



Movement Disorders

日本語版 Vol.5 No.2 October 2011

INCLUDED IN THIS ISSUE

Full Articles

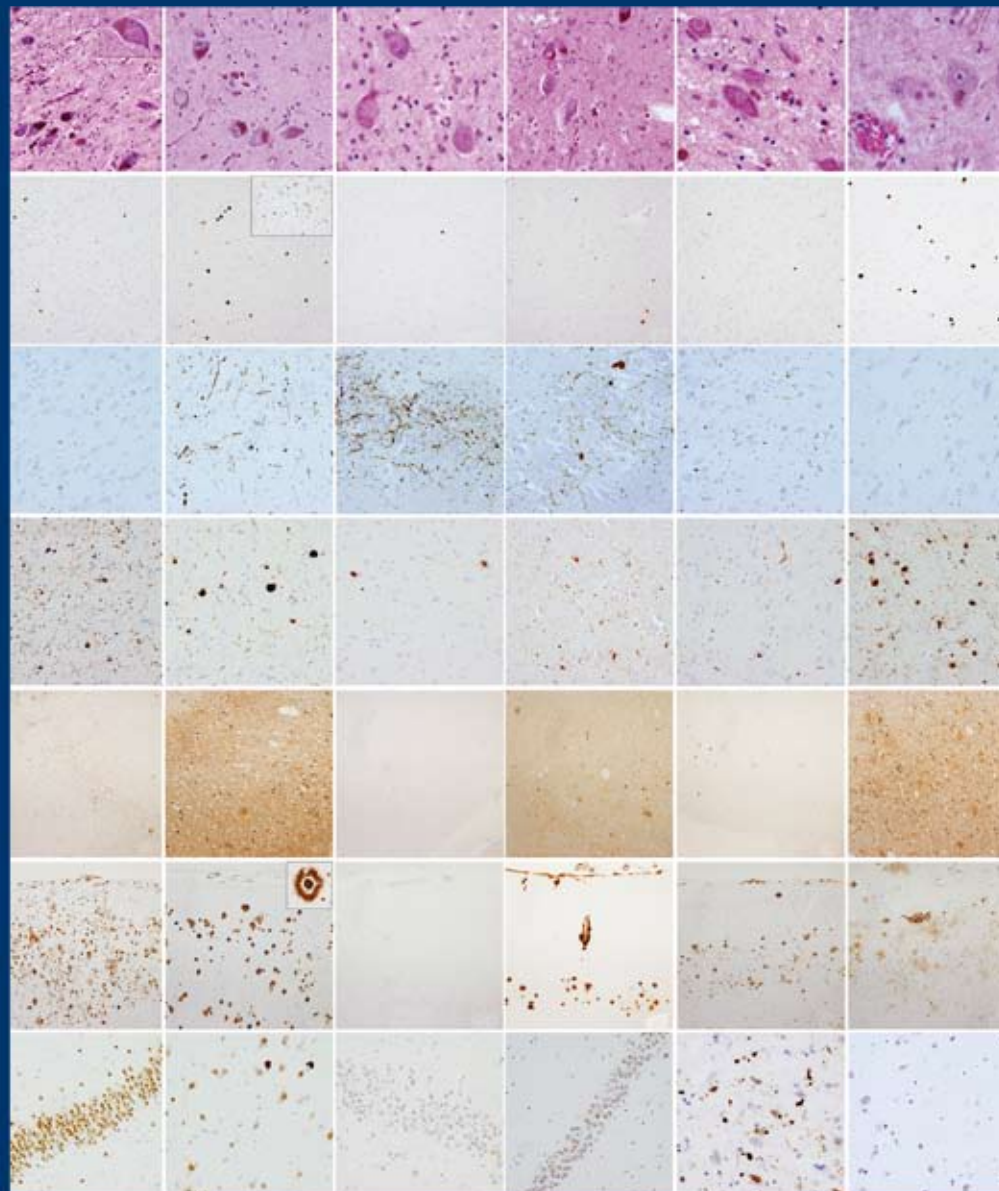
パーキンソン病の運動症状発現前の
非運動症状に関する批判的評価：
早期診断と神経保護試験の設計にお
ける潜在的有用性

運動異常症の分類

Abstracts

嗅覚障害と脳に関連性：
パーキンソン病における代謝

他 8 本収載



Movement Disorders

Editors-in-Chief

Jose A. Obeso, MD, PhD

Department of Neurology
University of Navarra
Pamplona, Spain
E-mail: movementdisorders.east@gmail.com

C. Warren Olanow, MD, FRCPC

Departments of Neurology and Neuroscience
Mount Sinai School of Medicine
New York, New York, USA
E-mail: movementdisorders.west@gmail.com

Associate Editors

Erwan Bézard

Bordeaux, France

Kailash P. Bhatia

London, United Kingdom

David J. Burn

Newcastle, United Kingdom

Karl Kiebertz

Rochester, New York, USA

Serge Przedborski

New York, New York, USA

Kapil Sethi

Augusta, Georgia, USA

Assistant Editor

Manuel Alegre

Pamplona, Spain

Steven Frucht

New York, New York, USA

CME Editor

Kelly Lyons

Kansas City, Kansas, USA

Editorial Office

Julie Nash

Managing Editor, *Movement Disorders*

Phone: 919-267-6831; E-mail: julie@jeditorial.com

International Editorial Board

Dag Aarsland

Stavanger, Norway

Maren E. Bodden

Marburg, Germany

Paolo Calabresi

Perugia, Italy

Richard Camicioli

Edmonton, Alberta, Canada

Mark R. Cookson

Bethesda, Maryland, USA

Ted Dawson

Baltimore, Maryland, USA

Alfonso Fasano

Rome, Italy

Glenda Halliday

Sydney, Australia

Nobutaka Hattori

Tokyo, Japan

Robert Hauser

Tampa, Florida, USA

Karl Kiebertz

Rochester, New York, USA

Christine Klein

Luebeck, Germany

Paul Krack

Grenoble, France

Stephane Lehericy

Paris, France

Andres Lozano

Toronto, Ontario, Canada

Pablo Martinez-Martin

Madrid, Spain

Mike McDermott

Rochester, New York, USA

Giuseppe Meo

Rome, Italy

Janis Miyasaki

Toronto, Ontario, Canada

Tetsutaro Ozawa

Niigata, Japan

Walter Paulus

Göttingen, Germany

Ralf Reilmann

Muenster, Germany

Webster Ross

Honolulu, Hawaii, USA

Terrance Sanger

Palo Alto, California, USA

Susanne A. Schneider

Luebeck, Germany

W.M. Michael Schüpbach

Paris, France

Klaus Seppi

Innsbruck, Austria

Andrew Singleton

Bethesda, Maryland, USA

David G. Standaert

Birmingham, Alabama, USA

Fabrizio Stocchi

Chieti, Italy

Louis Tan

Singapore, Singapore

Mathias Toft

Oslo, Norway

Claudia Trenkwalder

Kassel, Germany

Josep Valls-Solé

Barcelona, Spain

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.2 October 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 神経内科学講座教授	高橋 良輔	京都大学医学研究科臨床神経学教授
	(五十音順)		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
	梶 龍児	徳島大学医学部神経内科教授	服部 信孝	順天堂大学医学部脳神経内科教授
	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	山本 光利	香川県立中央病院神経内科主任部長

Full Articles

パーキンソン病の運動症状発現前の非運動症状に関する批判的評価: 早期診断と神経保護試験の設計における潜在的有用性	2
運動異常症の分類	12

Abstracts

嗅覚障害と脳の関連性: パーキンソン病における代謝	24	パーキンソン病・蛋白質・プリオン: マイルストーン	34
パーキンソン病における軽度認知障害の特性検討	26	Lewy小体関連疾患の診断を目的とした ¹²³ I-MIBG 心筋シンチグラフィーのメタアナリシス	36
進行したパーキンソン病の治療における 視床下核深部脳刺激とDuodopaの比較	28	上肢局所性ジストニアにおける脳領域間の機能的連携の異常: 脳波による「相互情報量」解析	38
レボドパ誘発性ジスキネジアを伴うパーキンソン病では 前頭葉前部容積が増大している: ボクセル・ベース・モルフォメトリー研究	30	ミトコンドリア病におけるパーキンソン症候群と パーキンソン病	40
パーキンソン病における病的賭博・性欲過剰・強迫摂食の 相対的な神経心理学的プロファイル	32		

パーキンソン病の運動症状発現前の非運動症状に関する批判的評価：早期診断と神経保護試験の設計における潜在的有用性

A Critical Appraisal of the Premotor Symptoms of Parkinson's Disease: Potential Usefulness in Early Diagnosis and Design of Neuroprotective Trials

Anthony E. Lang, MD, FRCPC

University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

早期運動徴候を示して医師を受診するパーキンソン病患者では、神経変性過程が既に成立している。パーキンソン病では、典型的な臨床像を呈する何年も前から様々な非運動症状がみられることは、ますます多くのエビデンスで示されている。有効な疾患修飾療法の探索が進んでいることを考えれば、運動症候群の発現を遅延さらには予防することを明確な目標として、まだ運動症状のないごく初期の患者に、いかに疾患修飾療法を適用していくのかを検討することは理に適っている。しかし、これらの非運動症状の多くは非特異的であり、一般集団においても珍しくはない。真の、パーキンソン病の

運動症状発現前の症状としてこれらの症状を示している個人を特定できるようにすることが、重要な課題の1つである。パーキンソン病関連の病理学的異常の有無を判定でき、適用範囲が広く信頼性も高いバイオマーカー（疾患重症度と進行速度に関するバイオマーカーも含む）が開発されるまでは、運動症状発現前の潜在的な症状を、選択した集団でさらに評価していくことが、今後の疾患修飾療法研究の基礎として役立つであろう。本論文では、パーキンソン病の運動症状発現前の症状について、現在までの知見をレビューし、早期診断と神経保護試験の設計における潜在的意義を考察する。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 5, 2011, pp. 775–783

Key Word パーキンソン病, 運動前 (運動症状発現前), 非運動症状, スクリーニング, 神経保護, 嗅覚, REM 睡眠行動障害

運動前症状の概念

パーキンソン病患者が様々な非運動症状を示すことは、近年ますます認識されるようになってきた¹。これらの非運動症状の一部は、ドパミン補充療法に反応するだけでなく、ドパミン刺激レベルの変動に応じて fluctuation を示す場合もある²。一方、非運動症状の大部分はレボドパミン抵抗性で、非ドパミン作動系に影響を及ぼす病変に由来すると考えられている¹。これらの多くは疾患経過の後期に発現し、進行性かつ治療抵抗性の運動機能障害 (disability) に大きく関与する。これに対し、ある種の非運動症状は、本疾患のごく初期にみられる可能性があり、運動症状に先立って生じる場合もある。そのため、運動

症状発現前という意味で、「運動前 (premotor)」という用語が使われる。Table 1 には、潜在的な運動前症状 (ごく初期の病理学的変化に起因するものと定義) とみなしうる強力あるいは示唆的なエビデンスが得られている症状の一覧を示す。Table 2 には、既存文献で最も強く支持されている運動前症状について、臨床像と病変との考えられる相関性を提示している。本レビューではこれらに焦点を当てて検討する。

明らかなパーキンソン病の発症前に生じうる症状については、多くの文献で報告されている。その古典的な例として最もよく知られているのは、リスク回避的な「パーキンソン性格 (Parkinson personality)」であろう。このような症状は、理論上、パーキンソン病になりやすい素因 (す

Table 1 パーキンソン病の潜在的な運動前症状

Strongest evidence
• Olfactory deficit
• Constipation
• Sleep disorders (EDS, RBD)
• Depression
Suggested links
• Other autonomic dysfunction (eg, cardiac)
• Anxiety
• Visual disturbances
• Cognitive changes
• Restless legs syndrome
• Apathy
• Fatigue
• Personality characteristics

EDS = 日中過眠 (excessive daytime sleepiness)

RBD = REM 睡眠行動障害 (rapid eye movement sleep behavior disorder)

なわちリスク因子)として働くか、または、実際には既に成立している疾患過程のごく初期の病像として認められる。パーキンソン病の病変が、黒質緻密部への出現よりもかなり前に、様々な末梢および中枢神経系領域に存在しうことは、現在では広く認識されている。このような病変を原因とする症状は、「臨床前 (*preclinical*)」、「前駆 (*prodromal*)」、「運動前 (*premotor*)」など、様々な用語で表現されてきた。実際にこれらの症状が黒質外病変と関連しているとすれば、これらは実のところ、疾患独自の特徴として認識されるべき臨床像ということになる(すなわち、その後の疾患発症に関する単なるリスク因子ではなく、既に成立した疾患状態に起因する)。これらの症状と既に成立した病態との関連性、また、予測されるその後の典型的な運動症候群への進展との関連性について、最も的確に表現しているのは「運動前 (*premotor*)」という用語であろう。現時点では、既に成立した病態に関する決定的なバイオマーカー (疾患重症度と進行速度に関するマーカーも含む) は存在せず、その一方では疾患修飾療法が開発されつつある。こうした状況を考えると、より明らかな運動症状の発現前に病態の存在を確定するために、これらの運動前症状をいかに利用できるかについて検討することは理に適っている。例えば、臨床試験の設計を大きく転換させ、既に成立した運動症状の進行を遅らせるという従来のものから、運動症状の完全な予防を目指すものへと変えていくことが可能であろう。

Table 2 運動前症状：臨床像と病変との潜在的な相関

Clinical feature	Possible sites of causative pathology
Olfactory dysfunction	Olfactory bulb, anterior olfactory nerve, amygdala, perirhinal cortex
Autonomic disturbances (cardiac denervation, postural hypotension, urinary bladder dysfunction, excessive sweating, constipation, etc.)	Sympathetic ganglia, amygdala, parabrachial nerve, dorsal vagal complex, intermediolateral column of spinal cord, enteric neurons
Depression and behavioral/emotional dysfunction	Raphe nuclei; locus ceruleus; amygdala; mesolimbic, mesocortical, and mesothalamic DAergic systems; cingulate cortex
RBD, sleep disturbances	PPN, ceruleus-subceruleus; thalamus, hypothalamus

PPN = 大脳脚橋核 (pedunculopontine nucleus)

RBD = REM 睡眠行動障害 (rapid eye movement sleep behavior disorder)

パーキンソン病の定義

パーキンソン病患者が古典的な早期運動症状を最初に呈した際、その基礎にある神経変性過程は既に成立しており、この点は一般に認識されている。しかし、それまでどのくらいの期間にわたり変性過程が継続してきたのか、また、その正確な初発部位がどこなのかについては、なお論争的となっている。本疾患の著しい不均一性を考えると、実際のところ、これらはおそらく患者ごとに異なるのであろう。事実、パーキンソン病は単一かつ均一な病態であるという考え方から離れ、「パーキンソン病群 (Parkinson's diseases)」という概念を認めるのであれば³、「運動前 (*premotor*)」症状に関する我々の理解も変えていく必要があるであろう。パーキンソン病の定義方法を積極的に再評価することが不可欠である³。ある者は、レボドパに対する持続的かつ良好な反応が得られ、典型的には黒質緻密部のドパミン作動性ニューロン変性を伴う臨床的症候群としてパーキンソン病を定義するであろう。一方、別の者は、「確定」診断には、剖検時のLewy小体病変の所見も必要であると主張するであろう。こうした点を考慮すると、古典的な臨床運動症候群 (他の広範囲にわたる臨床症状の有無を問わない) がなくても、同一の病理学的変化がパーキンソン病を引き起こしているのかという疑問が当然浮かんでくる。臨床症状、基礎にある生化学的異常、病因、病理学的変化のみに基づいてパーキンソン病を定義するというアプローチには、それぞれ様々な問題があり、これらについては本レビューで検討しな

い。パーキンソン病の病因および発症機序に関する理解は進歩を続けており、我々は、本疾患を構成する諸要素の定義を繰り返し見直し、不適切かつ不正確な情報に基づいた古い定義から脱却していく必要がある。

運動前症状の病理学的基礎

運動前症状の概念と、運動症状発現前に本疾患を診断できるか否かについては、Braak ら⁴の研究がその検討を活性化してきた。Braak らは、 α シヌクレイン病変が前嗅核および下部脳幹（迷走神経の背側運動核）で最初に生じ、延髄から上行性に拡がり、黒質緻密部に病変が及ぶのは Braak stage 3 になってからであるというエビデンスを示した。この研究では、生前に運動症状を伴うパーキンソン病や認知症は認められなかったものの、剖検で Lewy 小体が見出された個体の脳も検討している〔偶発的 Lewy 小体病 (incidental Lewy body disease; ILBD)〕。この研究は、ILBD の人が十分長生きした場合には明らかなパーキンソン病を発症するという概念に大きく基づいている。ILBD が「症候前性 (presymptomatic) パーキンソン病」であるとの概念を強く支持する研究結果として、ILBD 症例の黒質ニューロン密度および線条体と心外膜のチロシンヒドロキシラーゼ染色程度が、健常者とパーキンソン病患者の間であることが示されている⁵。パーキンソン病の運動前症状を理解するには、ILBD が早期パーキンソン病であるとの認識が大きな前提となるが、この考え方は普遍的に受け入れられているわけではない⁶。

本稿で考察する運動前症状の一部は、末梢自律神経系の病変に由来すると考えられている。一般にパーキンソン病は、軽度の末梢神経系病変を伴う中枢神経系疾患とみなされているが、興味深いことに、実際には末梢神経系から始まる可能性が考えられる。中枢神経系病変の非存在下で、Lewy 小体や Lewy neurite が星状神経節と心交感神経叢⁷、Auerbach 神経叢⁸、副腎髄質⁹で認められた例があり、最近では、腹部骨盤部手術または膀胱前立腺手術を受けた神経学的に正常な例において〔うち1例はその後、REM 睡眠行動障害 (rapid eye movement sleep behavior disorder; RBD) と診断〕、自律神経叢に α -シヌクレイン凝集体が認められている¹⁰。

