

Table 3 ジスキネジアの有無による遺伝子型分布の比較

Gene	Genotype	No. of subjects (%)			P-value [†]	P-value [‡]	P-value [§]
		Non-dyskinesia* (n = 152)	Diphasic dyskinesia (n = 57)	Peak dose dyskinesia (n = 205)			
<i>DRD2</i> g.32806C>T (rs1800497)	CC	47 (31.1)	19 (33.9)	64 (31.4)	0.646	0.627	0.677
	CT	77 (51.0)	30 (53.6)	111 (54.4)			
	TT	27 (17.9)	7 (12.5)	29 (14.2)			
<i>DRD3</i> p.S9G (rs6280)	AA	67 (44.7)	39 (69.6)	113 (55.7)	0.006	0.120	0.062
	AG	66 (44.0)	14 (25.0)	73 (36.0)			
	GG	17 (11.3)	3 (5.4)	17 (8.4)			
<i>GRIN2B</i> c.-200T>G (rs1019385)	GG	26 (17.3)	13 (23.2)	38 (18.5)	0.609	0.678	0.666
	GT	72 (48.0)	26 (46.4)	105 (51.2)			
	TT	52 (34.7)	17 (30.4)	62 (30.2)			
<i>GRIN2B</i> c.366C>G (rs7301328)	CC	48 (32.0)	18 (32.7)	65 (31.7)	0.988	0.787	0.823
	CG	79 (52.7)	29 (52.7)	103 (50.2)			
	GG	23 (15.3)	8 (14.5)	37 (18.0)			
<i>GRIN2B</i> c.2664C>T (rs1806201)	CC	39 (25.8)	14 (25.5)	38 (18.7)	0.928	0.096	0.133
	CT	70 (46.4)	27 (49.1)	117 (57.6)			
	TT	42 (27.8)	14 (25.5)	48 (23.6)			
<i>SLC6A4</i> (5HTTLPR)	SS	90 (60.4)	28 (50.0)	131 (64.5)	0.404	0.730	0.885
	LS	49 (32.9)	23 (41.1)	60 (29.6)			
	LL	10 (6.7)	5 (8.9)	12 (5.9)			

* レボドパ投与期間が5年以上で、ジスキネジアが認められなかった患者。

[†] Diphasic ジスキネジア群と非ジスキネジア群との比較。

[‡] Peak-dose ジスキネジア群と非ジスキネジア群との比較。

[§] 全ジスキネジア群と非ジスキネジア群との比較。

^{†, ‡, §} 多重検定に関する Bonferroni 補正を行い、 $p < 0.008$ を有意とみなした。

略語は Table 1 および 2 参照。

Abstract

リチャードソン症候群 (PSP-RS), 進行性核上性麻痺 - パーキンソニズム (PSP-P) およびパーキンソン病 (PD) 患者の脳幹構造の MRI 測定

MRI Measurements of Brainstem Structures in Patients with Richardson's Syndrome, Progressive Supranuclear Palsy-Parkinsonism, and Parkinson's Disease

*Giulia Longoni, MD, Federica Agosta, MD, Vladimir S. Kostić, MD, Tanja Stojković, MD, Elisabetta Pagani, MSc, Tatjana Stošić-Opinčal, MD, and Massimo Filippi, MD

*Neuroimaging Research Unit, Institute of Experimental Neurology, Division of Neuroscience, Scientific Institute and University Ospedale San Raffaele, Milan, Italy

2種類の進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) 患者およびパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者において、脳幹のMRI測定に基づく診断の精度を検討した。3次元撮像法によるT1強調画像を用い、リチャードソン症候群 (progressive supranuclear palsy-Richardson's syndrome; PSP-RS) 患者10例、進行性核上性麻痺 - パーキンソニズム (progressive supranuclear palsy-parkinsonism; PSP-P) 患者10例、PD患者25例、健常対照被験者24例を対象に、中脳面積、橋面積、上小脳脚の幅、中小脳脚の幅を測定した。橋面積と中脳面積の比 (橋 / 中脳比)、中小脳脚幅と上小脳脚幅の比 (中小脳脚 / 上小

脳脚比)、MRパーキンソニズム指標 [MR parkinsonism index, (橋 / 中脳比) * (中小脳脚 / 上小脳脚比)] を算出した。橋 / 中脳比およびMRパーキンソニズム指標により、高い感度 (90%, 100%), 特異度 (96%, 92%), 正確度 (94%, 97%) でPSP-RSとPDとを鑑別できた。PSP-PとPDとの鑑別は橋 / 中脳比でのみ可能であったが、その診断精度は低かった (感度 = 60%, 特異度 = 96%, 正確度 = 86%)。PSP-RSに比べ、PSP-Pのテント下病変は比較的軽度である。橋 / 中脳比は、単体としてのPSP-PとPDとの鑑別において有望な尺度であると考えられる。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 2, 2011, pp. 247–255

Key Word 進行性核上性麻痺, パーキンソン病, 脳幹, 中脳, 萎縮

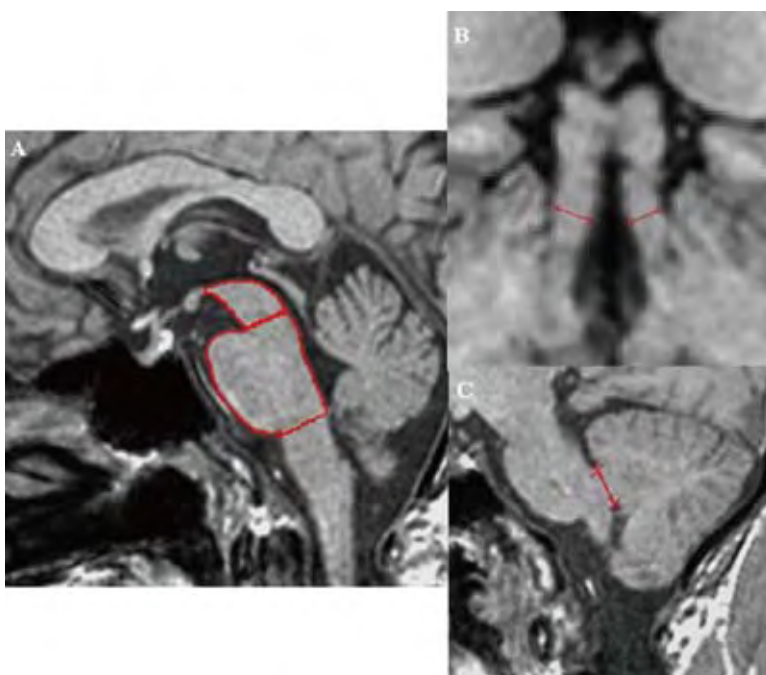


Figure 1 健常対照被験者の3次元T1強調矢状断像と冠状断像。(A)中脳および橋領域、(B)上小脳脚(SCP)の幅、(C)中小脳脚(MCP)の幅を赤色で示す。MRI測定値は中脳面積 = 123.2 mm², 橋面積 = 530.0 mm², 上小脳脚の幅 = 3.9 mm, 中小脳脚の幅 = 9.6 mmであった。

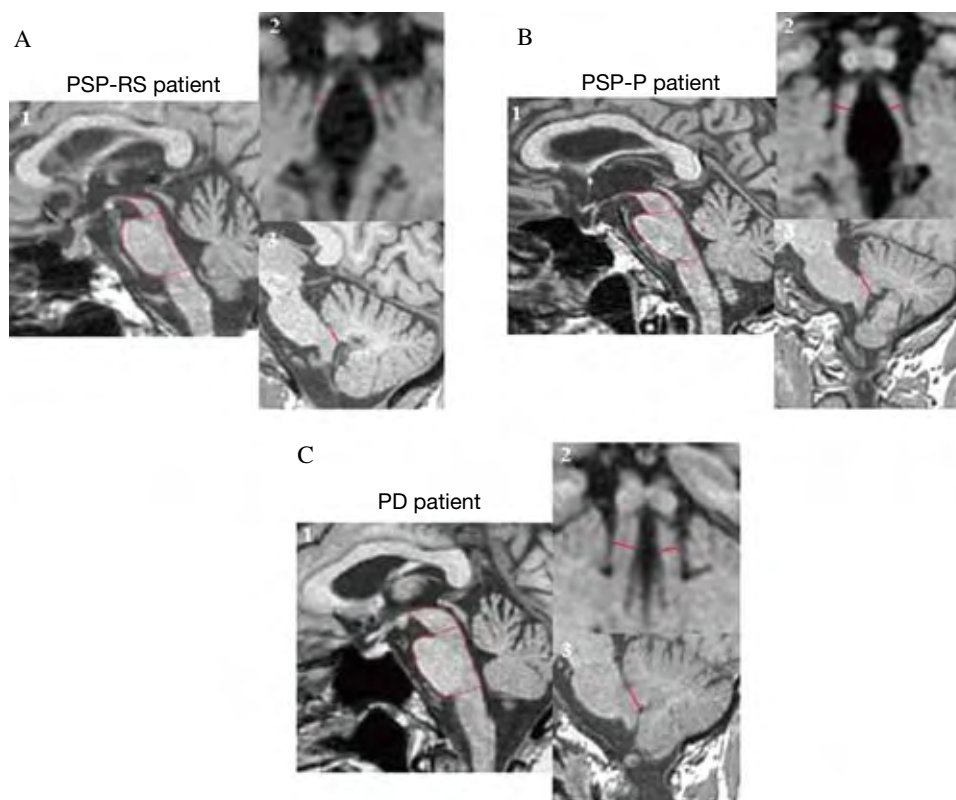


Figure 2 (A) リチャードソン症候群 (PSP-RS) 患者, (B) PSP- パーキンソニズム (PSP-P) 患者, (C) パーキンソン病 (PD) 患者の 3D T1 強調矢状断像と冠状断像。(1) 橋および中脳領域, (2) 上小脳脚 (SCP) の幅, (3) 中小脳脚 (MCP) の幅を赤色で示す。MRI 測定値は (A) 中脳面積 = 48.9 mm², 橋面積 = 375.3 mm², 上小脳脚の幅 = 1.7 mm, 中小脳脚の幅 = 5.6 mm, (B) 中脳面積 = 107.6 mm², 橋面積 = 461.2 mm², 上小脳脚の幅 = 3.1 mm, 中小脳脚の幅 = 7.9 mm, (C) 中脳面積 = 139.0 mm², 橋面積 = 525.8 mm², 上小脳脚の幅 = 3.6 mm, 中小脳脚の幅 = 8.9 mm であった。

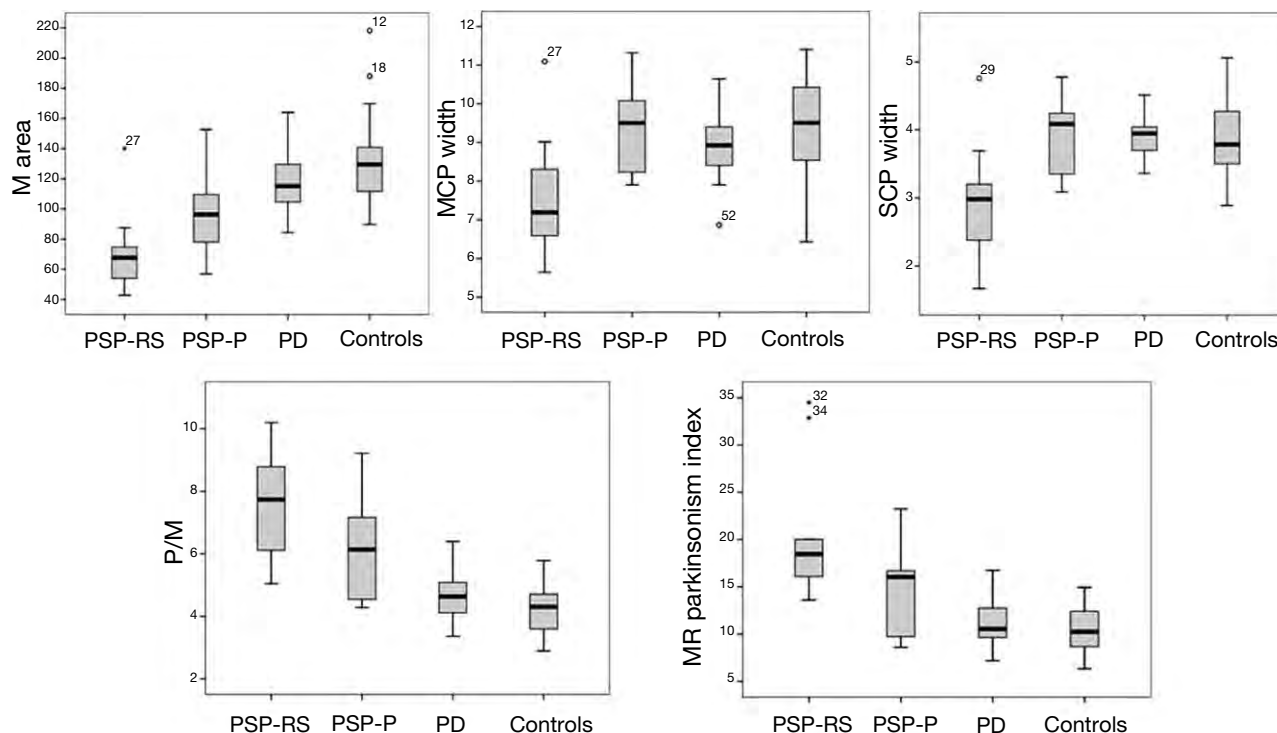


Figure 3 脳幹 MRI 測定値の箱ひげ図。有意な群間差が認められる。「箱」は四分位範囲を示し、各被験者の測定値の 50% を含む。「ひげ」は、「箱」から最大値および最小値に伸びる直線であり、外れ値は除外している。「箱」を横切る直線は中央値を示す。外れ値 (丸印) は、「箱」の上端または下端から、「箱」の長さ (すなわち四分位範囲) の 1.5 倍を超えて離れている値である。

Abstract

振戦に対する視床刺激：刺激標的部位の同定は改善可能か

Thalamic Stimulation for Tremor: Can Target Determination Be Improved?