感度・特異度・陽性適中率に関する諸問題

Table 1 からわかるように、パーキンソン病に特異的な運動前症状は1つもない上に、その一部は一般集団においても珍しくはない。したがって、運動前症状とその早期診断マーカーとしての利用可能性を論じる前に、感度、特異度、陽性適中率の概念を簡単に見直しておくことが重要である。

$$\text{感度} = \frac{\text{真陽性 (注目する運動前症状の存在に関して)}}{\text{(真陽性 + 偽陰性)}}$$

$$\text{特異度} = \frac{\text{真陰性}}{\text{(偽陽性 + 真陰性)}}$$

$$\text{陽性適中率} = \frac{\text{真陽性}}{\text{(真陽性 + 偽陽性)}}$$

上の式からわかるように、感度は、パーキンソン病患者が、問題とされる特性を呈する可能性はどの程度か（すなわち、真陽性+偽陰性の合計に対する真陽性の割合）、特異度は、非パーキンソン病患者がその特性を呈する可能性はどの程度か（偽陽性+真陰性の合計に対する真陰性の割合）を表している。注目する症状（例、特定の運動前症状）に関する陽性適中率は、その特性を有する個体が実際にパーキンソン病である尤度を表す（真陽性+偽陽性の合計に対する真陽性の割合）。陽性適中率は、問題としている疾患の有病率に大きく影響される（ある集団における真陽性例数は、感度と有病率の積に等しい）。サンプル集団におけるパーキンソン病有病率が高いほど、陽性適中率も高くなる。したがって、疾患予測因子としてのある症状の有用性を検討する場合、一般集団におけるその症状の頻度（偽陽性）と、同一集団で予測されるパーキンソン病の頻度（有病率）の両者を検討することが重要である。後述のように、今後、その後パーキンソン病を発症する個体を運動前症状に基づいて予測する試験を設計する際には、試験の成功率を高めるため、パーキンソン病発症リスクの高い集団〔例、パーキンソン病患者の近親者、*LRRK2* の G2019S 変異のような浸透率の低い遺伝子変異のキャリア（実質的には有病率が高い）〕を最初にスクリーニングする必要がある。その際には、スクリーニング手段を組み合わせ、複数の運動前症状を評価することになるであろう（偽陽性率の低下が期待さ

れる)。別の方法としては、例えば特発性 RBD (iRBD, 後述) のある個体など、成立したシヌクレイン病変とより強く相関する非運動症状が既にみられる集団を対象に、同様のスクリーニングを行うことが考えられる。

個々の運動前症状を検討する前に、さらに数点補足しておきたい。早期の非運動症状とその後の運動症状を伴うパーキンソン病の発症、また、明確な Lewy 小体病変による別の主要症状としての認知症 (すなわち Lewy 小体型認知症) の発症との関連を確立するためには、大規模で質の高い前向き研究が必要である。下記の各論で述べるように、いずれの運動前症状も、基礎にある Lewy 小体病変に関する感度ないし特異度は高くなく (iRBD は例外かもしれない)、疾患スクリーニングにおけるこれらの実用性は著しく制限されるであろう。また、疾患リスクとの関連性が高くはない複数のリスク因子を統合し、単一のリスク推定値として評価しても、スクリーニング成績はほとんど改善しないことが指摘されている¹¹。しかしながら、信頼性の高いバイオマーカーが開発され、現実的にこれらの因子が既に成立した疾患を反映するようになるまでは、研究目的におけるこれらの併用が、対象疾患の可能性が高い集団に被験者を限定する最良の方法となるであろう。こうした試験により、将来の有効なバイオマーカーの妥当性の確認も促進されると考えられる。

有力なエビデンスが得られている運動前症状

抑うつと不安

抑うつと不安はともに早期パーキンソン病患者での発現が知られており、また、両者とも、その後パーキンソン病を発症する個体でより多くみられることが報告されている。これらの症状は、運動症状発現の平均 3～6 年前、場合によっては 20 年も前に生じる可能性がある¹²。パーキンソン病と先行する精神障害との関連性を評価した Mayo Clinic の研究によると、抑うつ障害でのオッズ比は 1.9、不安障害では 2.2、両者が同一患者に認められる場合は 2.4 であった¹³。ただし、これらの診断は一般集団でも珍しくない。Mayo Clinic の研究では、対照被験者のそれぞれ 14.8%、25.5% および 7.1% に認められ、その後のパーキンソン病の発症予測におけるこれらの症状の感度と特異度はきわめて低い。スクリーニング検査の評価においては、ある検査 (ここでは抑うつまたは不安の存在)

の「性能 (performance)」は、5% 偽陽性率における検出率 (DR_s と略される) で表されることが多い¹⁴。抑うつおよび不安症状による DR_s はきわめて低いと考えられる。

認知機能症状および微弱な運動症状

Adler らは、剖検に同意した高齢者の大規模コホートを継続的に評価している。最近になって、70 例に関する前向き評価の結果が発表され、うち 15 例は ILBD であることが判明した。入念な神経心理学的検査を行ったが、その大部分では 2 群を鑑別することができず、唯一有意差が認められたのは Trails B 検査の成績のみであった¹⁵。前述のように、線条体チロシンヒドロキシラーゼの低下は予想通り認められたものの、ILBD 例と非 ILBD 例とを鑑別可能な微弱な運動機能障害に関するエビデンスは認められなかった。別の研究者らは、おそらく運動症状発現前の状態にある個体で、微弱な運動機能障害のエビデンスを見出している。例えば、Mirelman らは、無症状の *LRRK2* G2019S 変異キャリアと非キャリアとを比較し、微弱であるが有意な歩行障害について報告している¹⁶。

自律神経障害—便秘

便秘はきわめて一般的なパーキンソン病症状であり、迷走神経の背側運動核、前神経節脊髄神経、筋層間および粘膜下神経叢には明確なシヌクレイン病変がみられる¹⁷。迷走神経背側運動核のコリン作動性ニューロンの脱落と消化器症状は相関しないことから、末梢自律神経系の重要性が強調される¹⁸。最近になり、パーキンソン病患者の結腸生検試料でも、粘膜下にシヌクレイン病変が確認できることが報告された¹⁹。いくつかの研究において、一般に便秘は、パーキンソン病発症の 10～18 年以上前に遡って発現することが実証されている¹²。24 年間の追跡調査を行った Honolulu-Asia Aging Study では、1 日の排便回数が少ないほどパーキンソン病の発症率は高く²⁰、特に、排便回数が持続的に少なく、下剤を頻繁に使用する被験者 (すなわち、治療抵抗性の便秘を有する者) で発症率が高かった²¹。その後、Honolulu-Asia Aging Study では、1 日の排便回数と、脳所見で確認された ILBD 個体の割合との間に、同様の負の相関があることが示されている²²。ごく最近の Mayo Clinic の研究によると、パーキンソン病発症前の便秘に関するオッズ比は 2.48 で、便秘の発現と運動症状との間には 7.9 年間 (< 1.0～65.2 年) の時間差があった²³。しかしながら、予測されるように、

パーキンソン病における便秘の特異度は非常に低く、早期運動前症状の鑑別においてこの症状が単独で役立つとは考えにくい。興味深いことに、黒質緻密部または青斑における Lewy 小体の非存在下で、晩年における便秘と死亡時の黒質ニューロン密度低下との間に関連が認められている²⁴。残念ながら、この研究は、腸管または迷走神経背側運動核におけるシヌクレイン病変については言及していない。

自律神経障害—心臓の脱神経

現在では、心臓のノルアドレナリン作動性交感神経ニューロンの病変は、パーキンソン病の一般的な特徴として広く認識されている。実際、Lewy 小体病変（パーキンソン病および Lewy 小体型認知症）のある患者と、対照被験者ならびにパーキンソニズム（例、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺）または認知症（例、アルツハイマー病）を呈する他の疾患の患者との鑑別において、 $[^{123}\text{I}]$ -MIBG 心筋シンチグラフィーがきわめて有効であることが報告されている²⁵。ただし、この所見は、 $[^{123}\text{I}]$ -MIBG 心筋シンチグラフィーを評価したすべての研究によって支持されているわけではない（例えば Chung らの研究²⁶）。これらの変化がパーキンソン病のごく初期に生じうることを示す根拠は、増えつつある。前述のように、シヌクレイン病変は ILBD 患者の心臓交感神経にも認められる⁵。Orimo らは、 α シヌクレイン凝集に関与する逆行変性過程（dying-back process）について、きわめて強力なエビデンスを示した。チロシンヒドロキシラーゼ免疫反応性軸索が保持されている早期 ILBD では、遠位において優位な α シヌクレイン凝集体の蓄積が認められる。この関係は晩期 ILBD やパーキンソン病では逆転し、前者ではチロシンヒドロキシラーゼ免疫反応性軸索が減少し、後者では軸索と細胞体でより近位の凝集が認められる²⁷。したがって、パーキンソン病では、傍脊椎交感神経節のノルアドレナリン作動性ニューロンが脱落する前に、 α シヌクレイン凝集とそれに続く心臓交感神経の遠位軸索の変性が生じる。もし、この理論が正しければ、心臓脱神経がごく初期の運動前症状の1つであることを示すエビデンスが実証される可能性がある（後述）。

嗅覚消失

Braak 分類⁴によると、パーキンソン病の中樞神経系病変の中でも、前嗅核および嗅索はごく初期に α シヌクレ

イン凝集の影響を受ける。生体の嗅覚機能評価には様々な方法がある。臭気同定検査〔例えば University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)〕や、嗅覚による検出（閾値）・同定・識別を組み合わせた検査法（例えば Sniffin' Sticks）などがある。パーキンソン病の初期に生じうる運動前症状の1つとして嗅覚障害を評価する場合、大規模集団スクリーニングに容易に適用できることが、これらの嗅覚検査の主な利点となろう。より複雑な評価法としては、嗅覚事象関連電位の測定や拡散強調磁気共鳴画像の撮影のほか、場合によっては生検もありうる。一般集団では、頭部外傷、喫煙、上気道感染症などによる嗅覚障害が比較的よくみられ、アルツハイマー病や多系統萎縮症といった他の神経変性疾患の症状としても認められる場合がある²⁸。したがって、パーキンソン病における嗅覚障害の特異性は比較的低い。その一方、現在では、嗅覚障害がパーキンソン病の特徴的な初期症状であり、患者が最初に運動徴候を呈した際には、通常、嗅覚障害が明確であることが、広く認識されている。パーキンソン病患者 400 例を対象とした最近の多施設共同試験では、患者（病期は問わない）の 96.7% に有意な嗅覚障害（嗅覚低下と嗅覚消失）のエビデンスが認められ、この値は年齢で補正すると 74.5% に低下した²⁹。「特発性嗅覚消失（idiopathic olfactory loss）」と診断された患者 30 例を対象とした試験では、11 例が経頭蓋的超音波検査において、パーキンソン病でみられるような黒質のエコー輝度上昇を示した。このうち 10 例でドパミントランスポーター（dopamine transporter; DAT）SPECT を実施したところ、5 例に大脳基底核におけるドパミン取り込みの明らかな低下が認められ、別の 2 例はボーダーラインの所見であった³⁰。健康高齢者では、嗅覚消失に伴い、DAT スキャンで線条体ドパミン脱神経を示すエビデンス³¹と、経頭蓋的超音波検査でのエコー輝度上昇領域の拡大および Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III（運動機能）のスコア上昇³²が認められている。長期的な Honolulu-Asia Aging Study のデータでも、生前の嗅覚機能低下と剖検時 ILBD 病変との間に明らかな関連性が認められた³³。また、Honolulu-Asia Aging Study は、臭気同定検査成績の最低四分位を上位 2 つの四分位と比較した場合、その後のパーキンソン病発症に関するオッズ比は 5.2 であると報告している³⁴。この関連性は 4 年を超える追跡調査では明確ではなく、この点は重要である。同様の結果は、どちらか一方がパーキンソン病を発症した

双生児ペアにおける臭気同定能力の試験でも明らかであった。非罹患同胞 19 例のうち 2 例は (二卵性および一卵性が各 1 例)、7.3 年の追跡調査後にパーキンソン病を発症した。両者とも試験参加時の UPSIT スコアは正常であったが、追跡調査期間中には、他の 17 例の非罹患双生児よりも有意に大きなスコア低下が認められた (-68%対 -24%)³⁵。また、Ponsen らは、パーキンソン病患者の近親者で、かつ嗅覚低下を示す 40 例を追跡調査している。このうち、2 年後の時点でパーキンソン病を発症していたのは 4 例であったのに対し³⁶、その 3 年後となる 5 年後の時点では、新たにパーキンソン病を発症していたのは 1 例のみであったと報告している³⁷。これらの結果を統合すると、嗅覚障害は、運動症状発現前の短い期間にのみ生じる可能性が示唆される。この知見は、運動前症状に関するスクリーニング計画立案時に考慮すべきであり、後述のように、単純な嗅覚評価と他のスクリーニング評価とを組み合わせる必要性を強く訴えるものである。

睡眠障害 - 日中過眠 (excessive daytime sleepiness)

睡眠異常がパーキンソン病と Lewy 小体型認知症において必ずみられる症状であることは、現在では広く認められている。Honolulu-Asia Aging Study では、日中過眠を伴う男性のパーキンソン病発症リスクは、日中過眠を伴わない男性に比べてはるかに高かった (オッズ比: 3.3)。これとは対照的に、不眠、昼寝、早朝ふらつき感 (early-morning grogginess)、頻回な夜間覚醒など、他の睡眠関連症状とパーキンソン病リスクとの間には、ほとんど関連が認められなかった³⁸。

睡眠障害 - REM 睡眠行動障害 (RBD)

現在では、RBD と α シヌクレイン病変との強い関連性が比較的良好に実証されているものの、さらなる大規模集団試験での検討が必要であり、臨床像と病変との関連性もさらに検討する必要がある。1996 年に発表された Schenck らの画期的な研究³⁹を発端とし、いくつかの研究において、「特異性 REM 睡眠行動障害」の患者は、多くの場合何年にもわたって同睡眠障害症状のみを経験し、その後パーキンソニズムまたは認知症を発症することが多いことが明らかにされている。Postuma らの最近の報告によると、神経変性疾患を示す新たなエビデンスが生

じるリスクは、5 年後で 17.7%、10 年後で 40.6%、12 年後で 52.4% である (26 例中 14 例がパーキンソン病、7 例が Lewy 小体型認知症、4 例がアルツハイマー病の基準を満たす認知症、1 例が多系統萎縮症を発症)⁴⁰。RBD の発症から他の症状発現までの潜伏期間は長期にわたる可能性があり、Claassen らの知見はこれを強調している。Claassen らは、その後にパーキンソニズムおよび/または認知症 (パーキンソン病、Lewy 小体型認知症または多系統萎縮症) を発症した iRBD 患者 550 例を検討し、このうち 27 例 (4.9%) において、RBD の発症と他の臨床症状の発現との間に 15 年以上の潜伏期間があったことを示した。この 27 例中 13 例はその後パーキンソン病と診断されており、RBD と運動症状発現との間の潜伏期間は 15 ~ 50 年 (平均 28.4 年) であった⁴¹。

iRBD がパーキンソン病の運動前症状であるとの考えをさらに支持する研究として、 α シヌクレイン病変の出現が知られている他の神経系において、iRBD 患者での病変の有無が評価されている。例えば、iRBD 患者では嗅覚機能が低下している⁴²⁻⁴⁴。iRBD は、経頭蓋超音波検査における中脳のエコー輝度上昇とも関連付けられている⁴⁵。しかし、嗅覚検査と経頭蓋超音波検査を併用した最近の 1 件の報告では、意外なことに、2 つの検査で明らかになった異常の間に相関は認められていない⁴⁴。iRBD では、心筋の¹²³I-MIBG 取り込みの心臓/縦隔比がパーキンソン病や Lewy 小体型認知症に匹敵するレベルまで低下しており、これらの疾患の患者と対照被験者、多系統萎縮症患者、進行性核上性麻痺患者を鑑別できる²⁵。多系統萎縮症では RBD がよく認められるため、多系統萎縮症との鑑別は特に重要である。¹²³I-MIBG 検査で認められる心臓の脱神経は、心拍変動として現れると考えられる。最近になって Azhu Valappil らは、心拍変動に関する様々な測定値を用いた判別解析パラダイムにより、iRBD 患者と対照被験者とを識別できると報告した⁴⁶。興味深いことに、この研究に参加し、3 回のポリソムノグラフィ検査を受けた患者 1 例では、3 年間の追跡調査期間中に心拍変動において劇的な低下 (drop) が認められた。この患者は、最後の評価から 3 ヶ月後にパーキンソン病を発症した (William Langston, 私信)。Postuma らは最近、iRBD 患者と対照被験者とを比較し、1 拍ごとの RR 間隔の変動 (時間領域および周波数領域) について明瞭かつ有意な差を認めた⁴⁷。Postuma らのグループは、iRBD 患者を対象に、その後神経変性疾患の他のエビデンスを示す患者と示さ

ない患者とを鑑別できる特徴について、慎重な検討を重ねている。1拍ごとのRR間隔の変動に関する彼らの研究では、パーキンソニズムまたは認知症を6.7年間の追跡調査期間中に発症した被験者としなかった被験者において、これらのどの測定値にも差は認められなかった⁴⁷。最初のポリソムノグラフィ検査データを慎重に評価したところ、その後パーキンソン病を発症した患者としなかった患者を識別する唯一の特徴は、顎部の緊張性活動亢進であった⁴⁸。さらに、Postumaらは最近になって、その後パーキンソニズムまたは認知症を発症したiRBD患者では、嗅覚障害と色覚障害の発現頻度が有意に高く、大部分の症例では、パーキンソニズムまたは認知症を発症する5年以上前にこれらの異常が検出可能であったと報告している⁴⁹。ただし、興味深いことに、初発症状が振戦であったパーキンソン病患者4例中3例では、パーキンソン病発症の間近になって初めて嗅覚障害と色覚障害のエビデンスが認められており、上述のHonolulu-Asia Aging Study³⁴や双生児試験³⁵の知見と一致している。

運動前症状を利用した早期診断および臨床試験の設計における課題

パーキンソン病の運動前症状を評価する際の倫理的問題は、他の疾患のハイリスク者における「発症前検査 (preclinical testing)」の場合と同様であるが⁵⁰、パーキンソン病ではどの運動前症状についても特異度が比較的低く、問題はさらに複雑である。現時点においてこのような検査が正当化されるのは、例えば「予防的」治療試験の対象集団の同定など、研究推進目的のみに限られるであろう。

パーキンソン病の有病率は比較的低いため（一般集団では約1/1000）、本疾患の罹患確率が高い比較的小数の人を特定するには、きわめて大人数をスクリーニングする必要がある。別の選択肢としては、疫学的に確認されたハイリスク集団（例、非喫煙者）、遺伝的リスクのある集団〔例、パーキンソン病のごく近い近親者をもつ集団、とりわけ、確定した遺伝子変異（*GBA*、*LRRK2*など）をもつ集団〕、他の潜在的な運動前症状（上述のいくつかのデータから支持されるもの）のある集団など、パーキンソン病検出確率の高いサブグループを標的とすることが考えられる。実際のところ、このようなアプローチでは、