* **Eric Bardin, PhD, Hayat Belaid, MD, David Grabli, MD, PhD, Marie-Laure Welter, MD, PhD, Sara Fernandez Vidal, PhD, Damien Galanaud, MD, PhD, Stéphane Derrey, MD, Didier Dormont, MD, Philippe Cornu, MD, PhD, Jérôme Yelnik, MD, and Carine Karachi, MD, PhD

* *Université Pierre et Marie Curie-Paris6, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris, France*

** *CNRS, Paris, France*

視床中間腹側核 (ventral intermedialis nucleus; Vim) の高周波刺激は、姿勢時振戦に有効な治療法として使用されている。刺激標的部位の座標は、統計的手法 (statistical method) で算出される場合が最も多い。本研究では、刺激標的部位の同定において、統計的手法と患者個別的手法 (individual targeting method) を比較する。患者個別的手法では、組織学的知見に基づく変形可能な3次元脳アトラスを用い、各患者の脳にこのアトラスを適応させることで、各患者のMRI画像上でVimの位置を特定する。一連の患者29例が、重度本態性振戦の治療として、一側または両側Vimに対する電極の埋め込み術を受けた。計35の刺激標的部位は、まず統計的手法、続いて、変形可能な脳アトラスを用いた患者個別的手法で決定した。それぞれの手法で得られた標的間の距離は、ピタゴラスの定理で算出した。周術期の刺激効果について二重盲検法で評価し、統計的手法および患者個別的手法による刺激標的を比較した。大

半の患者 (24例) では、それぞれの手法で得られた標的間の距離 (ピタゴラスの定理による) が1.5 mmより大きく、このうち79%の患者では、患者個別的手法で決定した標的部位に電極が埋め込まれた。標的間の距離が1.5 mm未満であった残りの患者 (11例) では、73%の患者において、統計的手法で算出した標的部位に電極が埋め込まれた。全体として、86%の患者で、患者個別的手法で決定した刺激標的部位は、統計的手法の刺激標的部位よりも2 mm以上内側であった。本研究の結果から、統計的手法に基づいたVim標的部位の決定は正確でない可能性が示唆される。特に、実際よりも外側方向にずれ計算され、最適な臨床成績が得られていない可能性が考えられる。これらの知見から、実地診療では、Vim手術中に微小電極によって刺激部位を探索する際、統計的手法で算出される刺激標的よりも内側の軌道 (trajectory) を1つ以上含めて検討すべきである。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 2, 2011, pp.307-312

Key Word 振戦, 深部脳刺激, 視床

Table 1 臨床データと刺激標的部の座標

Patients	Etiology	Age	Age of onset	Localization of tremor	Tremor severity				Pythagorean distance	Chosen target		
					Preoperative score	ON stimulation (6 mo)	Guiot target 1 X	Guiot target 1 Y			Atlas target 2 X	Atlas target 2 Y
A	Essential	77	70	Forelimbs, head	3	0	X = 14.3	Y = 6.2	X = 12.5	Y = 5	2.16	2
B1	Essential	70	Childhood	Forelimbs R>L	3	0	X = 16.8	Y = 6.8	X = 15.5	Y = 5	2.22	2
B2	Essential	70	62	Forelimbs R>L	2	0	X = 16.8	Y = 7	X = 14.5	Y = 7	2.3	2
B3 R	Essential	59	53	Forelimbs R>L	3	1	X = 15.7	Y = 7	X = 13.5	Y = 8.5	2.66	2
B3 L	Essential	59	53	Forelimbs R>L	3	0	X = 15	Y = 7	X = 13.5	Y = 7.5	1.58	2
B4 R	Essential	70	60	Forelimbs, head	3	1	X = 15.3	Y = 6.1	X = 14.5	Y = 6	0.81	1
B4 L	Essential	70	60	Forelimbs, head	3	0	X = 15.3	Y = 6.1	X = 15.5	Y = 6	0.22	1
B5	Post-traumatic	33	30	Left hemibody	4	1	X = 16.7	Y = 7.2	X = 14	Y = 9	3.24	2
B6	Essential	79		Left hemibody	3	0	X = 14	Y = 6.4	X = 11.5	Y = 6	2.53	2
D1	Essential	76	50	Forelimb R, voice	2	1	X = 15.3	Y = 6.6	X = 14	Y = 6.5	1.3	1
D2	Essential	76	70	Forelimbs, head, voice	2	1	X = 15.3	Y = 6.6	X = 14.5	Y = 5.5	1.36	1
D3	Essential	71	40	Forelimb R	3	0	X = 16	Y = 6.3	X = 17	Y = 6.5	1.02	1
D4	Essential	36	17	Forelimbs, hindlimbs, trunk, head	4	1	X = 13	Y = 5.9	X = 13.5	Y = 5.5	0.64	1
D5	MS	45	41	Forelimb R	4	2	X = 13	Y = 6	X = 12.5	Y = 4	2.06	2
E1 R	Essential	71	60	Forelimbs, hindlimbs L>R, head, voice	4	0	X = 14.8	Y = 6.4	X = 15.5	Y = 5	1.57	1
E1 L	Essential	71	60	Forelimbs, hindlimbs L>R, head, voice	4	2	X = 15.3	Y = 6.4	X = 14.5	Y = 6	0.89	2
E2	Essential	62	60	Forelimb R	3	0	X = 13.5	Y = 6	X = 13	Y = 4	2.06	1
F	Essential	75		Left hemibody	4	0	X = 14.3	Y = 6.7	X = 11.5	Y = 8	2.4	2
L1	Essential	77	Childhood	Forelimbs, head, voice	3	0	X = 14.5	Y = 6.6	X = 12.5	Y = 6.5	2	2
L2 R	Essential	44	34	Forelimbs	3	1	X = 14.8	Y = 6.6	X = 13	Y = 6.5	1.8	1
L2 L	Essential	44	34	Forelimbs	3	1	X = 14.8	Y = 6.6	X = 12.5	Y = 6	2.38	1
L3	Essential	51	Childhood	Forelimbs L>R, trunk, voice, head	2	0	X = 13.7	Y = 6.2	X = 12.5	Y = 5.5	1.39	2
L4	Essential	62		Left hemibody	3	0	X = 14.1	Y = 7	X = 14	Y = 8.5	1.5	2
M1 R	Essential	70	40	Forelimbs R>L, head, voice	4	0	X = 13.8	Y = 5.6	X = 11.5	Y = 7.5	2.98	2
M1 L	Essential	70	40	Forelimbs R>L, head, voice	3	1	X = 13.8	Y = 5.6	X = 11	Y = 5.5	2.8	2
M2	Essential	60		Right hemibody	3	2	X = 16	Y = 7	X = 13.5	Y = 6.5	2.55	1
M3	Essential	52		Forelimbs, head	3	0	X = 13.11	Y = 6.37	X = 12.5	Y = 4.5	1.97	2
N1	Myoclonus dystonia	40	35	Forelimb L	3	2	X = 14	Y = 6	X = 12.5	Y = 6.5	1.58	2
N2	Charcot Marie tooth dis	68		Left hemibody	4	2	X = 15.25	Y = 7.5	X = 14.5	Y = 7	0.9	2
P1	Parkinson disease	73	65	Forelimbs>hindlimbs, L>R	2	0	X = 15.5	Y = 7.2	X = 14.5	Y = 7	1.02	1
P2	Essential	73		Left hemibody	3	0	X = 14.4	Y = 6.4	X = 14	Y = 6	0.57	1
P3	Essential	74		Left hemibody	3	0	X = 16.65	Y = 6.7	X = 14	Y = 6.5	2.66	2
V1 R	Essential	70	40	Forelimbs, hindlimbs, trunk, head, voice	4	0	X = 14.8	Y = 6.6	X = 13	Y = 6.5	1.8	2
V1 L	Essential	70	40	Forelimbs, hindlimbs, trunk, head, voice	4	1	X = 13	Y = 6	X = 11	Y = 4.5	2.5	2
V2	Parkinson disease	73		Right hemibody	3	0	X = 15.5	Y = 6.3	X = 13.5	Y = 7.5	2.33	2

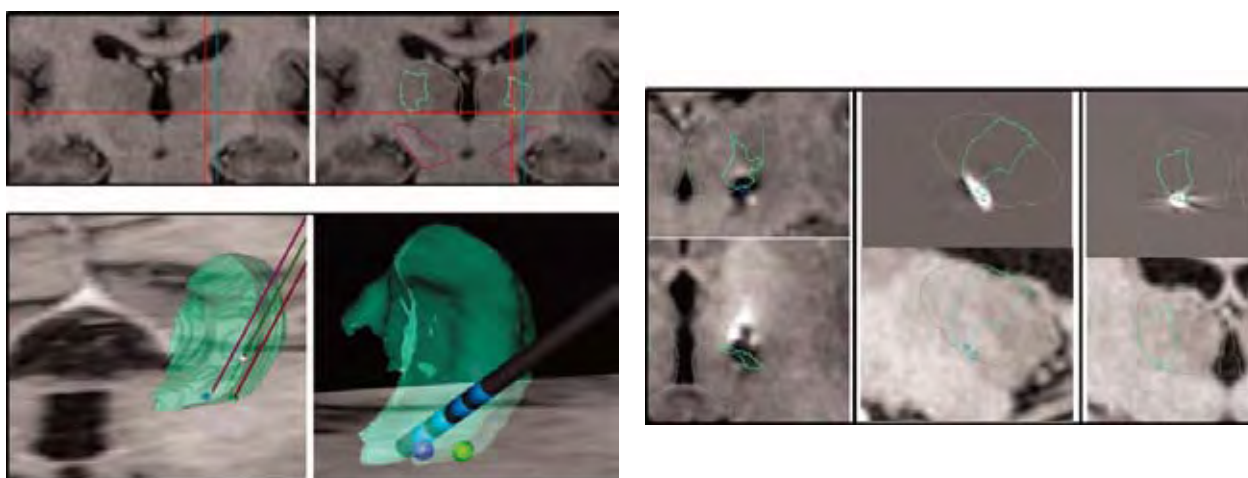


Figure 1 上段パネル：術前計画。左：術前の T1 強調 MRI 冠状断像。右：脳アトラスに基づく視床（濃緑色）、Vim（薄緑色）、大脳脚（赤紫色）の輪郭。同一断面像上に重ね合わせている。赤色の線は患者個別的手法による刺激標的を示す。青緑色の縦線は統計的手法による刺激標的を示す。患者 A のデータ。中段パネル：統計的手法と患者個別的手法による刺激標的の比較（Vim の 3 次元画像）。左：手術中に探索した 3 つの軌道（中央：赤色の線、内側：赤紫色の線、後方：緑色の線）。統計的手法による刺激標的（緑色の球形）と、アトラスを用いた患者個別的手法による刺激標的（青色の球形）。白色の球形は、後方軌道上の振戦誘発部位（tremor cell）を示す。右：同一画像上に、最終的な電極（筒状の暗灰色部分）の軌道とその 4 つの接触子（円柱状の青色部分）を示す。患者 A のデータ。統計的手法で算出した刺激標的は Vim の外側に位置し、電極は、アトラスを用いた患者個別的手法による刺激標的に留置されている。下段パネル：術後画像と治療用接触子の位置（青色の円）。左列：患者 V1 左側（L）のデータ。術後の T1 強調 MRI 冠状断像と横断像。中列：患者 M3 のデータ。術後の CT スキャン矢状断像（上）と、それに対応する術前の T1 強調 MRI 画像（CT スキャンに登録）。右列：患者 D5 のデータ。術後の CT スキャン冠状断像（上）と、それに対応する術前の T1 強調 MRI 画像（CT スキャンに登録）。

Abstract

本態性振戦とパーキンソン病との関連についての再考

Revisiting the Relationship Between Essential Tremor and Parkinson's Disease

*R. Fekete, MD, J. Jankovic, MD

*Parkinson's Disease Center and Movement Disorders Clinic, Department of Neurology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

背景：本態性振戦 (essential tremor; ET) とパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) との関連性は総説論文のテーマとされ、長年にわたり議論されている。しかし、現在では、少なくとも一部の患者集団においてこの2つの一般的な運動障害性疾患の病因が共通であることを示すエビデンスが増えつつある。

方法：PubMed および著者ら所有のファイルを用い、臨床像、疫学、遺伝、画像所見、病理における両疾患の重複に関するキーワードによりデータベースを検索した。

結果：上記の各カテゴリーにおける新知見を批判的にレ

ビューするとともに、その背景として既発表データを検討した。

考察：「純粋な」ET を呈する患者の一部はPDに移行するという考え方については、説得力のあるエビデンスが存在すると考えられるものの、この関連性の生物学的な機序は十分には解明されていない。また、その後PDを発症するET患者の予測因子や、PD患者がETを発症しやすいか否かについては、なお不明である。このようなETとPDが混合した臨床型の理解を深めるためには、疫学、臨床像、遺伝、画像所見、病理に関する研究がさらに必要である。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 3, 2011, pp. 391–398

Key Word 小脳, 本態性振戦, Lewy 小体, パーキンソン病, 振戦

Table 1 ETとPDとの関連についてのエビデンスを提示する研究の概要

Clinical and epidemiologic Studies	<p>Incident PD is 3.5 times higher in patients with ET compared with controls⁷</p> <p>Patients with preexisting ET are more likely to have tremor-dominant PD^{15,29}</p> <p>Significantly increased risk of ET in patients with PD in a case-control study of 600 patients²⁸</p> <p>ET-type tremor present \geq 5 yr before the onset in 20/164 (12.2%) of patients with PD, 2/68 (2.9%) of PSP, and none of 31 CBD cases ($P < 0.025$); family history of ET-type tremor was identified in 18/84 (21.5%) of PD, 4/46 (6.5%) of PSP, and 1/20 (5.0%) of CBD patients ($P < 0.025$)¹⁴</p> <p>Patients with PD are 3 to 13 times more likely to have diagnoses of ET than patients with Parkinson-plus syndromes¹⁵</p> <p>20% of patients with ET have rest tremor with characteristics of PD²⁴</p> <p>In a sample of 163 twins with postural or kinetic tremor, 60% had PD³²</p> <p>Series of 13 patients initially presenting with asymmetric postural tremor eventually developed evidence of PD¹¹</p> <p>In ET-PD combination, side of the greatest initial ET severity corresponded to the side of the greatest PD severity³⁵</p> <p>Bradykinesia on repetitive finger movements and impairment of visual reaction tasks shown in ET¹¹</p> <p>Both idiopathic PD and ET have slower motor initiation than controls¹²</p> <p>Different response between ET and PD seen on paired association tests²³</p>
Genetic	<p>Risk of ET significantly increased for relatives of patients with onset of PD at age 66 or younger³⁷</p> <p>Risk of action tremor higher in relatives of tremor-dominant PD as opposed to PIGD subtype³⁸</p> <p>Isolated ET phenotype followed by PD reported in a patient with <i>LRRK2</i> R1067Q mutation⁴⁰</p> <p>Compound heterozygous <i>PARKIN</i> mutations found in family with combination of ET and PD⁴¹</p> <p><i>LINGO1</i> and <i>LINGO2</i> variants may be associated with both ET and PD, although there is conflicting data^{42,44,45,46,47}</p>
Imaging	<p>Patients with long-standing rest tremor without other parkinsonian features have evidence of dopaminergic deficit on F-DOPA PET²⁷</p> <p>Striatal dopamine transporter loss in patients with ET seen in some,⁵⁰ but not all^{51,52} SPECT studies</p> <p>Pattern of DAT transporter loss mostly in caudate in both ET and tremor-dominant PD differs from putaminal DAT loss in akinetic-rigid PD DAT loss predominantly in the putamen^{27,50,56,57}</p> <p>Diffusion tensor imaging found changes in anisotropy and mean diffusivity in dentate nucleus and superior cerebellar peduncle in ET but not PD⁶⁰</p> <p>Midbrain sonography shows increased SN hyperechogenicity in ET patients⁶²</p>
Pathological	<p>Existence of families with a combination of ET and autopsy proven PD⁶³</p> <p>Lewy bodies found in locus ceruleus of brains of patients with ET,⁶⁵ but the importance of this finding has been challenged by Shill et al.⁶⁴</p> <p>-Lewy body subtype of ET is distinct from cerebellar ET⁶⁸</p>
Therapeutic	<p>Levodopa may worsen postural and action tremor in PD^{72,73}</p> <p>Tremor predominant PD may require addition of medication traditionally used for ET⁷⁴</p>