OMP疾患の様々なタイプの「リスク」やマーカー、その後のパーキンソン病発症に関する「素因 (trait)」マーカー（例、非喫煙、農薬曝露、*GBA*または*LRRK2*変異）、既に成立した疾患に関する「状態 (state)」マーカー（評価例の少なくとも一部に認められる運動前症状など）が複合的に使用される。ただし、現在利用可能な環境リスク因子と比較的特異性の低い非運動症状（運動前症状の可能性もある）を用いても、必要なスクリーニング例数はあまり減少せず、また、確定した遺伝子変異やiRBDの発現は比較的まれであるため、大規模集団スクリーニングにおけるその有用性は制限される（初期研究では非常に興味深いと思われるが）。

SiderowfとStern⁵⁰が要約しているように、段階的スクリーニング法も利用できるであろう。すなわち、まず大人数を対象に、簡便かつ安価な方法で、高感度であるものの特異度は低い症状を評価し、続いて、最初のスクリーニング陽性例を対象に、より高価で特異性の高いツールを用いて第2段階のスクリーニングを実施する。特異度の低いパーキンソン病の運動前症状を神経保護試験の唯一のスクリーニング手段として用いても、試験に登録される偽陽性例が増加するだけであり、結果として試験の検出力は低下し、パーキンソン病発症リスクのない人を潜在的に有害な実験的治療的介入にさらすこととなる。すなわち、臨床試験目的ではおそらく、検査の特異度が最も重要な特性であり、一方、感度は試験の検出力に影響せず、サンプルサイズの増加により相殺可能であるため、やや重要性が低い⁵⁰。当然のことながら、安全かつ有効な神経保護療法が明らかとなれば、すべてのハイリスク者の同定および治療において特異度および感度ともに等しく重要となる。

非常に早期のパーキンソン病診断における複数のスクリーニング検査の併用効果については、以前から検討されてきた。通常は、家族歴に基づいてパーキンソン病のハイリスク者を特定し、これらを対象にスクリーニングを開始するのが一般的であった。Montgomeryらは、運動機能（手首屈曲/伸展タスクにおける運動速度）、嗅覚機能（UPSIT）、気分の評価からなる一連の検査法を提案した⁵¹。この方法の問題点の1つとして、非常に大人数を対象とするスクリーニングでは、運動機能の評価は実際的ではない。また、上述のAdlerらの比較的大規模な剖検追跡調査研究の結果から、早期の微弱な運動症状はILBDの高感度な評価尺度とはならない可能性が示唆さ

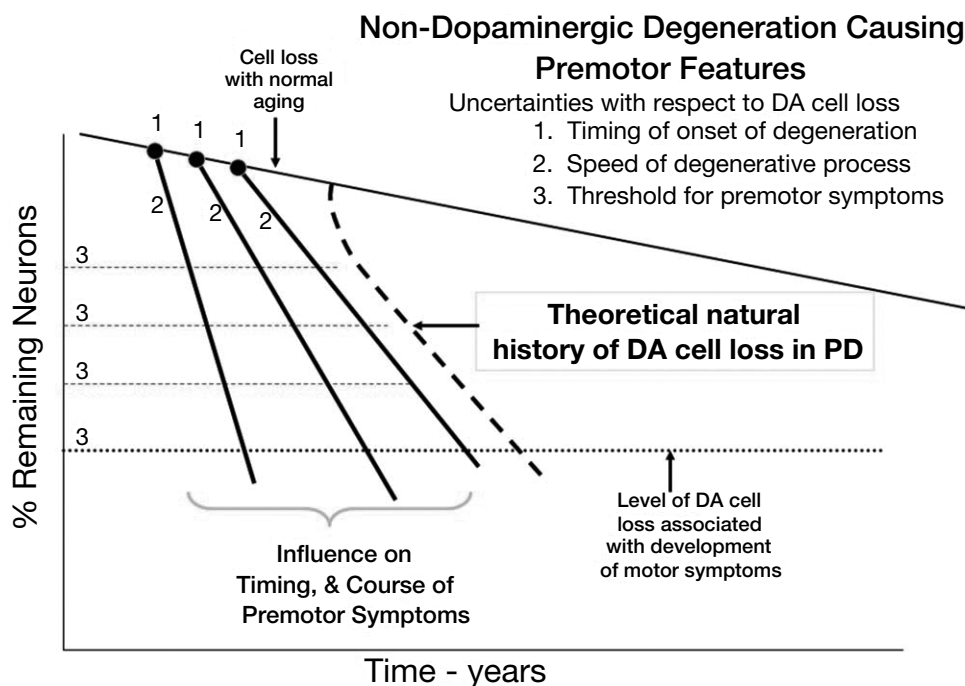


Figure 1 可能性のある様々な発症時期 (1), 神経変性速度 (2), その結果生じる運動前症状の発現に関する閾値 (3)。黒質緻密部ドパミン (DA) ニューロン消失の理論上の経過、ならびに線条体ドパミン欠乏に続発する古典的運動症状発現の閾値と対比して示す。[カラーの図は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能]。

れる¹⁵。別の研究者らは、パーキンソン病患者の近親者を対象として嗅覚スクリーニング検査を行い、次いで DAT SPECT を実施している [例, Parkinson Associated Risk Syndrome (PARS) 試験⁵⁰]。最近, Ponsen らは、パーキンソン病患者の近親者のうち、嗅覚低下者と嗅覚正常者を比較評価した 5 年間の追跡調査データを報告している。嗅覚が低下した近親者 40 例中 5 例 (12.5%) がその後パーキンソン病の徴候を示したのに対し、それ以外の 349 例はパーキンソン病の徴候を示さなかった。パーキンソン病を発症したすべての嗅覚低下者において、試験開始時、SPECT の異常所見が認められた³⁷。別の研究グループは、嗅覚検査と経頭蓋的超音波検査を併用している [例, Prospective validation of Risk factors for the development of Parkinson Syndromes (PRIPS) 試験]³²。我々のグループは、さらに別の手法として、*LRRK2* 変異のあるパーキンソン病患者の近親者を発端とし、変異キャリア (調査時点では無症状) および非キャリアを対象に、神経学的機能、気分、嗅覚、色覚からなる広範囲の一連の評価を盲検下で行い、さらに居住歴、職歴、曝露に関する質問票調査も行った。上述のように、パーキンソン病の基礎にあるシヌクレイン病変をもつ可能性が高い別

の患者集団としては、iRBD 患者が挙げられる。一般集団における iRBD の有病率は低く、これが本患者集団を用いる際の大きな制約となる。しかし、神経変性疾患の新たな特徴が発現するリスクは 50% を上回ることから、iRBD の研究により、バイオマーカーの探索および疾患修飾療法の試験に役立つ重要情報が得られる可能性はきわめて高い。現在進行中の研究では、特に、嗅覚、色覚および自律神経機能が評価されている。最近, Iranzo らは、iRBD 患者を対象に経頭蓋的超音波検査および DAT SPECT を評価する現在進行中の前向き試験について、初期結果を報告した。iRBD 患者 43 例中 27 例 (63%) が、試験参加時、DAT 結合の低下もしくは黒質のエコー輝度上昇を示した。これら 27 例のうち 8 例 (30%) が、最初の 2.5 年間の追跡調査期間中に神経変性疾患の新たな特徴を示したのに対し (パーキンソン病 5 例, 認知症 2 例, 多系統萎縮症 1 例), 上記の特徴がなかった 16 例の被験者ではこのような経過は認められなかった (検査併用時のシヌクレインパチーの予測に関する感度: 100%, 特異度: 55%)⁵²。まず比較的簡便かつ安価なスクリーニング検査で対象を絞り、さらに電気生理学的検査を行うことで、臨床試験サンプルをさらに充実させることができ

ると考えられる。例えば、経頭蓋的超音波検査で黒質にエコー輝度上昇が認められた健常者では、2連発 (paired-pulse) 経頭蓋磁気刺激法を用いた場合、パーキンソン病患者の観察所見と同様に、皮質内抑制の低下を示すエビデンスが認められている⁵³。

以上のような研究に由来するデータを、将来の神経保護試験の設計に活用する場合、明らかな疾患への「移行」または疾患の「進行」に関する定義について、使用評価項目に応じて明らかにしておくことが非常に重要であろう。この定義には、画像または電気生理学的パラメータの変化、新規症状の発現、既存症状の進展などが含まれると考えられる。さらに、今後のいかなる神経保護試験においても、予測される「移行率」がサンプルサイズを計算する際の基礎となるであろう⁵⁰。現在進められている研究では、様々な運動前症状の発現とドパミン関連障害の発現 (機能的画像検査の異常所見および/または運動徴候の出現で定義) との時間的関連性を確立していく必要がある (Figure 1)。運動前症状の病理学的基礎に関する我々の理解が深まれば、その時間的経過を追跡する機会が得られよう。また、ドパミン欠損や運動症状について認められているような、パーキンソン病発症の際の神経変性病変の閾値が、運動前症状にも存在するの否かを明らかにすることもできるであろう (Figure 1)。このような関連性を実証できるかどうかは、今後のスクリーニング手段の特性に大きく左右されることが考えられ、これまで用いられてきたようなごく大まかな評価 (characterization) を超える手段を確立する必要がある。本分野の進歩は、今後の神経保護試験の設計に大きな影響を与えるであろう。試験設計における最優先事項としては、基礎にある神経変性過程に関する信頼性の高いバイオマーカーが必要とされている。ただし、感度および特異度が非常に高いバイオマーカーが利用可能となったとしても、その性質、入手可能性、コストにより、神経保護療法候補を評価する初期試験では、まず、本稿でレビューしたような複数の運動前症状の陽性例を事前に選択し、これに続いて、最高リスクレベルにまで絞り込まれたサンプルに対してバイオマーカーを適用する必要があるかもしれない。

謝 辞

本論文の原稿について非常に建設的な助言をいただいた Dr. Connie Marras と、研究開始時に有用な助言をいただいた

Dr. Andrew Siderowf に感謝する。

REFERENCES

1. Lim SY, Fox SH, Lang AE. Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009;66:167-172.
2. Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009;8:464-474.
3. Marras C, Lang A. Invited Article: Changing concepts in Parkinson disease—moving beyond the decade of the brain. *Neurology.* 2008; 20;70:1996-2003.
4. Braak H, Tredici KD, Rub U, De Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24:197-211.
5. Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, et al. Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2008;115:437-444.
6. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JPG. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008; 64:485-491.
7. Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Kuroda N, Orimo S. Incidental Lewy body disease restricted to the heart and stellate ganglia. *Mov Disord.* 2009;24:2299-2301.
8. Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol.* 1988;76:217-221.
9. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, et al. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007;66:354-362.
10. Minguez-Castellanos A, Chamorro CE, Escamilla-Sevilla F, et al. Do alpha-synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders? A cohort study. *Neurology.* 2007;68:2012-2018.
11. Wald NJ, Morris JK, Rish S. The efficacy of combining several risk factors as a screening test. *J Med Screen.* 2005;12:197-201.
12. Gaig C, Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *Mov Disord.* 2009;24:S656-S664.
13. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord.* 2000;15:669-677.
14. Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *BMJ.* 1999;319:1562-1565.
15. Adler CH, Connor DJ, Hentz JG, et al. Incidental Lewy body disease: clinical comparison to a control cohort. *Mov Disord.* 2010; 25:642-646.
16. Mirelman A, Gurevich T, Weiss A, et al. Gait in healthy carriers and non-carriers of the LRRK2 G2019S mutation: preliminary evidence of subtle pre clinical motor changes. *Mov Disord.* 2010; 25(Suppl 2):S477 (Abstract).
17. Cersosimo MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: Implications for Parkinson disease. *Mov Disord.* 2008; 23:1065-1075.
18. Benarroch EE, Schmeichel AM, Sandroni P, Low PA, Parisi JE. Involvement of vagal autonomic nuclei in multiple system atrophy and Lewy body disease. *Neurology.* 2006;66:378-383.
19. Lebouvier T, Chaumette T, Damier P, et al. Pathological lesions in colonic biopsies during Parkinson's disease. *Gut.* 2008;57: 1741-1743.
20. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology.* 2001;57:456-462.
21. Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Neurol.* 2003; 250(Suppl 3):III30-III39.
22. Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, et al. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord.* 2007; 22:1581-1586.
23. Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease. A case-control study. *Neurology.* 2009;73:1752-1758.
24. Petrovitch H, Abbott RD, Ross GW, et al. Bowel movement frequency in late-life and substantia nigra neuron density at death. *Mov Disord.* 2009;24:371-376.

25. Miyamoto T, Miyamoto M, Suzuki K, Nishibayashi M, Iwanami M, Hirata K. I-123-MIBG cardiac scintigraphy provides clues to the underlying neurodegenerative disorder in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2008;31:717–723.
26. Chung EJ, Lee WY, Yoon WT, Kim BJ, Lee GH. MIBG Scintigraphy for differentiating Parkinson's disease with autonomic dysfunction from parkinsonism-predominant multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2009;24:1650–1655.
27. Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain*. 2008;131:642–650, 642–650.
28. Doty RL. The olfactory system and its disorders. *Semin Neurol*. 2009;29:74–81.
29. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:490–494.
30. Sommer U, Hummel T, Cormann K, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: Combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord*. 2004;19:1196–1202.
31. Wong KK, Muller ML, Kuwabara H, Studenski SA, Bohnen NI. Olfactory loss and nigrostriatal dopaminergic denervation in the elderly. *Neurosci Lett*. 2010;484:163–167.
32. Berg D, Seppi K, Liepelt I, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. *Mov Disord*. 2010;25:1464–1469.
33. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, et al. Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord*. 2006;21:2062–2067.
34. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008;63:167–173.
35. Marras C, Goldman S, Smith A, et al. Smell identification ability in twin pairs discordant for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20:687–693.
36. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, Eck-Smit BLF, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004;56:173–181.
37. Ponsen MM, Stoffers D, Wolters EC, Booij J, Berendse HW. Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:396–399.
38. Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology*. 2005;65:1442–1446.
39. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology*. 1996;46:388–393.
40. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2009;72:1296–1300.
41. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*. 2010;75:494–499.
42. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2006;66:845–851.
43. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Moeller JC, et al. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*. 2005;128:126–137.
44. Iwanami M, Miyamoto T, Miyamoto M, Hirata K, Takada E. Relevance of substantia nigra hyperechogenicity and reduced odor identification in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2010;11:361–365.
45. Stockner H, Iranzo A, Seppi K, et al. Midbrain Hyperechogenicity in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Mov Disord*. 2009;24:1906–1909.
46. Ashu Valappil R, Black JE, Broderick MJ, et al. Exploring the electrocardiogram as a potential tool to screen for premotor Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:2296–2303.
47. Postuma RB, Lanfranchi PA, Blais H, Gagnon JF, Montplaisir JY. Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2010;25:2304–2310.
48. Postuma RB, Gagnon JF, Rompre S, Montplaisir JY. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*. 2010;19:74:239–244.
49. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir JY. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in REM behavior disorder. *Ann Neurol*. 2010; in press.
50. Siderowf A, Stern MB. Premotor Parkinson's disease: clinical features, detection, and prospects for treatment. *Ann Neurol*. 2008;64:S139–S147.
51. Montgomery EB Jr, Lyons K, Koller WC. Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: II. A prospective application of a diagnostic test battery. *Mov Disord*. 2000;15:474–478.
52. Iranzo A, Lomena F, Stockner H, et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2010;9:1070–1077.
53. Todd G, Taylor JL, Baumann D, Butler JE, Duma SR, Hayes M et al. Substantia nigra echomorphology and motor cortex excitability. *Neuroimage*. 2010;50:1351–1356.