参考文献リストは wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能。

Table 2 遺伝疫学研究の概要

Author	N (relatives of PD probands)	HR, OR, or RR	P	Evaluation	Description
Rocca et al. ³⁷ population sample	1,278	HR 2.24	0.006	Clinical evaluation by movement disorders specialist after positive phone survey	Risk of developing ET in relatives of PD cases
Rocca et al. ³⁷ referral sample	2,684	HR 1.92	0.0004	Clinical evaluation by movement disorders specialist after positive phone survey	Risk of developing ET in relatives of PD cases with onset \leq 57
	2,684	HR 2.15	0.0002	Clinical evaluation by movement disorders specialist after positive phone survey	Risk of developing ET in relatives of tremor predominant or mixed form PD
Spanaki and Plaitakis ³⁴	1,524	OR 3.64	0.0001	Direct clinical evaluation by movement disorders specialist in most cases, chart review	Risk of developing ET in first-degree relatives of PD cases
		OR 4.48	0.04	Direct clinical evaluation by movement disorders specialist in most cases, chart review	Risk of developing ET in first degree relatives or tremor-dominant or mixed PD
Minen and Louis ³⁵	3,005	RR 2.14	0.0001	Proband's report	Risk of action tremor in relative of tremor dominant PD case compared to control relative
Louis ¹⁵	210 PD cases, 210 parkinson plus syndrome cases	OR 12.85	0.001	Direct evaluation by movement disorders specialist	Risk of ET diagnosis in patient with PD compared with patient with Parkinson-plus syndrome
Jankovic et al. ³³	319 PD, 140 ET, 125 ET+PD, 99 PSP, 104 control cases	5.1 % PD, 23.4% ET, 20.7 % ET+PD, 2.6% PSP, 2.2% controls	<0.005 for PD versus control and PD versus PSP	Probands diagnosed by movement disorders specialist, tremor in relatives as per proband's report	Presence of tremor in parents and siblings of proband

参考文献リストは wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能。

Abstract

パーキンソン病患者の健康関連の生活の質に対する非運動症状の影響

The Impact of Non-Motor Symptoms on Health-Related Quality of Life of Patients with Parkinson's Disease

* **Pablo Martinez-Martin, MD, PhD, Carmen Rodriguez-Blazquez, BS, Monica M. Kurtis, MD, and K. Ray Chaudhuri, MD, FRCP, DSC, on Behalf of the NMSS Validation Group

*Area of Applied Epidemiology, National Centre of Epidemiology and CIBERNED, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain

**Scientific Management, Alzheimer Disease Research Unit, CIEN Foundation, Carlos III Institute of Health, Alzheimer Center Reina Sofia Foundation, Madrid, Spain

背景: パーキンソン病患者では、非運動症状により、健康関連の生活の質 (health-related quality of life; HRQoL) が低下する。本研究では、Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) を用い、パーキンソン病患者の HRQoL に対する非運動症状の影響を評価した。

方法: パーキンソン病患者 411 例を対象とした国際的な多施設共同の横断的研究において、臨床評価尺度 [Hoehn and Yahr 分類, Scales for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA) (運動機能)] および HRQoL 評価尺度 [Parkinson's Disease Questionnaire-39 items (PDQ-39), EuroQol Five Dimensions (EQ-5D)] に加え、NMSS を用いて評価を行った。また、非運動症状の有症率も NMSS を用いて評価した。ノンパラメトリック統計を用い、NMSS および SCOPA (運動機能) と HRQoL 評価尺度との相関、また、NMSS の各評価領域について、非運動症状を伴う患者と伴わない患者との HRQoL スコアの差を推定した。HRQoL の予測因子について重回帰分析で検討した。

結果: 患者からの訴えが最も高頻度に認められた非運動症状は、夜間頻尿 (患者集団の 68.4%), 疲労 (65.9%), 流涎 (56.7%) であった。(1) NMSS 総スコアと PDQ-39 Summary Index (SI) との相関係数 ($r_s = 0.70$) は、NMSS 総スコアと SCOPA (運動機能) スコアの相関係数 ($r_s = 0.58$) よりも高かった。(2) NMSS 総スコアは、PDQ-39 のすべての評価領域と高度～中程度の相関を示した ($r_s = 0.60 \sim 0.38$)。 (3) NMSS 総スコアは、PDQ-39 SI で評価した HRQoL の最も強力な予測因子であった。NMSS の各評価領域について、症状のある患者は、症状のない患者よりも HRQoL スコアが有意に不良であった。

考察: 本研究は、我々の知る範囲において、パーキンソン病患者の HRQoL に対する非運動症状の影響を総合的に評価した最初の研究である。本研究の結果、非運動症状は全体として運動症状よりも顕著な影響を HRQoL に及ぼし、また、非運動症状の進行がパーキンソン病患者における HRQoL 低下の重要な要因となることが明らかになった。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 3, 2011, pp. 399–406

Key Word

非運動症状, 健康関連の生活の質, パーキンソン病, 評価, Non-Motor Symptoms Scale, Parkinson's Disease Questionnaire-39 items, EQ-5D

Table 3 NMSS において各非運動症状を報告した患者の割合

Items	Patients*		Items	Patients*	
	N	%		N	%
1. Light-headedness	167	40.6	16. Concentration	222	54.0
2. Fainting	38	9.2	17. Forget things or events	209	50.9
3. Daytime sleepiness	195	47.4	18. Forget to do things	172	41.8
4. Fatigue	271	65.9	19. Saliva	178	56.7
5. Difficulty falling asleep	207	50.4	20. Swallowing	121	29.4
6. Restless legs	131	31.9	21. Constipation	202	49.1
7. Lost interest in surroundings	141	34.3	22. Urgency	224	54.5
8. Lack motivation	179	43.6	23. Frequency	224	54.5
9. Feel nervous	208	50.6	24. Nocturia	281	68.4
10. Seem sad	204	49.6	25. Altered interest in sex	135	32.8
11. Flat mood	132	32.1	26. Problems having sex	115	28.0
12. Difficulty experiencing pleasure	121	29.4	27. Pain	162	39.4
13. Hallucinations	72	17.5	28. Taste or smell	171	41.6
14. Delusions	40	9.7	29. Weight change	122	29.7
15. Double vision	72	17.5	30. Excessive sweating	125	30.4

*NMSS で 1 ポイント以上のスコアを付けた患者。

Table 5 NMSS 各評価領域の症状の有無による HRQoL 評価尺度スコア

NMSS domains	Groups of patients (n)	PDQ-39 SI	EQ-5D index	EQ-5D VAS
Cardiovascular	With symptoms (173)	32.45 ± 17.85	0.48 ± 0.37	61.49 ± 21.23
	No symptoms (238)	24.79 ± 15.66	0.62 ± 0.32	65.17 ± 23.01
	<i>p</i> ^a	<0.0001	0.0001	0.05
Sleep/fatigue	With symptoms (356)	30.11 ± 16.80	0.52 ± 0.35	61.75 ± 21.77
	No symptoms (54)	14.48 ± 11.57	0.79 ± 0.20	75.74 ± 22.45
	<i>p</i> ^a	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Mood/apathy	With symptoms (310)	31.31 ± 16.87	0.50 ± 0.35	61.66 ± 22.01
	No symptoms (100)	17.64 ± 13.01	0.74 ± 0.27	70.51 ± 21.21
	<i>p</i> ^a	<0.0001	<0.0001	0.0002
Perceptual problems/hallucinations	With symptoms (123)	36.89 ± 17.25	0.38 ± 0.39	57.15 ± 25.19
	No symptoms (288)	24.22 ± 15.47	0.63 ± 0.30	66.40 ± 20.39
	<i>p</i> ^a	<0.0001	<0.0001	0.0004
Attention/memory	With symptoms (296)	30.65 ± 16.93	0.52 ± 0.36	61.35 ± 22.21
	No symptoms (115)	21.27 ± 15.37	0.66 ± 0.30	69.52 ± 21.58
	<i>p</i> ^a	<0.0001	0.0005	0.0005
Gastrointestinal	With symptoms (302)	31.02 ± 17.84	0.49 ± 0.36	61.00 ± 22.48
	No symptoms (109)	19.76 ± 10.92	0.74 ± 0.23	71.04 ± 20.16
	<i>p</i> ^a	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Urinary	With symptoms (338)	29.52 ± 17.44	0.54 ± 0.36	62.82 ± 22.56
	No symptoms (73)	21.12 ± 12.97	0.66 ± 0.28	67.38 ± 20.87
	<i>p</i> ^a	0.0002	0.001	0.13
Sexual dysfunction	With symptoms (177)	29.71 ± 15.97	0.53 ± 0.34	63.17 ± 21.92
	No symptoms (234)	26.75 ± 17.71	0.58 ± 0.35	63.94 ± 22.65
	<i>p</i> ^a	0.03	0.09	0.53
Miscellaneous	With symptoms (99)	30.38 ± 17.36	0.50 ± 0.36	61.61 ± 22.32
	No symptoms (312)	20.61 ± 13.54	0.73 ± 0.25	70.02 ± 21.20
	<i>p</i> ^a	<0.0001	<0.0001	0.0006

^aMann-Whitney 検定。Benjamini-Hochberg 補正, $p < 0.026$ 。

EQ-5D = EuroQoL Five Dimensions, PDQ-39 = Parkinson's Disease Questionnaire-39 items, NMSS = Non-Motor Symptoms Scale, VAS = 視覚的アナログ尺度

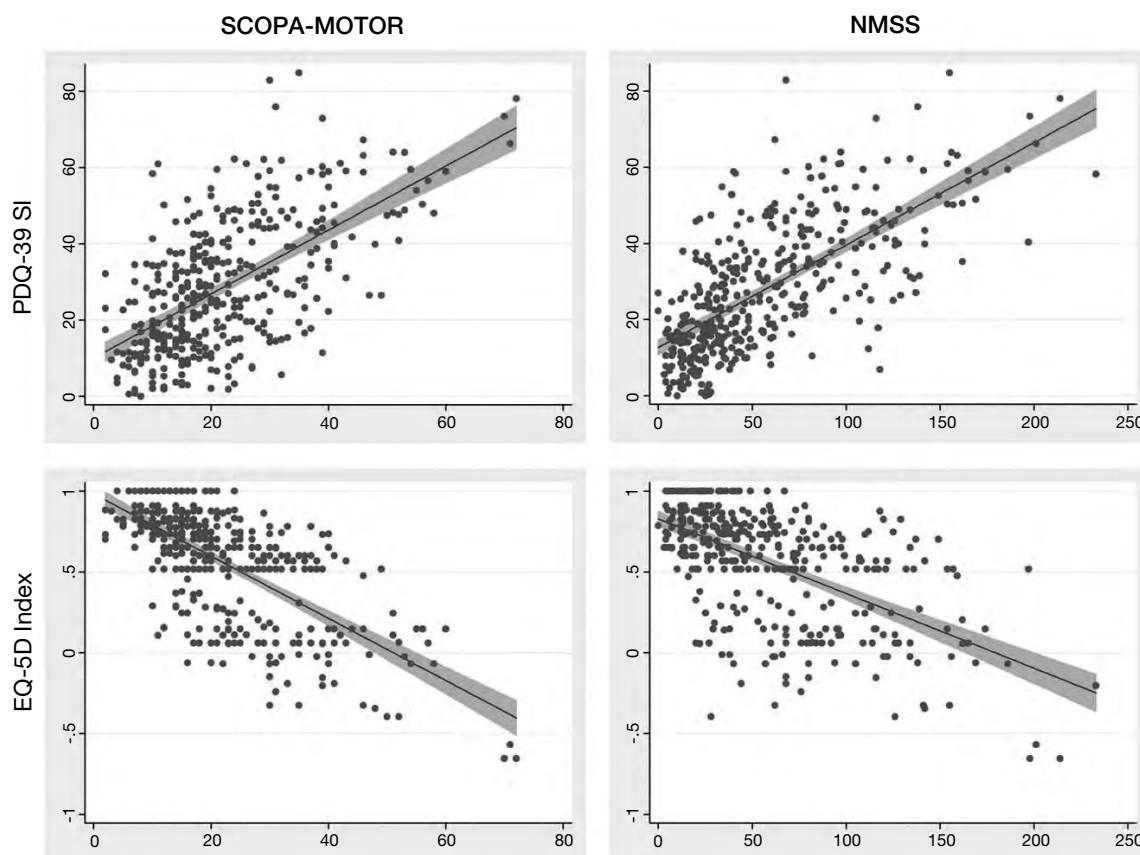


Figure 1 HRQoL 評価尺度と臨床評価尺度との相関を示す散布図。SCOPA = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease, EQ-5D = EuroQoL Five Dimensions, PDQ-39 = Parkinson's Disease Questionnaire-39 items, NMSS = Non-Motor Symptoms Scale。[カラーの図は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能]。

Abstract

パーキンソン病の運動症状と発症時年齢との関連

The Motor Phenotype of Parkinson's Disease in Relation to Age at Onset

*Mirdhu M. Wickremaratchi, PhD, MRCP, M. Duleeka W. Knipe, BSc, MPH, B.S. Dwarakanath Sastry, MBBS, FRCPI, FRCP, Elizabeth Morgan, BSc RGN, Anne Jones, RGN, Rachel Salmon, BSc, RGN, Richard Weiser, FRCP, Maralyn Moran, BN, RGN, Debbie Davies, BSc, RGN, Louise Ebenezer, RGN, MSc, Sandip Raha, BSc, MBBS, Neil P. Robertson, MD, FRCP, Christopher C. Butler, FRCGP, MD, Yoav Ben-Shlomo, MD, PhD, and Huw R. Morris, FRCP, PhD

*Department of Neurology, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, United Kingdom

背景: パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は不均一な疾患であり、発症時年齢が臨床像の違いに重要な影響を及ぼす可能性がある。大半の先行研究は、臨床診断された一連の患者集団を対象とし、様々な年齢カットオフ値を使用している。

方法: 地域社会ベースの PD 患者および地域中核病院に紹介された PD 患者で構成される計 358 例を対象に、臨床像と発症時年齢との関連を検討した。

結果: 発症時における振戦の所見は、発症時年齢が 45 歳未満の患者 (早期発症型 PD) に比べ、発症時年齢が 65 歳以上の患者で 2 倍多くみられ、発症時年齢が高くなるほど多くみられた (傾向性に関し $p \leq 0.004$)。ジストニアは早期発症型 PD 患者の 60% にみられ、また、発症時年齢との曲線相関が認められ (三次関数モデル対 線形モデル, $p = 0.01$)、48 歳未満で発症した患者のリスクが最も高かった。本研究において、発症時年齢