運動異常症の分類

Classification of Movement Disorders

Stanley Fahn, MD

Department of Neurology, Columbia University Medical Center, New York, New York, USA

運動異常症の分類は進化を遂げてきた。その名称でさえ、解剖学的見地に基づく「錐体外路障害 (extrapyramidal disorders)」から、神経症候学的見地に基づく「運動異常症 (movement disorders)」へと変化している。本稿では、このような変遷の歴史について述べる。また、様々

な神経学的病態の定義と分類体系の歴史についてもレビューする。まずは運動異常症を1つの疾患群としてレビューし、続いて3つの特定の運動異常症 (パーキンソニズム, ジストニア, 振戦) を例に挙げてその分類の変遷について詳述する。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 6, 2011, pp. 947–957

Key Word 分類, 運動異常症, パーキンソニズム, ジストニア, 振戦

疾患の再分類が進むことは、運動異常症という専門領域において新たな知識が蓄積されていることを示す健全な症候である。神経学の一専門分野である運動異常症分野の発展に対し、こうした分類体系は迅速に対応していく必要がある。

用語の変遷

様々な運動異常症を相互に関連付けたり、結び付けたりする役割は、2つの独立した科学分野が担ってきた。年代順に最初に挙げられるのは臨床・病理神経学である¹。この分野では、脳深部の神経核、すなわち、大脳基底核とその連携の障害が²、舞蹈病、ハリズム、アテトーシス、振戦、パーキンソニズムの動作緩慢といった運動異常と関連することが明らかにされている²。次に挙げられるのは神経薬理学、すなわち、運動に対する医薬品の作用を扱う分野である。その初期には、ある種の薬物がパーキンソニズムを誘発することが発見され、これらの薬物は「神経遮断薬 (neuroleptics)」と名付けられ、まずレセルピンに始まり、のちに抗精神病薬が加わった。これらの薬剤はそれぞれ脳内ドパミン濃度³およびドパミン受容体^{4,5}に作用することが明らかになった。その後、レボドパガ⁶パーキンソニズムの動作緩慢を改善するとともに、

舞蹈病やジストニアを誘発することが発見された (レビューは文献⁶参照)。このような段階を踏み、運動に関する障害を評価する臨床・基礎神経学の新たな分野が生まれたのである。

「運動異常症 (movement disorders)」という用語が作られる以前、現在その範疇に含まれる病態の大部分は通常、「錐体外路障害 (extrapyramidal disorders)」と呼ばれていた。錐体外路系は、Wilson¹が定義したように、大脳基底核が関与する解剖学的経路を意味する。また、運動異常症の多くは、両大脳半球内のこれらの深部核の病変に起因することから、錐体外路障害という命名は妥当なものと考えられた。Wilsonは、線条体障害が主に3つの臨床症候学的所見〔すなわち、筋緊張の変化 (ジストニア)、不随意運動、真の麻痺が外見上ないこと〕を呈することを強調している²。

「錐体外路 (extrapyramidal)」という用語で問題となるのは、大脳基底核が錐体路系と密接に連携しており、真の錐体外路系とは言えないことである。大脳基底核からの遠心路の大部分は視床に向かい、そこから大脳皮質に達して、皮質脊髓路に影響を及ぼす。もう一つ別の問題点として、前庭脊髓路や網様体脊髓路など、皮質脊髓路以外にも脊髓に向かう下行路は存在する。したがって、これらは「錐体外路系」ではあっても、大脳基底核系と

は必ずしも関連していない。さらに、ミオクロヌスや運動失調など、通常はいかなる大脳基底核病変とも関連しない運動異常症も存在し、これらは「錐体外路障害 (extrapyramidal disorders)」よりも「運動異常症 (movement disorders)」として捉えたほうが適切であろう。別の言葉で言えば、「運動異常症 (movement disorders)」という用語は、解剖学的部位ではなく臨床症候学的所見に基づいて、一群の神経障害を表現している。

「運動異常症 (movement disorders)」という用語は 1968 年に誕生した。1968 年 7 月に Stanley Fahn は、ペンシルベニア大学の神経内科 (Department of Neurology) に加わった。神経内科の責任者であった Lewis P. Rowland は Fahn に対し、パーキンソン病患者のためのクリニックを設立するよう依頼した。Fahn は、クリニックの使命を拡張し、パーキンソン関連疾患だけでなく様々な運動過多性疾患も診療対象に加えることを要望し、クリニックの名称として Parkinson Disease Clinic はふさわしいとは言えなかった。すなわち、このクリニックには、運動減少型および運動過多型障害を全般的に包含する、何か別の名称が必要であった。2 人は様々な名称について話し合い、数分後、「運動異常症 (movement disorders)」を研究、治療するという意味で、Movement Disorder Clinic という名称が誕生した。その後、Fahn は米国神経学会の年次総会でコースを主催した際、これらの障害を Unusual Movement Disorders (イブニングセミナー) および Movement Disorders (全日の講座) と呼んだ。それ以来、「運動異常症 (movement disorders)」という用語は神経学関係者によって広く用いられている。

運動異常症の定義

運動異常症の有用な定義として、運動過多または随意 / 自動運動の減少がみられ、筋力低下 (weakness) や痙縮 (spasticity) とは関連しない神経学的症候群⁷として規定できる。一般に前者の運動過多とは、「運動過多症 (hyperkinesias) (運動が過剰)」, 「ジスキネジア (dyskinesias) (運動が不自然)」, 「異常な不随意運動 (abnormal involuntary movements)」を指し、これらの用語は互換的に用いられる。後者の運動減少は、「運動減少症 (hypokinesia) (運動の振幅が減少)」を指すが、「動作緩慢 (bradykinesia) (運動が遅くなる)」および「無動 (akinesia) (運動が消失)」も互換的に用いられる。パーキンソン症

候群は、このような運動減少の最も一般的な原因である⁷。

運動異常症の分類

Jörg Baumann はこれらの運動異常症の分類を試みている⁸。Baumann の分類体系は病変の解剖学的部位に基づくものであった。Baumann による病変のカテゴリーは (発表順に), (1) オリーブ核 - 赤核 - 小脳三角 (進行性ミオクロヌスてんかんの Unverricht-Lundborg 病, Hunt のミオクロヌス性小脳性協働収縮異常症), (2) 旧線条体構造 [パーキンソン病 (Morbus Parkinson), パーキンソニズムに類似する特徴を呈する疾患, Hallervorden-Spatz 病, 本態性振戦], (3) 新線条体構造 [アテトーシス, ハンチントン病 (Huntington's disease) とその他の型の舞蹈病, 斜頸とチックを含む捻転ジストニア, 片側バリスム], (4) 肝レンズ核変性症 (Wilson 病) であった。これらの障害の一部で提示された解剖学的部位の多くは、現代の知識に照らせば、誤りである。同じく重要な点として、黒質と視床下核という重要な 2 つの解剖学的核が欠落している。それでもなお、これが、何らかの形で運動異常症を分類しようという最初の試みであったことは確かである。また、運動異常症の分類には様々な方法がありうることも、この試みから明らかになった。この Baumann の分類は解剖学的部位に基づくものであったが、このほかにも病因、神経症候学的所見、病態生理学的所見による分類が可能である。おそらく、ミオクロヌスやジストニアで採用されているような、複数の分類体系を一緒にするのが望ましい手法であろう。ミオクロヌスの分類では、臨床所見、解剖学的所見、病因に基づく分類が⁹⁻¹¹、ジストニアの分類では、発症時年齢、罹患部位の分布、病因に基づく分類が平行して行われている¹²⁻¹⁴。

これらの運動異常症に関する臨床研究者を結集するため、最初に作られた組織が Research Group on Extrapyramidal Disorders であり、これは世界神経学会連合 (World Federation of Neurology) に属する研究グループの 1 つであった。このグループは Melvin D. Yahr によって創設され、いくつかの国際シンポジウムを開催したが、その多くはパーキンソン病に関するものであった。1977 年 11 月、議長の Yahr は、用語集の作成、錐体外路系障害の臨床分類の作成、異常な不随意運動および姿勢に関する標準評価尺度の提案を目的とし、専門委員会を組織した。同委員会の委員はアルファベット順に、André

Table 1 運動異常症の分類

I. Hypokinesias	
A. Akinesia/bradykinesia (parkinsonism)	F. Freezing phenomenon
B. Apraxia	G. Hesitant gaits
C. Blocking (holding) tics	H. Hypothyroid slowness
D. Cataplexy and drop attacks	I. Rigidity
E. Catatonia, psychomotor depression, and obsessional slowness	J. Stiff muscles
II. Hyperkinesias	
A. Abdominal dyskinesias	M. Moving toes and fingers
B. Akathitic movements	N. Myoclonus
C. Ataxia/asynergia/dysmetria	O. Myokymia and synkinesia
D. Athetosis	P. Myorhythmia
E. Ballism	Q. Paroxysmal dyskinesias
F. Chorea	R. Periodic movements in sleep
G. Dystonia	S. REM sleep behavior disorder
H. Hemifacial spasm	T. Restless legs
I. Hyperkplexia	U. Stereotypy
J. Hypnogenic dyskinesias	V. Tics
K. Jumping disorders	W. Tremor
L. Jumpy stumps	

本表および各項目の定義は S. Fahn, C. D. Marsden, J. Jankovic によるもので、文献 [7] の Table 1.1 で公表されている。

Barbeau, Roger C. Duvoisin, Franz Gerstenbrand, Johannes P. W. F. Lakke, C. David Marsden, Gerald Stern であり、Lakke が委員長を務めた。この委員会は 1981 年に報告書を公表している¹⁵。

この Lakke を委員長とする委員会は、運動異常症を 2 つの主要グループ、(I) 運動の障害、(II) 姿勢および筋緊張 (tone) の障害に分類した。グループ I では、運動減少型と運動過多型の下位分類が設定された (様々な振戦、チック、ミオクローヌス、舞蹈病、バリズム、アテトーシス、アカシジア)。グループ II は下位分類として、ジストニア、捻転ジストニア、歯車現象、筋固縮、抵抗症 (Gegenhalten)、筋緊張低下に細分化されている。

運動異常症の近代的な分類の 1 つとして、Fahn, Marsden および Jankovic が使用したものがあ (Table 1)。ここでの主要分類グループは、「運動減少症 (hypokinesias)」と「運動過多症 (hyperkinesias)」の 2 つである。彼らの分類体系には、Lakke らの委員会が策定した分類よりもずっと多くの障害が含まれている。例えば、Table 1 に示したように、運動過多カテゴリーの中には、運動失調、常同症、片側顔面けいれん、jumpy stump, レストレスレッグス (むずむず脚)、ミオキミア、発作性ジスキネジアが含まれている。また、運動減少カテゴリーにも、筋硬直、緊張病、失行、すくみ歩行 (hesitant gait)

など、より多くの運動減少型障害が含まれる。時間の経過とともに、新たな障害が認識されるにつれ、この表にはさらに項目が追加されると考えられる。この分類は、運動異常症の解剖学的原因は考慮しておらず、特定の運動異常症の原因部位としては、皮質、大脳基底核、小脳、脳神経、脊髄、末梢神経の様々な部位がすべて挙げられている。ある病態を指定する際は、運動の症候学的所見が重要な因子となる。これらの病態にはそれぞれ独自の定義が必要である。症候学的所見に基づく定義については、ここで繰り返すよりも、教科書や学術的なレビューに委ねることとする。一連の定義については文献 [7] を参照されたい。

特定タイプの運動異常症の分類

Table 1 に示した各症候学的カテゴリーの分類は、時間の経過とともに進化してきた。臨床所見の微妙な違いが認識されたり、新たな病因が出現したり、病理学・生化学・遺伝学に関する知識が集積されたりすることで、これらの分類にも新たな光が当たり、変化してきた。Table 1 に示したカテゴリーは非常に多く、ここで完全に考察することはできない。本稿では、運動減少症の代表としてパーキンソニズム、運動過多症の代表としてジストニアと振戦を取り上げ、分類の経時的変遷の例として、この 3 疾患を検討する。

パーキンソニズム

パーキンソニズムは、1817 年に本カテゴリーに含まれる主要障害の臨床像を報告した James Parkinson にちなんで命名されている。Parkinson はこの障害を「shaking palsy (振戦麻痺)」と呼び、著書の第 1 章のタイトルでは「paralysis agitans (振戦麻痺)」という別名を使っている¹⁶。1841 年、Hall はラテン語の名称を使用するよう強く主張し¹⁷、少なくとも 20 世紀半ばまでは「paralysis agitans」という病名が使われ続けていた。その一方で 19 世紀後半に Charcot は、本障害の患者に麻痺はなく、すべての患者が振戦を示すわけではないとの理由から、この疾患単位を Parkinson の名にちなんだ名称にすべきだと提唱している¹⁸。本疾患は過去 50 年間、ほぼ一貫してパーキンソン病 (Parkinson's disease) という発見者にちなんだ名称で呼ばれている。

パーキンソニズムという症候群は、安静時振戦、動作緩慢、筋強剛、屈曲姿勢、姿勢反射障害、すくみ歩行とい

た臨床像を基盤とし、その分類は歴史的に何度か変更されてきた。1817年のParkinsonの論文から1世紀が経過した後、パーキンソニズムの分類に新たな病像が加えられ始めた。例えば、1911年に出版されたOppenheimの教科書の英訳¹⁹には、振戦麻痺以外にパーキンソニズムの病像は記載されていない。1917年になってvon Economoが脳炎後パーキンソニズムの所見を記載し²⁰、それ以降、例えば1932年のWechslerの教科書²¹のように、神経学者がパーキンソニズムを論じる際、振戦麻痺とともにこの病像も加えられるようになった。Wilson²²は1940年までにパーキンソニズムの原因として一酸化炭素中毒とマンガン中毒を追加し、パーキンソニズムの3つの主要タイプとして、振戦麻痺（通常50～60歳）、脳炎後パーキンソニズム（年齢を問わない、通常40歳未満）、動脈硬化性パーキンソニズム（高齢者）を示した。この分類は、Wilsonの1955年の教科書にも引き続き用いられた²³。同じ年には、Merrittの教科書の初版が出版された²⁴。Merrittはパーキンソニズムを振戦麻痺、脳炎後パーキンソニズム、症候性パーキンソニズムの3グループに分類し、外傷、一酸化炭素およびマンガン中毒、脳動脈硬化によるものを症候性パーキンソニズムとしている。Merrittが死亡する1979年まで、彼が単独執筆した最後の第5版の教科書には、パーキンソニズムの分類として同じ3つのカテゴリーが示されており、症候性カテゴリーには若干の追加がなされている²⁵。

1960年代には、数種類の区別可能なパーキンソニズムが報告されている。これらの患者はいずれもパーキンソニズムの所見（中でも動作緩慢）を呈するが、これに加え、典型的なパーキンソン病患者では通常みられない他の神経学的所見もみられた。1960年にShyとDrager²⁶は、進行性の自律神経障害とパーキンソニズムを呈する患者2例に関する論文を発表している。この病態はまもなくShy-Drager症候群と呼ばれるようになり、この用語は、小脳症候とパーキンソニズムを伴う自律神経障害に対して使用された。完全な形のShy-Drager症候群では、起立性低血圧、無汗症、尿および便失禁、陰萎、パーキンソン徴候、筋萎縮がみられる。2例のうち1例の剖検所見では、線条体を含む多くの脳領域と脊髄の中間外側細胞柱に神経細胞脱落とグリオースが認められ、小脳ではプルキンエ細胞脱落もみられた。1961年と1964年にAdams, van Bogaert, van der Eecken^{27,28}は、表面的には無関係と思われるある疾患の臨床および病理学的所見に

ついて発表し、彼らはこれを線条体黒質変性症と呼んだ。これらの患者にはパーキンソニズムの所見が認められたが、病理学的所見はパーキンソン病とは異なり、被殻と黒質に変性がみられた。1969年にGrahamとOppenheimer²⁹は、小脳性運動失調、起立性低血圧、陰萎、尿失禁を伴う1症例について報告した。剖検では、中間外側細胞柱を含む多くの部位に神経細胞変性が認められ、小脳のプルキンエ細胞脱落も伴っていた。彼らは十分な洞察に基づき、Shy-Drager症候群とオリブ橋小脳萎縮症 (olivopontocerebellar atrophy; OPCA) の所見が類似することを認め、この一群の神経変性を多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) と呼ぶことを提案した。オリブ橋小脳萎縮症という名称は、1900年にDejerineとThomasが報告した種々雑多な症例に対して適用されており³⁰、現在、散発性OPCAはMSAの範疇に入っている³¹。これらの変性疾患では、共通の病変として乏突起膠細胞内に α シヌクレインが同定され³²、GrahamとOppenheimerの洞察が正しかったことが証明されている。パーキンソニズムおよび運動ニューロン疾患の一部の症例も^{33,34}、MSAのスペクトルに含まれる可能性がある。

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) については、1964年にSteele, RichardsonおよびOlszewski³⁵によって報告され、この発表直後から、識別可能な疾患単位として認められるようになった。それまでPSPは、パーキンソン病のスペクトル内にあるとみなされることが多かった。核上性注視麻痺、転倒を伴う早期の姿勢反射障害、所見の対称性、典型的な安静時振戦の欠如、レボドパへの反応不良という特有の所見がみられる場合、臨床医はPSPの可能性を考慮する必要がある。

1968年、Rebeiz, KolodnyおよびRichardson³⁶は、失行、皮質感覚障害、alien limbといった大脳皮質病変の神経学的所見を伴う、独特な進行性無動-筋強剛症候群の患者3例について報告した。臨床所見として、顕著な片側性の筋強剛および歩行障害も認められた。病理学的所見もまた独特であり、非対称性の前頭頂葉の神経細胞脱落と、腫脹・ヒアリンの存在・脱色素を特徴とする神経細胞が認められた。歯状核と黒質でも神経細胞脱落がみられ、この病態は「神経細胞の脱色素を伴う大脳皮質歯状核黒質変性症 (corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia)」と呼ばれた。その後、Wattsら³⁷は、病変が特に大脳基底核で顕著であることを強調し、この病態の名称を「大脳皮質基底核神経節変性症 (corticobasal

Table 2 歴史的にみたパーキンソン症候群関連疾患の分類例

Oppenheim (1911) ¹⁹	Wechsler (1932) ²¹	Wilson (1940 and 1955) ^{22,23}	Merritt (1955 and 1973) ^{24,25}	Hoehn and Yahr (1967) ³⁸	Fahn (1977) ³⁹	Fahn, Jankovic, and Hallett (2011) ⁷
Paralysis agitans	Paralysis agitans; Postencephalitic parkinsonism	Paralysis agitans; Arteriosclerotic parkinsonism	Paralysis agitans; Postencephalitic parkinsonism;	Primary; Secondary (postencephalitic and others);	Primary; Secondary (postinfectious, toxins, drugs, tumor, trauma, vascular, syring, metabolic); Parkinsonism-plus syndromes (striatonigral degeneration, Shy-Drager, corticobasal degeneration, OPCA, PSP, amyotrophy-parkinsonism, dementia, hereditary disorders)	Primary; Secondary (infectious, toxins, drugs, tumor, trauma, vascular, metabolic); Parkinsonism- plus syndromes (MSA, PSP, corticobasal degeneration, parkinsonism with dementia); Heredodegenerative disorders; Benign parkinsonism (DRD)
	Encephalitic parkinsonism	Symptomatic parkinsonism	Indeterminate (clinical appears as PD but with a history of encephalitis lethargic)			

DRD = ドパミン反応性ジストニア, MSA = 多系統萎縮症, OPCA = オリーブ橋小脳萎縮症, PD = パーキンソン病, PSP = 進行性核上性麻痺

ganglionic degeneration;CBGD)」に改めた。短縮形の「大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration)」と呼ばれることも多い。

これらの新しい型のパーキンソニズムに関する論文が発表される中, HoehnとYahr³⁸は, 彼らが自身のParkinson Clinicで1949～1964年に経験した一連の症例802例について, パーキンソニズムの臨床的進行を報告した。HoehnとYahrは, 患者を次の3つの主要カテゴリーに分類した。すなわち, (1) 原発性パーキンソニズム (パーキンソン病および振戦麻痺に相当, 672例), (2) 二次性パーキンソニズム (脳炎後パーキンソニズムとその他のタイプ, それぞれ96例および22例。その他のタイプは, 動脈硬化, その他の神経変性疾患, 中毒, 腫瘍, 薬剤誘発性, 外傷, もしくはジストニアまたは小脳所見を伴うもの), (3) 中間型 (パーキンソン病に類似するパーキンソニズムの発症前に, 嗜眠性脳炎からの回復を示す明らかな病歴が認められた12例)であった (Table 2参照)。

1960年代に新たに報告されたパーキンソニズム関連疾患については, 分類体系における位置付けが必要である。1977年, Fahn³⁹は, パーキンソニズム関連疾患の中に新しいカテゴリーを作ってこれらをひとまとめにした。すなわち, パーキンソニズムに加えて他の神経学的所見 (眼筋麻痺, 運動失調, 自律神経障害, 筋萎縮, 皮質症候, 小脳症候, 認知症など) を有する病態である。Fahnはこれらを「パーキンソニズム・プラス (parkinsonism-plus)」疾患と呼び, これには, 線条体黒質変性症, 大脳皮質基底核変性症 (当時は, 神経細胞の脱色素を伴う大脳皮質歯状核黒質変性症と呼ばれていた), OPCA, PSP, Shy-Drager症候群, パーキンソニズム-運動ニューロン疾患, および認知症を伴うパーキンソニズム (Guamanian complex, クロイツフェルト-ヤコブ病, アルツハイマー病, ピック病, 正常圧水頭症) が含まれた。Fahnは, このパーキンソニズム・プラス疾患のカテゴリーに, パーキンソニズムを示しうる様々な遺伝性疾患も追加した (Wilson病, Hallervorden-Spatz病, ハンチントン病, 脊髄小脳-黒質変性症)。最終的に, パーキンソニズムに関するFahnの分類体系には, 原発性パーキンソニズム, 二次性パーキンソニズム, パーキンソニズム・プラス疾患 (異質系変性症 (heterogeneous system degeneration)とも呼ばれる)の3つの主要カテゴリーが含まれた (Table 2参照)。

最新の分類では病態の数が増え, また, 遺伝性変性疾

患には別のカテゴリーが割り当てられ、パーキンソニズム・プラス疾患から分離されている⁷。さらに、この分類では、小児だけでなく成人も発症しうるドパ反応性ジストニア⁴⁰のパーキンソニズムも取り入れるため、良性パーキンソニズムのカテゴリーが追加されている。パーキンソン病の遺伝的原因が発見されたことを受け、現在も進化しつつあるパーキンソン病の分類は、遺伝子型別のものとなっている。これらの遺伝的原因については、本レビューでは考察しない。

ジストニア

「ジストニア (*dystonia*)」という用語は1911年にOppenheim⁴¹が作成し、それまで未知であった病態の患者4例に関する論文で初めて使用した。Oppenheimはこの病態を「変形性筋ジストニア (*dystonia musculorum deformans*)」と呼んだが、これは今日の一次性全身性捻転ジストニアに相当する。この病態の理解が深まるにつれ、時間の経過とともにジストニアの分類が変化しただけでなく、ジストニアの定義も進化してきた (Table 3)。Oppenheimはこの用語を作る際、この障害では、その時々によって筋緊張低下または緊張性筋痙縮が起り、これらは通常 (常にではないが) 随意運動によって誘発されることを想定していた。また、Oppenheimは、四肢および体幹の筋痙縮を伴う捻転姿勢、胴体の屈曲と捻りを伴う歩行異常、急速で時に律動的な素早い動き、最終的には持続固定された姿勢変形に至る症状の進行についても記述している。何十年にもわたって提案されてきた様々なジストニアの定義があるにもかかわらず (Table 3)、Dystonia Medical Research Foundationは、受け入れ可能な定義を作るための委員会を組織した。同委員会の委員はアルファベット順に、André Barbeau, Donald B. Calne, Stanley Fahn, C. David Marsden, John Menkes, G. Frederick Wootenであった。委員会は1984年2月に会合を開き、「ジストニアは持続性筋収縮を示す症候群で、捻転および反復運動もしくは姿勢異常が高い頻度で発現する」¹²との定義を提案した。この定義は広く受け入れられ、今日でも使用されている。

ジストニアの定義が時とともに変わっていったように、ジストニアの分類も進化してきた。FahnとEldridge⁵⁸は、ジストニアに関する最初の国際シンポジウムで、病因に基づく分類を提示し、ジストニアを特発性 (家族性および散発性)、二次性 (遺伝的変性性および環境性)、心因

性 (当時はまれと考えられた) に分けた。同シンポジウムでMarsden, HarrisonおよびBrundey⁶³は、症状発現部位の分布に基づく分類を提案した (限局性, 分節性, 全身性)。Dystonia Medical Research Foundationが組織したジストニアの定義・分類に関する専門委員会は、1984年に会合を開いている (上述の段落を参照)。この専門委員会は、発症時年齢 (ジストニアの予後は本因子に強く依存するため)、症状発現部位の分布 (Marsdenらの分類⁶³の発展型) および病因に基づく分類を推奨した。この3因子による並列分類体系は、Fahn, MarsdenおよびCalne¹²によって公表された (Table 4)。この並列分類は現在まで維持されてきたが³, ジストニア分類を改善しようとするその後の試みによって微調整されている。Fahn, BressmanおよびMarsden⁶⁴は、「ジストニア・プラス (*dystonia-plus*)」という新たな病因カテゴリーを追加して、非変性性ジストニアを一次性ジストニアから区別した。「一次性ジストニア (*primary dystonia*)」は、ジストニア以外の所見がないジストニア (振戦の存在を除く) を指すのに対し、「ジストニア・プラス (*dystonia-plus*)」は、ミオクローヌス, パーキンソニズム, 自律神経障害といった他の神経学的所見を伴う、新たに認識された非変性性ジストニアを指す。これには特に、ミオクローヌス・ジストニアとドパ反応性ジストニアが含まれる (詳細は文献 [64] 参照)。ごく最近行われた分類の微調整⁷では、PD, PSP, CBGD, チック, 発作性ジスキネジアといったよく知られた他の運動異常症の構成要素としてみられるジストニアを取り入れるために、第5の病因カテゴリーが追加されている。

振戦

あらゆる運動異常症の中で最も単純な症候学的所見である振戦については、多くの報告がなされてきたが³, 今なお振戦の診断は多くの意味で難しい。振戦には様々な種類 (すなわち症状の現れ方) があり、その原因も多く確認されているが³, 今なお、病因不明の振戦患者が認められる。振戦は、これまでに記述されている運動異常症として最古であり、聖書にも、恐怖や強い情動に伴う震えとして言及されている (文献 [65] p.6 に記載)。BrimblecombeとPinder⁶⁵は、古代中国およびギリシアの文書から近代に至るまで、振戦の初期の歴史について考察している。Parkinsonは1817年¹⁶に「振戦麻痺 (*shaking palsy*)」という表現で振戦を強調しており、著書の最初の

Table 3 歴史的にみたジストニアの臨床的定義

Year	Authors	Clinical definitions emphasized
1893	Gowers ⁴²	Tetanoid chorea
1901	Destarac ⁴³	Spasmodic torticollis and functional spasms
1903	Leszynsky ⁴⁴	Hysterical gait
1908	Hunt ⁴⁵	Myoclonia of the trunk
1908	Schwalbe ⁴⁶	Maladie des tics; tonic cramps
1911	Ziehen ⁴⁸	Torsion neurosis
1911	Oppenheim ⁴¹	Dystonia musculorum deformans: alternating muscle tone
1911	Flatau and Sterling ⁴⁹	Progressive torsion spasms
1912	Fraenkel ⁵⁰	Rapid, twisting, and sustained movements
1916	Hunt ⁵¹	Slow, torsion, twisting spasms of trunk and extremities, more with active movement
1919	Mendel ⁵²	Twisting axial postures
1920	Taylor ⁵³	Spasmodic sustained opisthotonus, violent twisting of the body
1922	Wechsler and Brock ⁵⁴	Hyperkinetic and tonic forms
1944	Herz ⁵⁵	Slow, long-sustained turning movements
1962	Denny-Brown ⁵⁶	Fixed or relatively fixed attitude
1967	Zeman and Dycken ⁵⁷	Generalized dystonia; focal dystonias are formes frustes
1976	Fahn and Eldridge ⁵⁸	Sustained, involuntary, twisting movements; may be fast or slow
1976	Marsden ⁵⁹	Focal dystonias are part of dystonia spectrum
1982	Fahn ⁶⁰	Abnormal involuntary movements that are usually twisting; the peak of the movement is sustained for a second or longer
1982	Marsden ⁶¹	Continuous contractions forcing limbs and trunk into sustained postures or intermittent to cause repetitive, sometimes rhythmic abnormal movements
1984	Fahn ⁶²	Abnormal movements, usually of a twisting nature, ranging in speed from rapid to slow and usually being sustained for a second or longer at the height of the contraction
1987	Fahn, Marsden, and Calne ¹²	A syndrome dominated by sustained muscle contractions, frequently causing twisting and repetitive movements or abnormal postures

Table 4 歴史的にみたジストニア疾患の分類例

Fahn and Eldridge (1976) ⁵⁸	Marsden, Harrison, and Bunday (1976) ⁶³	Fahn, Marsden, and Calne (1987) ¹²	Fahn, Bressman, and Marsden (1998) ⁶⁴	Fahn, Jankovic, and Hallett (2011) ⁷
Etiologic classification	Bodily distribution classification	Three parallel classifications	Three parallel classifications	Three parallel classifications
I. Primary	I. Focal	I. Cause	I. Age at onset	I. Age at onset
A. Hereditary	II. Segmental	A. Idiopathic	A. Childhood	A. Early \leq 26
B. Sporadic	III. Generalized	B. Symptomatic	B. Adolescent	B. Late $>$ 26
II. Secondary		II. Age at onset	C. Adult	II. Distribution
A. Associated with heredo-degenerative disease		A. Childhood	II. Distribution	A. Focal
B. Environmental		B. Adolescent	A. Focal	B. Segmental
III. Psychological		C. Adult	B. Segmental	C. Multifocal
		III. Distribution	C. Multifocal	D. Generalized
		A. Focal	D. Generalized	E. Hemidystonia
		B. Segmental	E. Hemidystonia	III. Etiology
		C. Multifocal	III. Etiology	A. Primary
		D. Generalized	A. Primary	B. Dystonia-plus
		E. Hemidystonia	1. Familial	C. Secondary
			2. Sporadic	D. Heredodegenerative
			B. Dystonia-plus	E. A feature of another neurologic disease (eg, dystonic tics, paroxysmal dyskinesias, PD, PSP, CBGD)
			C. Secondary	
			D. Heredodegenerative	

PD = パーキンソン病, PSP = 進行性核上性麻痺, CBGD = 大脳皮質基底核神経節変性症

章で既報について触れ、「振戦麻痺 (shaking palsy)」では安静時の四肢に振戦が生じることを指摘した。Charcot¹⁸は、前述のように、パーキンソン病での安静時振戦と多発性硬化症での動作時振戦とを区別した。神経学の教科書では、初期⁶⁶から現代に至るまで、振戦関連のセクションが少なくとも1つは設けられている。振戦は、多くの書籍、シンポジウム、合意声明、レビューで取り上げられてきた (例として文献 [65-75] を参照)。

振戦の定義には全般的一貫性があり、それは、身体部位に生じる律動的またはほぼ律動的な動きのためである^{65,68}。多くの研究者は著書の中で律動的な筋収縮を強調し、一方では、対立筋群の相反性の収縮の存在を重視する研究者もいる (詳細は文献 [71] p.1 参照)。しかし、ElbleとKoller⁷¹は、これらの定義は限定的すぎると指摘した。すなわち、生理的振戦は完全に規則的であるとは言えず、律動的な共収縮は生理的および病的振戦の両者でみられることを指摘した。そこで、ElbleとKollerは、「概ね律動的であり、ほぼ正弦波的なすべての不随意運動」として振戦を定義した。しかし、この定義では、詐病患者の一部にみられる随意振戦が除外されてしまう。そこで私は、ElbleとKollerの定義を修正し、「不随意的 (involuntary)」という言葉を除くことを推奨する。このような修正により、意図的な随意振戦も定義に含むことができる。換言すれば、病因ではなく、運動の症候学的所見のみに基づいて定義するということである。こうすることで、詐病的振戦を含む心因性 (すなわち非器質性) 振戦も、振戦とみなされるであろう。羽ばたき振戦 (asterixis)、持続性部分てんかん、クローヌス、律動性 (分節性) ミオクローヌスは振戦とはみなされない⁷⁶。

振戦の分類体系には様々なものがあり、その大部分は、病因、症候学的所見あるいは解剖学的・生理学的所見に基づいている。しかし、ジストニアのセクションで述べた並列分類体系と同様に、振戦に関する最も包括的な分類体系は、これらの全カテゴリーを網羅するものであろう (Movement Disorder Societyの合意声明で作成された分類体系⁷⁶が該当する)。1853年のRomberg⁶⁵による最初の分類は、振戦の病因として水銀中毒、アルコール、そして老年性振戦、熱性振戦、振戦麻痺を挙げている。Gowers⁷⁷も、振戦を病因別に列挙した (Table 5)。Oppenheim⁷⁸は、症候学的所見 (安静時、運動時、精神興奮時) と病因の両者それぞれに基づき振戦を分類し、さらにHolmes⁷⁹が報告したように、解剖学的発生源とし

て小脳赤核系の関与を付け加えている。Oppenheim⁸⁰は、振戦の診察方法についても取り上げ、両上肢の挙上、鼻に触れさせる、水を口元に持っていかせる、針への糸通しや書字などの繊細な運動、歩行時の振戦の観察などを挙げている。これらの診察法は、今日の神経内科医にも引き続き使用されている。Oppenheimはまた、緩徐な (3~5 Hz) 振戦と急速な (8~10 Hz) 振戦を区別することを推奨した。Wilson⁸¹は、Croonian Lecture IVにおいて、振戦の速度、範囲 (すなわち振幅)、律動性、出現部位が様々であることに言及した。Wilsonは続いて、興奮や姿勢など、振戦に影響する条件について論じている。さらに次の臨床的多様性に関するセクションでは、安静時振戦と、随意運動 (指鼻試験など) が発現条件となる企図振戦や動作時振戦とを区別している。またWilsonは、指鼻試験におけるパーキンソン性振戦のところで、今で言う「再出現性の静止時振戦 (reemergent rest tremor)⁸²」について、「少しの間、指で鼻に触れて『静止』させると、その後、指は再び震えるようになる」と記載している。

一般的な神経学に関する教科書の著者らは、振戦の分類を一覧表にせず、多発性硬化症、パーキンソン病、中毒、小脳障害 (cerebellar insults) など、特定の疾患単位の症状として取り上げてきた。振戦の分類を一覧表で示そうという試みは、振戦に関するモノグラフや総説論文が世に出るようになってからのことである。1972年、BrimblecombeとPinder⁶⁵は、随意的な活動との関連性に基づいて振戦を分類し、6つのタイプ、すなわち、正常安静時振戦、正常姿勢時振戦、正常企図振戦、異常安静時振戦、異常姿勢時振戦、異常企図振戦を挙げた (Table 5)。同じ1972年、Fahn⁷³も独自に、随意的な活動との関連性に基づいて異常振戦を分類したが、正常な生理的振戦は別の1カテゴリーとして分離している (Table 5)。Fahnによる異常振戦のカテゴリーは、静止時振戦 (static tremor)、姿勢時振戦、企図振戦、その他の振戦であった。Fahnはさらに、異常振戦の各カテゴリー内に疾患を列挙した。Strupplerら⁸³は、病態別および脳部位別に病的振戦を列挙したが、このリストは不完全であり、6つのカテゴリーしか含まれていなかった (Table 5)。JankovicとFahn⁷⁴は、病因と随意的な活動に基づく二重分類を作成した。CapildeoとFindley⁸⁴は、次の9つの特徴による分類を提唱した。すなわち、誘因 (安静時振戦、姿勢時振戦、動作時振戦、企図振戦)、出現する身体部位、振戦持続時間、振戦周波数、薬物治療に対する反応性、関連する

Table 5 歴史的にみた振戦の分類例

Romberg (1853) ⁶⁶	Gowers (1893) ⁷⁷	Oppenheim (1911) ⁷⁸	Wilson (1940) ²²	Brimblecombe and Pinder (1972) ⁶⁵	Fahn (1972) ⁷³
<ul style="list-style-type: none"> • Mercury • Alcohol • Senile tremor fever 	<ul style="list-style-type: none"> • Paralysis agitans • Senile tremor • Simple tremor (emotional) 	<ul style="list-style-type: none"> • Paralysis agitans • Senile tremor • Disseminated sclerosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Paralysis agitans • Senile tremor • Disseminated sclerosis 	<ul style="list-style-type: none"> A. Normal rest B. Normal postural C. Normal intentional 	<ul style="list-style-type: none"> I. Normal tremor Physiological tremor II. Abnormal tremors
<ul style="list-style-type: none"> • Paralysis agitans 	<ul style="list-style-type: none"> • Hysterical tremor • Asthenic tremor • Toxic tremor (mercury, lead, alcohol, opium) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hysterical tremor • Hereditary tremor • Neurasthenic tremor • Fibrillary tremor • Cerebellar tremor • Alcohol • Posthemiplegic tremor 	<ul style="list-style-type: none"> • Hysterical tremor • Familial tremor • Mercury and lead intoxication • Cerebellar tremor • Alcohol • Posthemiplegic tremor 	<ul style="list-style-type: none"> D. Abnormal rest (Parkinson's disease) E. Abnormal postural (thyrotoxicosis, hysteria, delirium tremens, shivering, cerebellar ataxia, brain stem) F. Abnormal intentional (Wilson disease, multiple sclerosis, cerebellar disease) 	<ul style="list-style-type: none"> A. Static tremor (parkinsonism, essential tremor, Wilson disease, chronic hepatocerebral degeneration, mercury poisoning) B. Postural tremor 1. Possibly accentuated physiological tremor (action tremor of parkinsonism, epinephrine-induced, thyrotoxic, anxiety, fatigue) 2. Probably unrelated to physiologic tremor (essential tremor, alcohol, lithium) 3. Unrelated to physiological tremor (cerebellar, asterixis) C. Intention tremor brachium conjunctivum lesions, phenytoin) D. Miscellaneous tremors (Wilson disease)