はジスキネジアの発現に関する強力な予測因子であり、発症時年齢が低いほどジスキネジアのリスクが高くなった。潜在的な交絡因子 (罹病期間, L-ドパ投与量, L-ドパ投与期間) を考慮した多変量解析では、発症時年齢が低い場合 (55 歳未満) に L-ドパ誘発性ジスキネジアの発現が予測された (発症時年齢 < 45 歳のオッズ比: 2.1, 95% CI: 1.0 ~ 4.8, 発症時年齢 < 55 歳のオッズ比: 3.8, 95% CI: 1.8 ~ 8.0)。病因となる *parkin* または *PINK1* 変異を保有する早期発症型 PD 患者は 70 例中わずか 2 例 (2.9%) であり、早期発症型 PD と晚期発症型 PD との臨床的な違いをこれらの遺伝子変異の有無で説明することはできなかった。

考察: 本研究では、早期発症型 PD と晚期発症型 PD との臨床的な違いが明らかになり、この知見は診断および治療において重要な意味をもつと考えられる。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 3, 2011, pp. 457-463

Key Word 運動症状, 発症時年齢, 若年発症, 早期発症, パーキンソン病

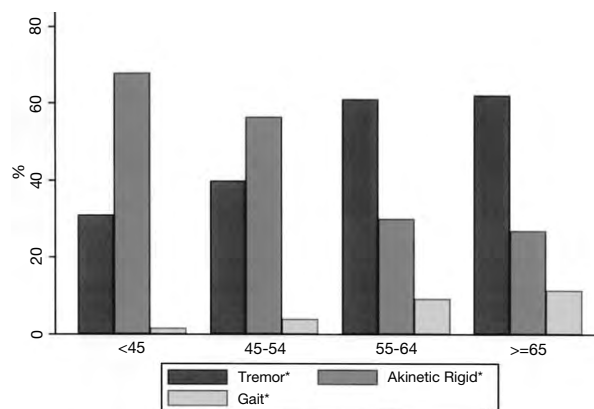


Figure 1 各 PD 発症時年齢群における発症時症状の有症率
[* 傾向性および異質性に関して有意な p 値が認められる (各発症時症状について、傾向性に関し $p < 0.005$)].

Table 2 発症時年齢群別に示した PD 患者の発症時症状

Onset group	All n (%)	<45 yr n (%)	45–54 yr n (%)	55–64 yr n (%)	≥ 65 yr n (%)	P value	P value for trend
Presentation							
Tremor	175 (49)	21 (31)	41 (40)	53 (61)	66 (62)	<0.001	<0.0001
Akinetic-rigid	156 (44)	46 (68)	58 (56)	26 (30)	26 (27)	<0.001	<0.0001
Gait	24 (7)	1 (1)	4 (4)	8 (9)	11 (11)	0.04	0.004

異質性および傾向性に関する χ^2 検定。

Table 3 発症時年齢群別のジストニアの特徴

Onset group	All n (%)	<45 yr n (%)	45–54 yr n (%)	55–64 yr n (%)	≥ 65 yr n (%)	P value	P value for trend
Presence of Dystonia	125 (39)	37 (59)	52 (58)	26 (30)	10 (12)	<0.001	<0.0001 ^a
Dystonia:							
At Onset	41 (12)	13 (20)	20 (20)	5 (6)	3 (3)	<0.001	<0.0001 ^a
In first 2 years	21 (6)	7 (11)	9 (10)	4 (5)	1 (1)	0.02	0.0025
Exercise induced	33 (9)	12 (18)	15 (15)	5 (6)	1 (1)	<0.001	<0.0001 ^a
Pre-treatment morning	2 (1)	1 (2)	0	0	1 (1)	0.47	0.87
Off period dystonia	44 (13)	19 (30)	21 (20)	4 (5)	0	<0.001	<0.0001 ^a
Peak dose dystonia	15 (4)	7 (11)	4 (4)	2 (2)	2 (2)	0.03	0.0118 ^b
Treatment related	26 (8)	13 (21)	7 (7)	4 (5)	2 (2)	<0.001	0.0001
Non-dose related	34 (12)	4 (9)	19 (15)	14 (17)	6 (7)	0.22	0.65

異質性および傾向性に関する χ^2 検定。

^a 55 歳未満 対 55 歳以上, 異質性検定の p 値 (ジストニア: $p < 0.001$, 発症時のジストニア: $p < 0.001$, 運動誘発性ジストニア: $p < 0.001$, 「off」期ジストニア: $p < 0.0001$)。

^b 45 歳未満 対 45 歳以上, 異質性検定の p 値 (peak-dose ジストニア: $p = 0.004$)。

Table 4 発症時年齢群別に示したジスキネジアの有無と重症度

Onset group	All n (%)	<45 yr n (%)	45–54 yr n (%)	55–64 yr n (%)	≥ 65 yr n (%)	P-value	P-value for trend	<45 vs. =45 P-value	<55 vs. =55 P-value
Dyskinesia present	80 (23)	28 (42)	32 (31)	13 (15)	7 (7)	<0.001	<0.0001	<0.001	<0.001
Presence of Dyskinesia between:									
1–25% of waking day	45 (56)	10 (36)	20 (63)	9 (69)	6 (86)	0.12		0.01	0.217
26–50% of waking day	24 (30)	14 (50)	6 (19)	2 (23)	1 (14)				
51–75% of waking day	5 (6)	3 (11)	2 (6)	0	0				
76–100% of waking day	6 (8)	1 (4)	4 (13)	1 (8)	0				

異質性および傾向性に関する χ^2 検定。

Abstract

薬物未投与のパーキンソン病患者における衝動性と強迫性

Impulsivity and Compulsivity in Drug-Naïve Patients with Parkinson's Disease

* **Angelo Antonini, MD, Chiara Siri, PsyD, Gabriella Santangelo, PhD, Roberto Cilia, MD, Michele Poletti, PsyD, Margherita Canesi, MD, Alessandra Caporali, PsyD, Francesca Mancini, MD, Gianni Pezzoli, MD, Roberto Ceravolo, MD, Ubaldo Bonuccelli, MD, and Paolo Barone, MD, PhD

*Department of Neurology, Parkinson Institute, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milan, Italy

**Department for Parkinson's Disease, IRCCS San Camillo, Venice and University of Padua, Venice, Italy

背景: パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者ではドパミン補充療法中の異常反復行動が報告されており、衝動性など、素因となる個人特性との関連が指摘されている。しかし、これまでのところ、ドパミン補充療法開始前の PD 患者においては、衝動性および強迫性症状は検討されていない。我々は以前、イタリア人コホートの 20% に衝動制御障害 (impulse control disorder; ICD) があることを報告している。

方法: 新規に診断され、薬物投与を受けていない一連の PD 患者 103 例 (平均年齢: 60.5 ± 9.2 歳, 平均罹病期間: 15.4 ± 15.3 カ月) を対象に、強迫的な性行動、強迫買い物症、間欠性爆発性障害 [Minnesota Impulsive Disorders Interview (MIDI) で評価], 病的賭博 [South Oaks Gambling Screen (SOGS) で評価] のスクリーニングを行った。衝動性は Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11), 強迫症状は Maudsley Obsessional-Compulsive Questionnaire (MOCQ/R) で評価した。抑うつ [Geriatric Depression Scale 15

items (GDS-15) で評価] と全般的な認知機能状態も評価した。また、ICD の発現頻度を健常対照群と比較した。

結果: スクリーニングの結果、PD 患者の 17.5% は、MIDI (17/103 例) および SOGS (1/103 例) において 1 つ以上の ICD に関して陽性であったが、DSM-IV 基準に基づく障害のある者はいなかった。これらの発現頻度は健常対照群とほぼ同じであった。ICD を伴う PD 患者は、BIS-11 の注意衝動性サブスケール (15.2 ± 4.8 対 18.7 ± 4.9 , $p = 0.007$) および MOCQ/R の疑惑 (Doubting) サブスケール (0.67 ± 1.1 対 1.5 ± 1.2 , $p = 0.007$) のスコアが高い傾向にあった。また、GDS-15 と BIS-11 との間に正の相関が認められた。