Struppler et al (1978) ⁸³	Jankovic and Fahn (1980) ⁷⁴	Capildeo and Findley (1984) ⁸⁴	Deuschl et al consensus statement (1998) ⁷⁶
I. Parkinsonian	Two parallel classifications	Nine parallel classifications	Two parallel classifications
II. Essential tremor	I. Etiology	I. Evoked behavior (rest, postural, action, intention)	I. Phenomenologic classification
III. Cerebellar syndromes	A. Physiologic	II. Duration of tremor (number of years)	A. Rest tremor
A. Archicerebellar	1. Normal	III. Body part affected	B. Action tremor
B. Paleocerebellar	2. Accentuated	IV. Other neurological signs	1. Postural tremor
C. Neocerebellar	B. Parkinsonian	V. Tremor frequency	a. Position-independent postural tremor
IV. Midbrain tremor	1. Idiopathic	VI. Response to drug treatment	b. Position-dependent postural tremor
V. Wilson disease	2. Secondary	VII. Presence of associated conditions	2. Kinetic tremor
V. Chronic alcohol intoxication	3. Heterogeneous disorders (now called Parkinson-plus and heredo-degenerative)	VIII. Family history of tremor	a. Simple (non-goal directed)
	C. Essential tremor	IX. Family history of other neurologic disease	b. Target directed (intention)
	1. Autosomal dominant		3. Task-specific kinetic tremor
	2. Senile		4. Isometric tremor
	3. Sporadic		II. Syndromic classification
	4. With peripheral neuropathy		A. Physiologic tremor
	D. Cerebellar		B. Enhanced physiologic tremor
	1. Degenerations		C. Essential tremor
	2. Multiple sclerosis		1. Classic ET
	3. Wilson disease		2. Indeterminate tremor syndrome
	4. Drugs-toxins		3. Primary orthostatic tremor
	5. Hereditary sensory neuropathy		4. Task- and position-specific tremors
	6. Midbrain tremor		a. Primary writing tremor
	7. Cerebellofugal lesions		b. Isolated voice tremor
	E. Neuropathic tremor		D. Dystonic tremor syndromes
	1. Landry-Guillain- Barré		1. Dystonic tremor
	2. Chronic recurrent polyneuropathy		2. Tremor associated with dystonia
	F. Rhythmic movements that are not tremors (eg, asterixis, segmental myoclonus, clonus, spasmus nutans, nystagmus, convulsions, hysterical tremor		3. Dystonia gene-associated tremor
	II. Type of tremor		E. Parkinsonian tremor syndromes
	A. Tremor at rest		1. Type I, classic parkinsonian tremor-rest tremor or rest and postural/kinetic tremor with the same frequency
	B. Postural tremor		2. Type II, rest and postural/kinetic tremors of different frequencies
	C. Contraction tremor		3. Type III, pure postural/kinetic tremor
	D. Intention tremor		4. Monosymptomatic rest tremor
			F. Cerebellar tremor syndromes
			G. Holmes' tremor (rest plus intention tremor)
			H. Palatal tremor syndrome
			1. Symptomatic palatal tremor
			2. Essential palatal tremor
			I. Drug-induced and toxic tremor syndromes
			J. Tremor syndromes in peripheral neuropathy
			K. Psychogenic tremor
			L. Unclassified tremors

状態の有無, 振戦の家族歴, 他の神経疾患の家族歴である。Elble と Koller⁷¹ は, 分類の詳細を示す表を提示していないものの, 臨床所見および検査所見による分類体系を提案した。臨床所見による分類体系には, 行動 (安静, 姿勢, 動作, 企図) の要素が含まれ, 推定される病因も加味されている。検査所見による分類体系には, 生理学および薬理学的な検査の結果が提示されている。ある国際会議に基づく *Movement Disorder Society* の合意声明⁷⁶ では, 症候学的所見と振戦症候群をカテゴリー化する並列分類体系が作成されている⁷⁶。この分類については Table 5 に示している。この合意声明は, 他の律動性運動 [いわゆる皮質振戦 (cortical tremor) を含む律動性ミオクローヌス, 羽ばたき振戦 (asterixis), クローヌス, 持続性部分てんかん, 律動性ジスキネジア, 常同症] との鑑別診断についても指摘している。この合意声明には口蓋振戦も含まれているが, 一部の運動異常症専門医は, この律動性運動はミオクローヌスの基準に適合すると考えている。その理由としては, 口蓋から離れた部位の運動と同期する場合があること, また, 罹患筋が収縮とそれに続く弛緩を反復する結果として運動が生じているように見え, 外見上, 正弦波よりも方形波に近い場合があることが挙げられている。

結 論

新知見の発見とともに, 疾患群としてまた個々の病態としての運動異常症の分類が, 今後も進化を続けていくことに疑いの余地はない。2011年5月には, ジストニアの再分類を検討する国際コンセンサス会議が開催される予定である。我々はどこから来たのか, 我々は現在どこにいるのか, そして, どのような新成果が我々の思考を変えてきたのかを絶えず見直すことが, 神経学コミュニティーにとって健全な姿である。

REFERENCES

- Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: A familial nervous system disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912;34:295-509.
- Wilson SAK. The Croonian Lectures on some disorders of motility and of muscle tone, with special reference to the corpus striatum. Lecture I. *Lancet* 1925;206:2:1-10.
- Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 1957;180:1200.
- Seeman P, Chau-Wong M, Tedesco J, Wong K. Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975;72:4376-4380.
- Seeman P, Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatr* 1998;3:123-134.
- Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23(Suppl 3):S497-S508.
- Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and Practice of Movement Disorders. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.
- Baumann J. The classification of the diseases of the extrapyramidal system. *Acta Neurol Scand Suppl* 1963;39(S4):102-107.
- Marsden CD, Hallett M, Fahn S. The nosology and pathophysiology of myoclonus. In: Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement Disorders*. London: Butterworth Scientific; 1982:196-248.
- Hallett M, Marsden CD, Fahn S. Myoclonus (Chapter 37). In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1987:609-625.
- Fahn S. Overview, history and classification of myoclonus. In: Fahn S, Frucht S, Hallett M, Truong DD, eds. *Myoclonus and Paroxysmal Dyskinesias*. Advances in Neurology. Vol. 89. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:13-17.
- Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. In: Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement Disorders 2*. London: Butterworths; 1987:332-358.
- Fahn S. Concept and classification of dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, eds. *Dystonia 2*. *Adv Neurol*. 1988;50:1-8.
- Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR, eds. *Dystonia 3*. *Adv Neurol*. 1998;78:1-10.
- Lakke JPF, ed. Classification of extrapyramidal disorders. *J Neurol Sci* 1981;51:311-327.
- Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Sherwood, Neely, and Jones; 1817.
- Hall M. On the Diseases and Derangements of the Nervous System in Their Primary Forms and in Their Modifications by Age, Sex, Construction, Hereditary Predisposition, Excesses, General Disorder and Organic Disease. London: Bailliere; 1841.
- Goetz CG. Charcot, the Clinician: The Tuesday Lessons. Excerpts from Nine Case Presentations on General Neurology. Delivered at the Salpêtrière Hospital in 1887-88 By Jean-Martin Charcot [translated with commentary]. New York: Raven Press; 1987:124.
- Oppenheim H. Textbook of Nervous Diseases for Physicians and Students. 5th ed. Translated by Bruce H. Edinburgh: Otto Schulze; 1911:1301-1311.
- von Economo C. Encephalitis lethargica. *Wien Klin Wochenschr* 1917;30:581-585.
- Wechsler IS. A Textbook of Clinical Neurology. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1932:575.
- Wilson SAK. Neurology. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1940:803.
- Wilson SAK. Neurology. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1955:937.
- Merritt HH. A Textbook of Neurology. Philadelphia: Lea & Febiger; 1955.
- Merritt HH. A Textbook of Neurology. 5th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1973:462.
- Shy GM, Drager GA. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. A clinical-pathologic study. *Arch Neurol* 1960;2:511-527.
- Adams RD, Van Bogaert L, Van der Eeken H. Degénérescences nigro-striées et cerebello-nigro-striées. *Psychiat Neurol* 1961;142:219-259.
- Adams RD, van Bogaert L, van der Eecken H. Striato-nigral degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 1964;23:584-608.
- Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotinic sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969;32:28-34.
- Dejerine J, Thomas A. L'atrophie olivo-ponto-cerebelleuse. *Nouv Iconogr Salpêtrière* 1900;13:330-370.
- Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2004;3:93-103.
- Papp M, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 1989;94:79-100.

33. Brait K, Fahn S, Schwarz GA. Sporadic and familial parkinsonism and motor neuron disease. *Neurology* 1973;23:990–1002.
34. Gilbert RM, Fahn S, Mitumoto H, Rowland LP. Parkinsonism and motor neuron diseases: Twenty-seven patients with diverse overlap syndromes. *Mov Disord* 2010;25:1868–1875
35. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brainstem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964;10:333–359.
36. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP Jr. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol* 1968;18:20–33.
37. Watts RL, Williams RS, Growdon JH et al. Corticobasal ganglionic degeneration. *Neurology* 1985;35(Suppl 1):178.
38. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427–442.
39. Fahn S. Secondary parkinsonism. In Goldensohn ES, Appel SH, eds. *Scientific Approaches to Clinical Neurology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1977:1159–1189.
40. Nygaard TG, Takahashi H, Heiman GA, Snow BJ, Fahn S, Calne DB. Long-term treatment response and fluorodopa positron emission tomographic scanning of parkinsonism in a family with dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 1992;32:603–608.
41. Oppenheim H. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters [Dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans]. *Neurol Centrabl* 1911;30:1090–1107.
42. Gowers WR. *A Manual of Diseases of the Nervous System*. Vol. II. 2nd ed. Philadelphia: Blakiston; 1893:709–710.
43. Destarac. Torticolis spasmodique et spasmes fonctionnels. *Rev Neurol* 1901;9:591–597.
44. Leszynsky W. Hysterical gait. *J Nerv Ment Dis* 1903;30:33–34.
45. Hunt JR. A case of myoclonia of the trunk muscles improved by psychophysical therapeutics. *J Nerv Ment Dis* 1908;35:656–657.
46. Schwalbe W. Eine eigentümliche tonische Krampfform mit hysterischen Symptomen. *Inaug Diss*. Berlin: G. Schade; 1908 [translated into English in Ref. 47].
47. Truong DD, Fahn S. An early description of dystonia: Translation of Schwalbe's thesis and information on his life. *Dystonia* 2. *Adv Neurol*. 1988;50:651–664.
48. Ziehen T. Ein fall von tonischer Torsionsneurose. *Neurologie Centralblatt* 1911;30:109–110.
49. Flatau E, Sterling W. Progressiver Torsionsspasmus bei Kindern. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1911;7:586–612.
50. Fraenkel J. Dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans—tortipelvis. *J Nerv Ment Dis* 1912;39:361–374.
51. Hunt JR. The progressive torsion spasm of childhood (dystonia musculorum deformans): a consideration of its nature and symptomatology. *JAMA* 1916;67:1430–1437.
52. Mendel K. Torsiondystonie (dystonia musculorum deformans, torsionsspasmus). *M Schr Psychiatr Neurol* 1919;46:309–361.
53. Taylor EW. Dystonia lenticularis (dystonia musculorum deformans). *Arch Neurol Psychiatry* 1920;4:417–427.
54. Wechsler IS, Brock S. Dystonia Musculorum deformans with special reference to a myostatic form and the occurrence of decerebrate rigidity phenomena. A study of six cases. *Arch Neurol Psychiatry* 1922;8:538–552.
55. Herz E. Dystonia. I. Historical review: Analysis of dystonic symptoms and physiologic mechanisms involved. *Arch Neurol Psychiatry* 1944;51:305–318.
56. Denny-Brown D. *The Basal Ganglia and Their Relation to Disorders of Movement*. London: Oxford University Press; 1962:78.
57. Zeman W, Dyken P. Dystonia musculorum deformans; clinical, genetic and pathoanatomical studies. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1967;70:77–121.
58. Fahn S, Eldridge R. Definition of dystonia and classification of the dystonic states. *Dystonia*. *Adv Neurol* 1976;14:1–5.
59. Marsden CD. The problem of adult-onset idiopathic torsion dystonia and other isolated dyskinesias in adult life (including blepharospasm, oromandibular dystonia, dystonic writer's cramp, and torticollis, or axial dystonia). *Dystonia*. *Adv Neurol* 1976;14:259–276.
60. Fahn S. Torsion dystonia: clinical spectrum and treatment. *Semin Neurol* 1982;2:316–323.
61. Marsden CD. The focal dystonias. *Semin Neurol* 1982;2:324–333.
62. Fahn S. The varied clinical expressions of dystonia. *Neurol Clin* 1984;2:541–554.
63. Marsden CD, Harrison MJG, Bunday S. Natural history of idiopathic torsion dystonia. *Dystonia*. *Adv Neurol* 1976;14:177–187.
64. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR, eds. *Dystonia* 3. *Adv Neurol*. 1998;78:1–10.
65. Brimblecombe RW, Pinder RM. *Tremors and Tremorogenic Agents*. Bristol, UK: Scientehnica Ltd.; 1972.
66. Romberg MH. *A Manual on the Nervous Diseases of Man*. Vol. II. Tremor chapter. Translated by Sieveking EH. London: Sydenham Society; 1853:230–235.
67. Pelnar J. *Das Zittern*. Berlin: Springer; 1913.
68. Brumlik J, Yap C-B. *Normal Tremor: A Comparative Study*. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1970.
69. Desmedt JE, ed. *Physiological tremor, pathological tremors and clonus*. In: *Progress in Clinical Neurophysiology*. Vol. 5. Basel, Switzerland: S. Karger; 1978.
70. Findley LJ, Capildeo R, eds. *Movement Disorders: Tremor*. London, Macmillan; 1984.
71. Elble RJ, Koller WC. *Tremor*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1990.
72. Deuschl G, ed. *Symposium on Tremor*. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 3):1–125.
73. Fahn S. Differential diagnosis of tremors. *Med Clin No Am* 1972;56:1363–1375.
74. Jankovic J, Fahn S. Physiologic and pathologic tremors: diagnosis, mechanism and management. *Ann Intern Med* 1980;93:460–465.
75. Hallert M. Classification and treatment of tremor. *JAMA* 1991;266:1115–1117.
76. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Ad Hoc Scientific Committee*. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 3):2–23.
77. Gowers WR. *A Manual of Diseases of the Nervous System*. Vol. II. 2nd ed. Philadelphia: Blakiston 1893:657–659.
78. Oppenheim H. *Textbook of Nervous Diseases for Physicians and Students*. 5th ed. Translated by Bruce H. Edinburgh: Otto Schulzle; 1911:695, 1118, 1306–1307, 1382.
79. Holmes G. On certain tremors in organic cerebral lesions. *Brain* 1904;27:327–375.
80. Oppenheim H. *Textbook of Nervous Diseases for Physicians and Students*. 5th ed. Translated by Bruce H. Edinburgh: Otto Schulzle; 1911:29–31.
81. Wilson SAK. The Croonian Lectures on some disorders of motility and of muscle tone, with special reference to the corpus striatum. *Lecture IV*. *Lancet* 1925;206:2:268–276.
82. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:646–650.
83. Struppeler A, Erbel F, Velho F. An overview on the pathophysiology of parkinsonian and other pathological tremors. In: Desmedt JE, eds. *Physiological Tremor, Pathological Tremors and Clonus*. *Prog Clin Neurophysiol*. 1978;5:114–128.
84. Capildeo R, Findley LJ. Classification of tremor. In: Findley LJ, Capildeo R, eds. *Movement Disorders: Tremor*. London, UK: Macmillan; 1984:3–13.

Abstract

嗅覚障害と脳の関連性：パーキンソン病における代謝

Association of Olfactory Dysfunction and Brain Metabolism in Parkinson's Disease

*Toru Baba, MD, Atsushi Takeda, MD, Akio Kikuchi, MD, Yoshiyuki Nishio, MD, Yoshiyuki Hosokai, MD, Kazumi Hirayama, MD, Takafumi Hasegawa, MD, Naoto Sugeno, MD, Kyoko Suzuki, MD, Etsuro Mori, MD, Shoki Takahashi, MD, Hiroshi Fukuda, MD, and Yasuto Itoyama, MD

*Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

嗅覚低下は、パーキンソン病 (Parkinson disease; PD) の主要初期症状の1つである。これまでに蓄積された臨床的および病理学的エビデンスから、PD患者にみられる嗅覚処理 (プロセッシング) 異常は嗅覚関連皮質の機能障害を原因とする可能性が示唆されている。しかし、PDにおける脳代謝の変化と嗅覚低下との直接的な関連性を示す明確なデータは得られていない。本研究は認知症でない日本人PD患者69例を対象とし、脳グルコース代謝と嗅覚同定能力を評価した。嗅覚機能はOdor Stick Identification Test for Japaneseで評価した。安静時のグルコース消費に関する脳領域別代謝率は、¹⁸F-フルオロデオキシグルコース (FDG) PETで

測定し、統計学的画像解析ソフトウェアSPM (Statistical Parametric Mapping) による群間比較を行うとともに、部分最小二乗法により脳と行動との関連を解析した。本試験の結果、嗅覚障害は、記憶障害を含む認知障害と密接に関連することが明らかになった。さらに、脳と行動の関連性に関する部分最小二乗法による解析では、臭気同定能力は、梨状皮質と扁桃体の機能障害を含む、広範囲の皮質障害と密接に関連していた。今回の結果から、嗅覚における認知障害がPD患者の嗅覚低下の重要な一要素であり、この障害は扁桃体および梨状皮質の脳代謝変化に起因することが示唆された。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 4, 2011, pp. 621–628

Key Word 嗅覚低下, 空間共分散分析, クラスター解析, PET, 扁桃体, 梨状皮質

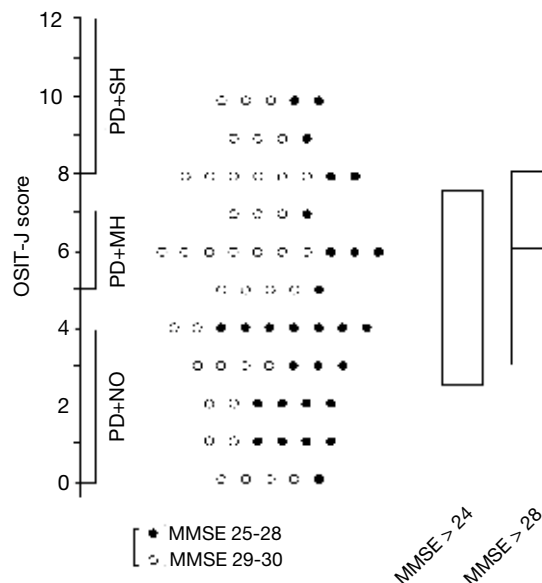


Figure 1 PD患者のOdor Stick Identification Test for Japanese (OSIT-J) スコアの散布図および箱ひげ図。左側はOSIT-Jスコアの散布図。右側は全PD群 [Mini-Mental State Examination (MMSE) > 24, ○および●] と認知機能がより保たれているPD群 (MMSE > 28, ○) のOSIT-Jスコアの箱ひげ図。嗅覚の程度については、高度の嗅覚低下を伴うPD (PD + SH, OSIT-Jスコア < 5), 中等度の嗅覚低下を伴うPD (PD + MH, 5 ≤ OSIT-Jスコア ≤ 7), 嗅覚機能の正常なPD (PD + NO, OSIT-Jスコア > 7) として示した。

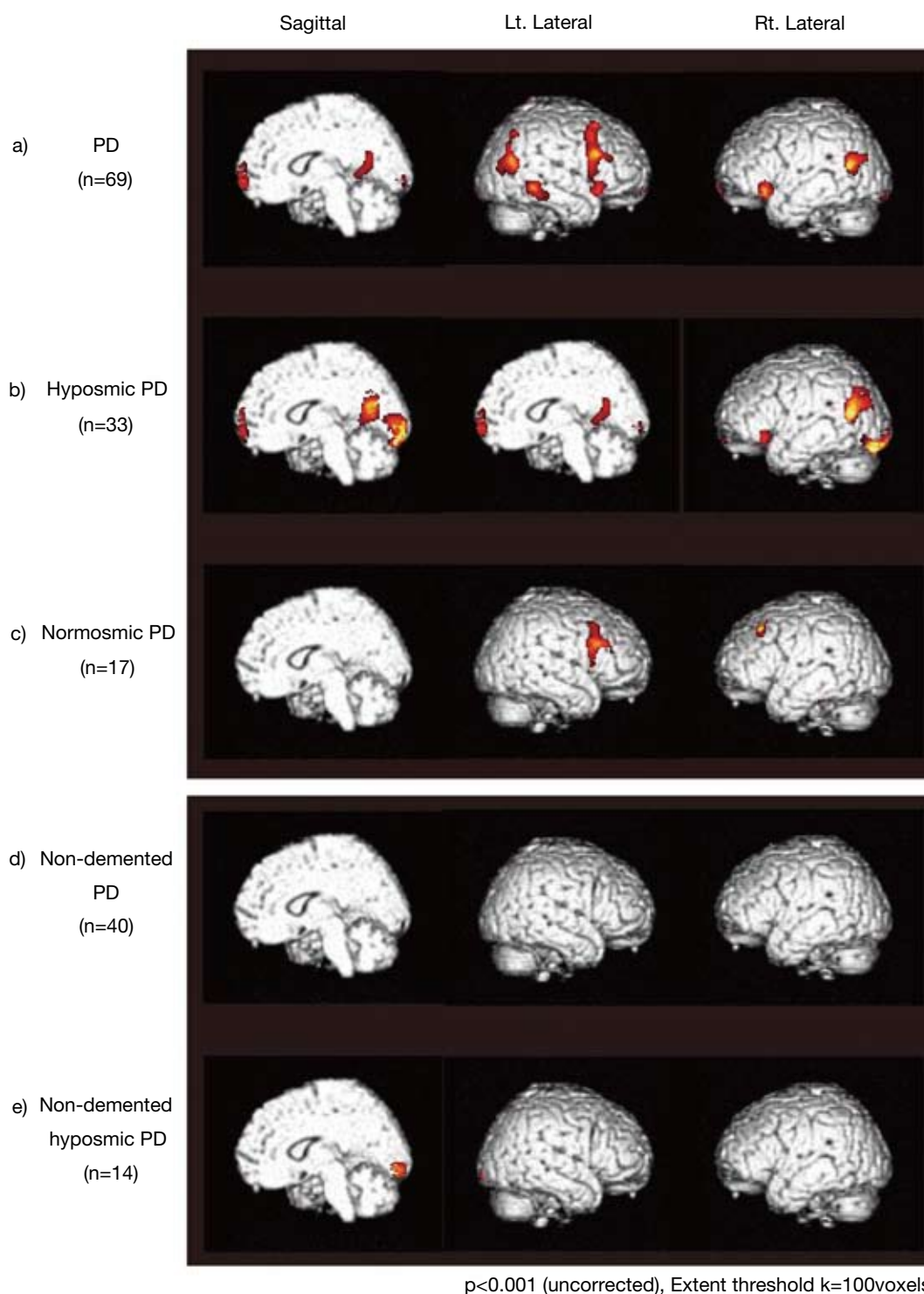


Figure 3 脳所見。正常対照群に比べてグルコース代謝が低下していた領域を各PDサブグループ別に示す。a: 全PD群 (MMSE > 24) では、内側前頭前皮質、背外側前頭前皮質、内側後頭皮質、外側頭頂-側頭-後頭領域に両側性の代謝低下が認められた。b: 嗅覚低下PD群では、上記に加え、より広範に後頭部の代謝低下が認められた。c: 嗅覚正常PD群では、両側の背外側前頭前皮質のみに代謝低下が認められた。d: 認知機能がより保たれているPD群 (MMSE > 28) では、明らかな代謝変化が認められなかった。e: 認知機能がより保たれている (MMSE > 28)、高度の嗅覚低下を伴うPD群では、内側後頭皮質に代謝低下が認められた ($p < 0.001$, 非補正, extent threshold: 100 ボクセル)。

Abstract

パーキンソン病における軽度認知障害の特性検討

Characterizing Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease

*. **, ***John C. Dalrymple-Alford, PhD, Leslie Livingston, BA, Michael R. MacAskill, PhD, Charlotte Graham, MA, Tracy R. Melzer, BSc(HONS), Richard J. Porter, MBBS(HONS), MD, Richard Watts, PhD and Tim J. Anderson, FRACP, MD

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

***Department of Psychology, University of Canterbury, Christchurch, New Zealand*

****Department of Medicine, University of Otago, Christchurch, New Zealand*

軽度認知障害を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with mild cognitive impairment; PD-MCI) 患者の特定にはますます高い関心が寄せられているが、これまで使用されてきた基準には大きなばらつきがある。本研究では、パーキンソン病患者 143 例および条件をマッチさせた対照被験者 50 例を対象として、4 つの認知機能領域 (遂行機能, 注意・作業記憶, 学習・記憶, 視知覚) にわたる 20 項目の検査のスコアを評価した。患者 24 例がパーキンソン病における認知症 (Parkinson's disease dementia; PD-D) の基準を満たした。非認知症患者 119 例は、12 種類の神経心理学的基準に照らし、各基準により認知機能正常例または軽度認知障害例のいずれかに分類した。これらの基準で判定した PD-MCI 群について、各基準ごとの全般的認知機能成績の分布を、対照群および PD-D 群と比較して検討した。それぞれの基準を用いて PD-MCI 症例を特定したところ、その割合には基準ごとに大きな差が認められた。1 つの認知機能領域の 2 つの検査スコアが基準値から 2 標準偏差 (standard deviation; SD) 下回った患者を PD-MCI とみなした場合、14% の患者が PD-MCI と同定された。軽度認知障害と誤判定された対照

被験者はいなかった。一方、1 つの認知機能領域の 1 つの検査スコアが基準値を 1 SD 下回った患者を PD-MCI とみなした場合、89% の患者が PD-MCI と同定された。対照被験者では 70% が軽度認知障害と誤判定された。特定の認知機能領域における 2 つの検査スコアの低下または 2 つの認知機能領域にわたるスコア低下を基準とすると、全般的認知機能正常例を除いて、軽度認知障害例を良好なバランスで特定できた。外部の適用できる基準データと比較することにより、我々は、認知機能正常例を軽度認知障害例と誤判定する可能性を最小限に抑えた最適な基準として、いずれか 1 つの認知機能領域内の 2 つの検査スコアが -1.5 SD (PD-MCI 患者の同定率 30%)、もしくは 2 つの認知機能領域のそれぞれで 1 つの検査スコアが -1.5 SD (PD-MCI 患者の同定率 37%) という条件を使用することを提案する。なお、複数の施設を通じた適用可能性が高まると考えられる。臨床認知症尺度 (Clinical Dementia Rating) を使用しても、非認知症 PD 患者群において、軽度認知障害例と認知機能正常例との相対的な識別率は改善しなかった。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 4, 2011, pp. 629–636

Key Word パーキンソン病, 軽度認知障害, 認知症, 認知機能, 基準

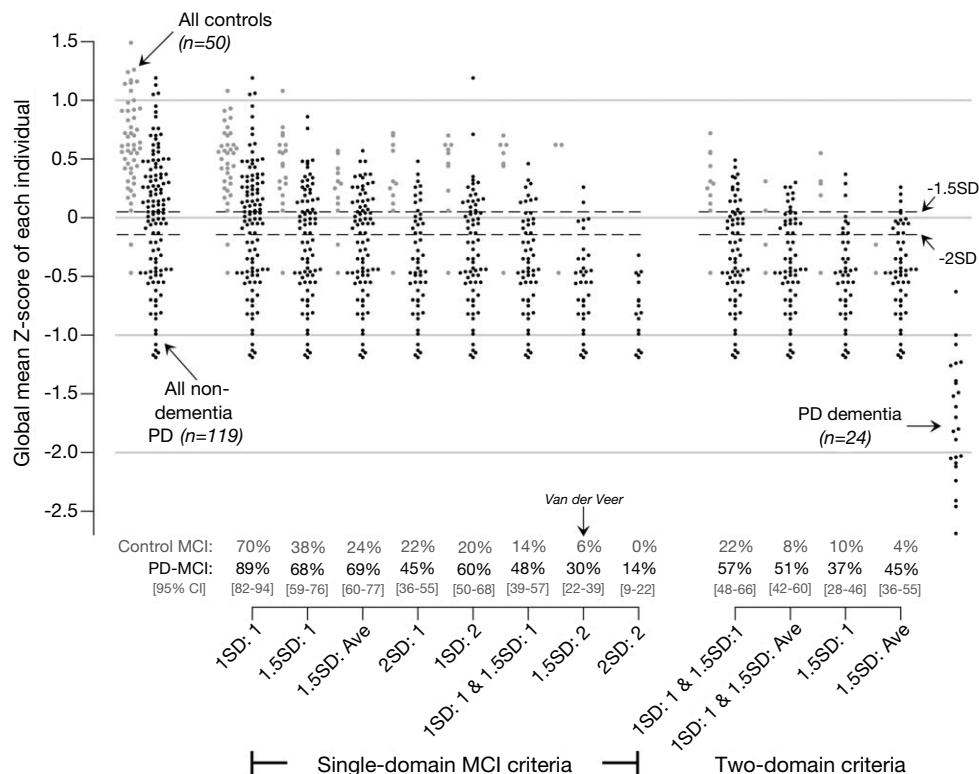


Figure 1 4つの認知機能領域の検査成績から求めた全被験者の総合Zスコア。すべての対照被験者群および非認知症PD患者群については一番左側、PD-D患者群については一番右側に示す。図の中央部分には、12種類の神経心理学的基準により軽度認知障害に分類された対照被験者と非認知症PD患者をプロットしている。例えば、(1)「1.5SD:2」では、いずれかの領域内の少なくとも2つの検査スコアが、基準値を1.5標準偏差(SD)以上下回った被験者を軽度認知障害例と判定している。(2)「1.5SD:Ave」は、1つ(左側)または2つ(右側)の認知機能領域で、領域内の平均スコアが対照群の領域内平均スコアを1.5SD下回った被験者を軽度認知障害例と判定している。パーセントは、各基準で軽度認知障害と分類された患者の割合を示す[PD-MCIに関する95%信頼区間(CI)も示す]。参考として、対照群の平均値の-1.5および-2.0SDの値を破線で示す。

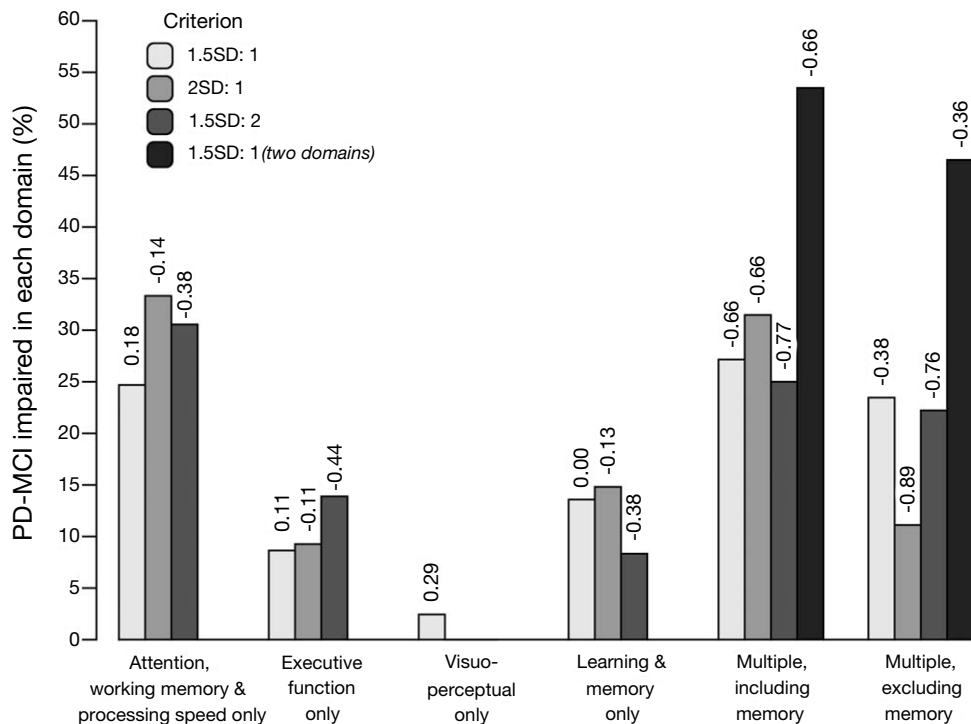


Figure 2 4つの基準で同定したPD-MCI患者群における単一および/または複数の認知機能領域の成績不良例の割合。数値は、そのカテゴリーに属する患者の平均総合Zスコアを示す。3つの基準は単一領域内の検査スコアに基づく。「1.5SD:1」には、少なくとも1つの検査スコアが、基準データの平均値を1.5標準偏差(SD)以上下回った被験者が含まれる。「2SD:1」には、少なくとも1つの検査スコアが、基準値を2SD以上下回った被験者が含まれる。「1.5SD:2」には、少なくとも2つの検査スコアが、基準値を1.5SD以上下回った被験者が含まれる。残りの1つの基準は「1.5SD:1」に基づいているが、2つの領域を対象とする。

Abstract

進行したパーキンソン病の治療における視床下核深部脳刺激と Duodopa の比較

Comparison of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation and Duodopa in the Treatment of Advanced Parkinson's Disease

Aristide Merola, MD, Maurizio Zibetti, MD, PhD, Serena Angrisano, MD, Laura Rizzi, PhD, Michele Lanotte, MD, and Leonardo Lopiano, MD, PhD

Department of Neuroscience, University of Torino, Torino, Italy

背景: 視床下核深部脳刺激 (subthalamic nucleus deep brain stimulation; STN-DBS) およびレボドパ/カルビドパ (Duodopa) 十二指腸内投与は、進行したパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の治療における有効な治療選択肢である。

方法: 本研究では、STN-DBS または経皮的胃瘻造設 (percutaneous gastrostomy; PEG) による Duodopa 投与のいずれかを受けた PD 患者 40 例を評価し、2つの治療法を後向きに比較した。Duodopa 群は患者 20 例からなり、平均追跡調査期間は約 15 カ月間であった。Duodopa 群は、神経外科的禁忌、年齢 > 70 歳、中等度の認知障害、または患者が神経外科的処置を希望しなかったことにより、STN-DBS ではなく Duodopa 投与を受けていた。STN-DBS 群は一連の患者 20 例からなり、発症時の年齢、治療時の年齢、追跡調査期間、運動合併症の期間は Duodopa 群と同等であった。唯一の違いは神経心理学的機能に関する所見で、Duodopa 群のほうが障害が高度であった。試験参加時と追跡調査

時において、臨床的および神経心理学的データを2つの治療群間で比較した。

結果: いずれの治療法でも Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part II (日常生活動作)、Part III (運動機能)、Part IV (合併症) に有意な改善がみられ、起きている時間に占める「off」期の割合も大幅に低下した。一方、ジスキネジアの出現時間とジスキネジアに起因する障害について有意な改善が認められたのは STN-DBS 群のみであった。STN-DBS 群では、音素言語流暢性課題スコアが有意に低下したのに対し、Duodopa 群での同課題スコアの低下はより軽度であった。治療に関連した合併症の発現頻度は、Duodopa 群のほうが高かった。

結論: STN-DBS および Duodopa は、運動症状、日常生活動作および運動合併症に対して有意な効果を示した。治療関連合併症の発現頻度は、Duodopa 群のほうが高かった。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 4, 2011, pp. 664–670

Key Word パーキンソン病、視床下核深部脳刺激、レボドパ/カルビドパ十二指腸内投与

Baseline to Follow-up UPDRS changes

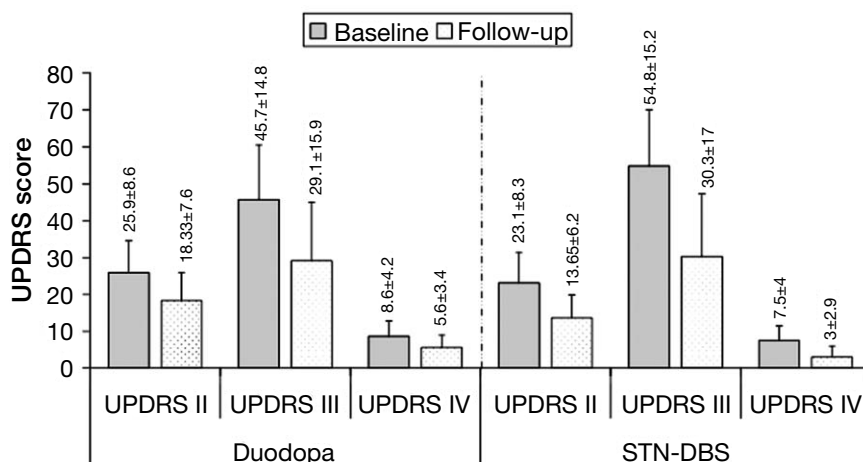


Figure 1 両治療群における試験参加時から追跡調査時までの Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) スコアの変化: STN-DBS 群と Duodopa 群の両者で、UPDRS Part II (日常生活動作)、Part III (運動機能)、Part IV (合併症) の平均スコアに有意な改善が認められた。