結論: 治療開始前の早期 PD 患者で、我々が過去に行った調査の健常対照群の結果と同様、ICD がかなり高い割合で認められた。また、衝動性と抑うつとの関連が認められた。ドパミン補充療法の開始前には、詳細な行動評価を行うことが推奨される。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 3, 2011, pp. 464–468

Key Word パーキンソン病, 薬物未投与, 衝動制御障害, 衝動性, 強迫性

Table 1 衝動制御障害の有無に基づくPD患者の背景、臨床的特徴と全般的認知機能

Features	Total patients (n = 103)	ICD positive (n = 18)	ICD negative (n = 85)	P value
Men, n (%)	67 (65%)	15 (83%)	52 (61%)	0.06
Age	60.5 (9.2)	58.3 (9.7)	60.9 (9.1)	0.40
Education	11.5 (4.6)	13.4 (4.7)	11.1 (4.5)	0.06
Disease duration (mm)	15.4 (15.3)	19.3 (16.5)	14.6 (15.0)	0.25
UPDRS II	6.9 (4.1)	7.1 (3.5)	6.9 (4.4)	0.89
UPDRS III	16.4 (8.7)	16.5 (8.1)	16.4 (8.9)	0.95
H&Y stage	1.5 (0.5)	1.4 (0.5)	1.6 (0.5)	0.14
MMSEc	28 (1.9)	27.4 (1.5)	28.3 (1.9)	0.07
FABc	15.6 (2.1)	15.2 (2.1)	15.7 (2.1)	0.36
GDS-15	4.4 (3.5)	5 (4)	4.3 (3.5)	0.50

値は平均値 (SD)。

ICD 陽性群と陰性群を比較した p 値は両側 t 検定で算出した。男性の割合に関する p 値は χ^2 検定で算出した。

MMSEc = Mini Mental State Examination 補正後スコア, FABc = Frontal Assessment Battery 補正後スコア

Table 2 ICD のある PD 患者数 (%) と分布

ICDs scales	N total
SOGS	1 (0.9%)
MIDI tot	17 (17.5%)
Compulsive buying	11 (11%)
Compulsive sexual behavior	11 (11%)
Intermittent explosive disorder	8 (7%)

MIDI = Minnesota Impulsive Disorders Interview, SOGS = South Oaks Gambling Screen (病的賭博)

Table 3 ICD の有無に基づくPD患者の行動および精神医学的スクリーニングスケールの平均スコア

Scales	Total patients (n = 103)	ICD positive (n = 18)	ICD negative (n = 85)	P value*
BIS-11 total	63.7 (9.5)	65.6 (12.4)	63.3 (8.8)	0.34
Attention	15.8 (5.0)	18.7 (4.9)	15.2 (4.8)	0.007
Motor	25.0 (4.7)	25.4 (5.9)	24.9 (4.4)	0.69
Lack of planning	26.1 (4.8)	28.1 (4.6)	25.7 (4.8)	0.14
MOCQ/R total	4.7 (3.4)	6.3 (3.6)	4.4 (3.3)	0.03
Checking	2.2 (2.2)	2.9 (2.4)	2.1 (2.1)	0.12
Cleaning	2.0 (1.5)	2.3 (1.4)	1.9 (1.4)	0.31
Doubling	0.8 (1.1)	1.5 (1.2)	0.7 (1.1)	0.007
SOGS	0.2 (0.7)	0.50 (1.5)	0.16 (0.7)	0.04

値は平均値 (SD)。

*Bonferroni 補正後の p 値は $p > 0.006$ に設定。どの比較も有意差には達していない。

Abstract

認知機能状態別にみるパーキンソン病患者の皮質萎縮パターン

The Pattern of Cortical Atrophy in Patients with Parkinson's Disease According to Cognitive Status

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

*Department of Neurology, Jeju University College of Medicine, Jeju, Korea

背景: パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では認知障害がよくみられる。認知症を伴う PD (Parkinson's disease with dementia; PDD) に加え、軽度認知障害を伴う PD (mild cognitive impairment in Parkinson's disease; PD-MCI) という概念が導入されている。

方法: PD 患者の認知機能状態に対応する脳構造の候補となる部位を特定するため、認知機能正常 PD (Parkinson's disease with intact cognition; PD-IC) 群 (23 例)、PD-MCI 群 (27 例)、PDD 群 (18 例) を対象に、ボクセル・ベース・モルフオメトリー (VBM) を用いて灰白質密度を比較した。

結果: PD 患者群を通じて背景データはほぼ同じであったが、PD-IC 群に比べて PD-MCI 群および PDD 群では全般的な認知機能障害がより重度であり、罹病期間も長かった。灰白質密度は、健常対照群に比べ、PD-IC 群

の左後頭葉、PD-MCI 群の両側頭葉、左前頭葉前部、左の島、右後頭葉、また PDD 群の広範囲の脳領域で有意に低かった。PD-IC 群と比較した場合、PD-MCI 群では右中前頭葉の灰白質密度が有意に低く、PDD 群では右頭頂葉、右中前頭葉、右の島、右レンズ核の灰白質密度が低かった。PDD 群では、PD-MCI 群に比べ、両中側頭葉、右下側頭葉、左中前頭葉前部、左上前頭葉前部の灰白質密度が有意に低かった。認知症を発症するまでの罹病期間が短かった (5 年未満) PDD 患者では、同罹病期間が長かった (5 年以上) 患者よりも、後部帯状回の灰白質萎縮が高度であった。

結論: 本データから、PD 患者の皮質萎縮の範囲は、認知障害レベルの悪化に伴って拡大することが示唆される。また、様々な解剖学的基質が各認知機能状態に対応するものと考えられる。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 2, 2011, pp. 289–296

Key Word パーキンソン病, 軽度認知障害, 認知症, 皮質萎縮

Table 2 認知機能正常パーキンソン病 (PD-IC) 群, 軽度認知障害を伴うパーキンソン病 (PD-MCI) 群, 認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) 群において灰白質密度に有意差が認められた解剖学的部位

Talairach Coordinates			Side	Anatomical location	$P_{\text{uncorrected}}$	Cluster size, mm ³	Z_{max}
X	Y	Z					
PD-IC > PD-MCI							
24	14	52	Right	Middle frontal gyrus	<0.0001	78	3.97
PD-IC > PDD							
35	23	-8	Right	Insula	<0.0001	53	3.72
33	11	0	Right	Lentiform nucleus	<0.0001	52	3.66
47	9	36	Right	Middle frontal gyrus	<0.0001	62	4.17
40	-40	45	Right	Inferior parietal lobule	<0.0001	399	4.00
36	-51	48	Right	superior parietal lobule	<0.0001	399	3.68
PD-MCI > PDD							
54	-4	-32	Right	Inferior temporal gyrus	<0.0001	55	3.71
54	-16	-30	Right	Inferior temporal gyrus	<0.0001	95	3.43
60	-19	-23	Right	Middle temporal gyrus	<0.0001	95	3.72
-46	-15	-12	Left	Middle temporal gyrus	<0.0001	82	4.02
-30	59	1	Left	Middle frontal gyrus	<0.001	53	3.29
-26	51	6	Left	Superior frontal gyrus	<0.0001	53	3.40



ドパミン作動性パーキンソン病治療徐放性製剤

薬価基準収載

ミラペックス® LA錠 0.375mg
1.5mg

Mirapex®-LA Tablets 0.375mg・1.5mg

プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠

新発売

劇薬、処方せん医薬品^注

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

「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、添付文書をご参照ください。

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



2011年7月作成



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社