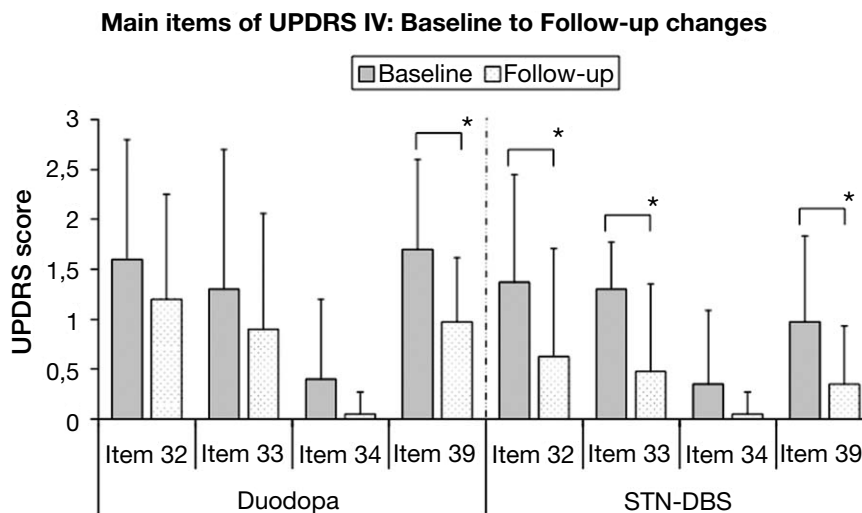


Figure 2 両治療法により Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part IV (合併症) の主要項目に全体的な改善がみられた。ただし、有意性の閾値 (*) に達したのは、Duodopa 群では項目 39、STN-DBS 群では項目 32、33、39 のみであった。

Table 3 両治療群の併存疾患と合併症

DUODOPA		STN-DBS	
Comorbidities			
Orthopaedic diseases		Orthopaedic diseases	
Lumbar discarthrosis	1/20 (5%)	Lumbar scoliosis	1/20 (5%)
Amputated leg	1/20 (5%)	Coxarthrosis	2/20 (10%)
Coxarthrosis	2/20 (10%)		
Obstruction sleep apnea Syndrome (1/20)		Restless legs Syndrome (1/20)	
Urinary incontinence (1/20)		Urinary incontinence (1/20)	
Prostatic hypertrophy (1/20)		Prostatic hypertrophy (3/20)	
Hypertension (3/20)		Hypertension (3/20)	
Hypotension (2/20)		Deep vein thrombosis (2/20)	
Rectocolitis ulcerosa (1/20)		Glaucoma (1/20)	
Diabetes (1/20)		Cardiovascular Disease (1/20)	
Dysthyroidism (4/20)			
Complications			
Infusion system			
- Accidental removal of the PEG tube	11/20(55%)	Stimulus related	
- Tube occlusion	1/20 (5%)	Dysarthria	2/20 (10%)
- Jejunal incarceration of the tube	1/20 (5%)	Surgical procedure	
- Dislocation of the intestinal tube backwards into the stomach	2/20 (10%)	Deep vein thrombosis	1/20 (5%)
- Buried Bumped Syndrome	1/20 (5%)	Other complications	
Drug related		Apraxia of eyelid opening	1/20 (5%)
Psychosis	1/20 (5%)		
Surgical procedure			
Infection	3/20 (15%)		
Other complications			
- Weight loss	3/20 (15%)		
- Intestinal obstruction	1/20 (5%)		

Abstract

レボドパ誘発性ジスキネジアを伴うパーキンソン病では前頭葉前部容積が増大している：ボクセル・ベース・モルフォメトリー研究

Increased Prefrontal Volume in PD with Levodopa-Induced Dyskinesias: A Voxel-Based Morphometry Study

*Antonio Cerasa, PhD, Demetrio Messina, MD, Pierfrancesco Pugliese, MD, Maurizio Morelli, MD, Pierluigi Lanza, MD, Maria Salsone, MD, Fabiana Novellino, MD, Giuseppe Nicoletti, MD, Gennarina Arabia, MSc, and Aldo Quattrone, MD

*Neuroimaging Research Unit, Institute of Neurological Sciences, National Research Council, Germaneto (CZ), Italy

レボドパ（L-ドパ）誘発性ジスキネジアは、パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）治療を目的としたドパミン作動薬の長期投与による合併症で、患者の日常生活に支障を来す。いくつかの神経画像研究において、この運動合併症の発現に寄与する線条体前頭葉機能の変化が報告されているが、この運動障害と相関する神経解剖学的因子は明らかにされていない。最適化したボクセル・ベース・モルフォメトリー（voxel-based morphometry; VBM）を用い、L-ドパ誘発性ジスキネジアを伴うPD患者36例、L-ドパ誘発性ジスキネジアのないPD患者36例、年齢と性別をマッチさせた対照

被験者32例の脳MRI画像を検討した。ジスキネジア群と非ジスキネジア群をVBM解析で比較した結果、ジスキネジアを伴う患者では両側下前頭回の灰白質容積の増大を示すエビデンスが得られ、この所見は早期発症型PD患者でより顕著であった。ジスキネジア群および非ジスキネジア群を対照群と比較した場合、有意な差は検出されなかった。今回の所見から、PD患者のジスキネジアは神経可塑性の異常を特徴とし、これが運動合併症の病態生理に何らかの役割を果たしている可能性があることが示唆された。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 5, 2011, pp. 807–812

Key Word パーキンソン病, レボドパ誘発性ジスキネジア, 早期発症型, MRI, ボクセル・ベース・モルフォメトリー

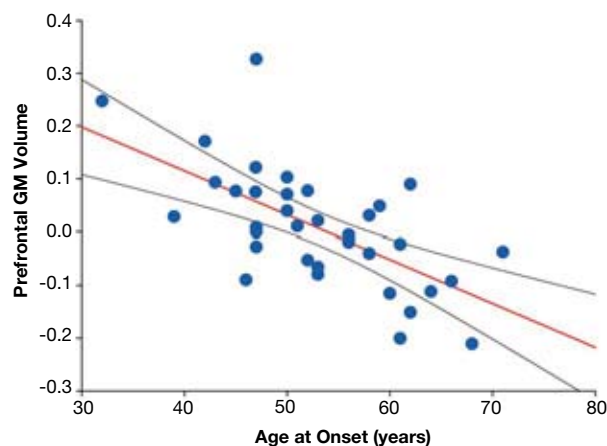


Figure 2 ジスキネジア群における右下前頭前回灰白質容積と発症時年齢との負の相関。散布図は、右下前頭前回内の全ボクセルにおける平均灰白質容積（y軸）と発症時年齢（x軸）の分布を示す。回帰直線（赤色）と95%信頼区間（黒色）を示す。

Table 1 PD 患者群および健常対照群の臨床的特徴と背景因子

Variables	Dyskinetic PD	Nondyskinetic PD	Controls	P values
n ^a	36	36	32	
Age (y)	61.5 ± 9.5	60.9 ± 10.2	65.1 ± 8.2	.07 ^b
Sex (f/m)	17/19	14/22	15/17	.72 ^a
Age at onset (y)	53.8 ± 8.6	54.3 ± 8.5	—	.85 ^b
Disease duration (y)	7.6 ± 3.9	6.4 ± 2.8	—	.18 ^b
Hohen and Yahr (HY) stage	2.5 (1–4)	2.5 (1.5–4)	—	.45 ^d
UPDRS (off drug)	20 (10–50)	23.5 (12–37)	—	.55 ^d
Motor fluctuations (% , yes)	71.5	46.6	—	.006 ^a
Mean dose of levodopa (mg/d)	542 ± 317.2	517 ± 182	—	.69 ^c
Therapy duration (y)	6.2 ± 3.7	4.9 ± 3.9	—	.07 ^c
Cognitive data				
MMSE	27.6 ± 1.5	27.4 ± 1.2	28.1 ± 0.9	.73 ^b
Verbal fluency	30.8 ± 14.3	32.5 ± 12.1	31.3 ± 8.3	.38 ^b
Token test	30.8 ± 3.6	31.5 ± 1.5	32.5 ± 2.9	.18 ^b
Beck Depression Inventory	10.2 ± 3.5	12 ± 1.9	9.8 ± 2.4	.39 ^b
MRI parameters				
Gray matter volume (mL)	660 ± 70	657 ± 68	648 ± 60	.65 ^e
White matter volume (mL)	406 ± 52	404 ± 58	383 ± 40	.09 ^e
Cerebrospinal fluid volume (mL)	387 ± 81	397 ± 86	385 ± 70	.75 ^e
Intracranial volume (mL)	1460.9 ± 168	1466.8 ± 174	1417.1 ± 123.6	.38 ^e

データは適宜、平均値 (SD) または中央値 (範囲) で示す。

^a χ^2 検定。

^b 一元 ANOVA に続いて、Bonferroni 補正による対応のない *t* 検定を実施。

^c 対応のない *t* 検定。

^d Mann-Whitney 検定。

^e 年齢および性別で補正した ANCOVA 解析。

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MMSE = Mini Mental State Examination

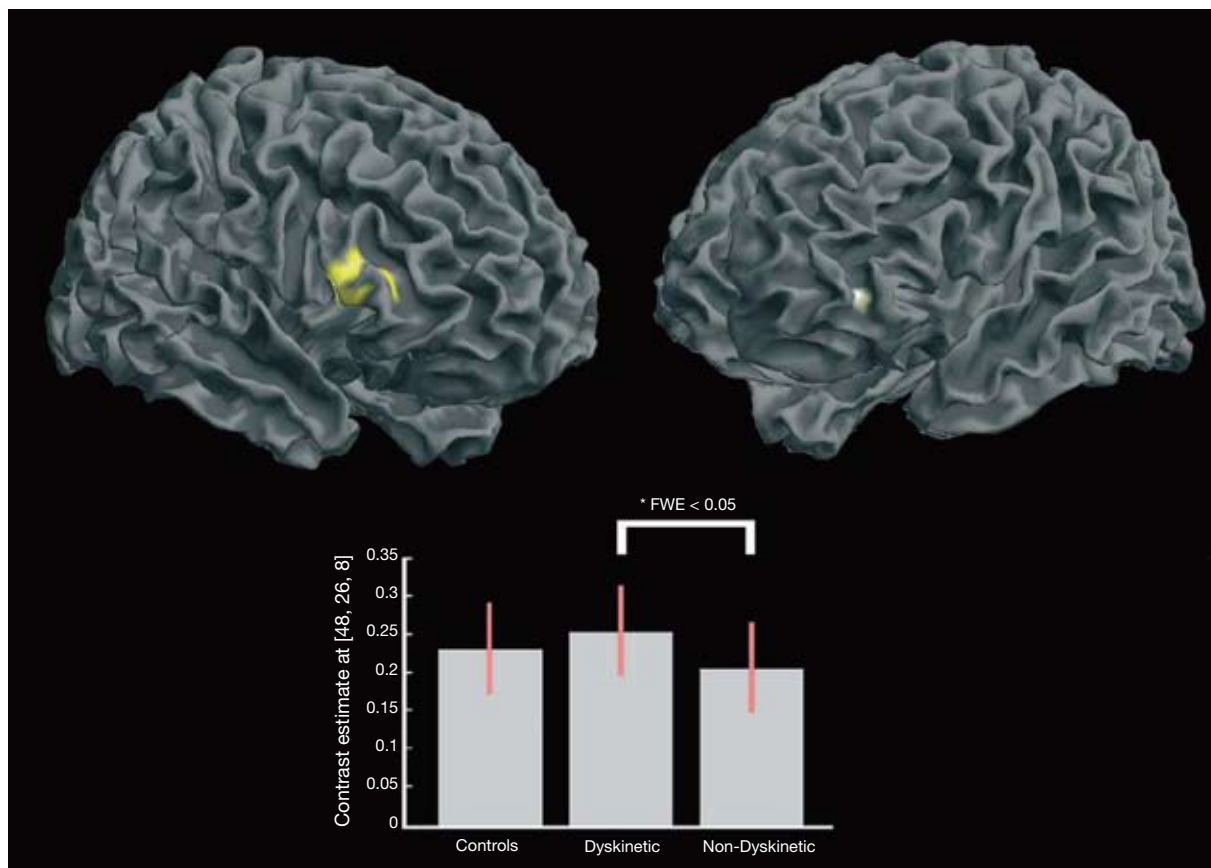


Figure 1 ジスキネジアを伴う PD 患者とジスキネジアを伴わない PD 患者の直接比較で得られた有意なクラスターを示す三次元の脳表面像。最大差は両側下前頭回内に認められる。検出された右半球灰白質の異常クラスターは解剖学的に中前頭回にも及んでいる。
* 多重比較で補正した全脳の統計学的閾値において有意差あり ($p < 0.05$)。統計学的な有意性が認められた領域内における平均群間差 (± SEM) を下段の図に示した。FWE = family-wise error

Abstract

パーキンソン病における病的賭博・性欲過剰・強迫摂食の相対的な神経心理学的プロフィール

Comparative Neuropsychological Profile of Pathological Gambling, Hypersexuality, and Compulsive Eating in Parkinson's Disease

* **, *** Carmine Vitale, MD, PhD, Gabriella Santangelo, PhD, Luigi Trojano, MD, Francesca Verde, Mariangela Rocco, MD, Dario Grossi, MD, and Paolo Barone, MD, PhD

*University of Naples Parthenope, Naples, Italy

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

***Institute of Diagnosis and Care "Hermitage-Capodimonte," Naples, Italy

背景：パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者において衝動制御障害 (impulse control disorder; ICD), 特に病的賭博, 性欲過剰および強迫摂食が同定される頻度が高まっている。病的賭博は前頭葉 / 遂行機能障害と関連付けられているが, 性欲過剰と強迫摂食については, その認知障害との関連性を含め, PD では検討されていない。

方法：本研究では, PD における病的賭博, 性欲過剰, 強迫摂食の基礎にある認知機能関連の相関因子を検討した。PD の外来患者を対象として, 病的賭博, 性欲過剰および強迫摂食のスクリーニングを行った。臨床基準に基づき, 性欲過剰を伴う患者 13 例, 強迫摂食を伴う患者 12 例, 病的賭博を伴う患者 14 例, ならびに複数の ICD を伴う患者 10 例が特定された。年齢および学歴をマッチさせた ICD を伴わない PD 患者 14 例を対照群とした。これらの 5 つの PD 患者群において, 臨床像と神経精神医学的・神経心理学的機能を評価した。

結果：背景因子, 臨床像, 神経心理学的所見, 神経学的所見について, 群間差は認められなかった。ICD を伴う患者の 4 群はいずれも, 対照群に比べ, 空間プランニング (spatial-planning) 課題と注意セット移行 (set-shifting) 課題の成績が不良であった。病的賭博, 性欲過剰, 強迫摂食を伴う各患者群間の主な相違点として, 性欲過剰患者群の Stroop Test 成績は, 病的賭博患者群よりも不良であった。性欲過剰患者, 強迫摂食患者, 複数の ICD を伴う患者では, 病的賭博患者に比べ, 言語学習および記憶試験の成績が不良であった。

考察：ICD は認知障害と関連し, その障害の程度は, 複数の ICD を伴う患者と性欲過剰患者において最も高く, 続いて強迫摂食患者, 病的賭博患者の順であった。本研究結果から, 性欲過剰が前頭葉前部 / 記憶障害に関連するという概念が支持され, 一方, 病的賭博は前頭葉障害のみに関連すると考えられた。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 5, 2011, pp. 830–836

Key Word 病的賭博, 性欲過剰, 強迫摂食, パーキンソン病, 認知障害

Table 1 性欲過剰, 強迫摂食, 病的賭博, 複数の衝動制御障害を伴う各患者群と衝動制御障害のない患者群の背景因子と臨床的特徴

	Patients with single ICD					F	P
	HS (n = 13)	CE (n = 12)	PG (n = 14)	Multiple ICDs (n = 10)	Controls (n = 14)		
Age (y)	68.7 ± 5.4	64.9 ± 7.5	62.8 ± 10.1	62.2 ± 7.5	61.3 ± 8.2	1.694	.142
Education (y)	9.5 ± 5	10.3 ± 5.8	9.9 ± 5.2	8.2 ± 2.8	13 ± 4	1.554	.150
Age at PD onset (y)	59.5 ± 5.6	59.2 ± 7.1	54.4 ± 10	55.5 ± 5.3	53.2 ± 9.1	1.313	.361
PD duration (y)	8.5 ± 3.9	4.7 ± 2	7.6 ± 5.3	8.1 ± 4.5	7.6 ± 4.4	1.104	.365
Hoehn and Yahr score	1.8 ± 0.5	1.5 ± 0.5	2 ± 0.6	1.5 ± 0.7	1.8 ± 0.8	1.113	.361
UPDRS-III score in on phase	15.1 ± 6.5	13 ± 6.9	15.4 ± 7.3	13 ± 7.1	11.7 ± 6	0.694	.600
LEDD (mg/d)	727.3 ± 254.3	577.7 ± 306.2	761.6 ± 350.4	808.3 ± 292.2	630.3 ± 311.8	0.870	.489
DA-LEDD (mg/d)	200 ± 130.4	250 ± 162	314.3 ± 288.5	207.1 ± 159.2	267.1 ± 201.3	0.588	.672
Levodopa monotherapy	2	2	3	3	1		
Dopamine agonist monotherapy	0	5	1	0	3		
L-dopa + DA agonist	11	5	10	7	10		
Pramipexole	6	10	11	5	9		
Ropinirole	5	0	0	2	4		
Antidepressant treatment (no/yes)	12/1	12/0	11/3	8/2	14/0		
Neuroleptic treatment (no/yes)	11/2	12/0	11/3	10/0	14/0		

HS = 性欲過剰, CE = 強迫摂食, PG = 病的賭博, L-dopa = レボドパ, LEDD = レボドパ換算用量, DA-LEDD = ドパミンアゴニスト換算用量, UPDRS- III score = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能) スコア

Table 2 性欲過剰, 強迫摂食, 病的賭博, 複数の衝動制御障害を伴う各患者群と衝動制御障害のない患者群における認知機能の比較

	HS (n = 13)	CE (n = 12)	PG (n = 14)	Multiple ICDs (n = 10)	Controls (n = 14)	P
<i>Neuropsychological parameters</i>						
MMSE	27.4 ± 2.2	26 ± 1.9	27.4 ± 2.2	26.5 ± 2.6	28.2 ± 1.4	.100
a) Frontal Functions						
1) Cognitive flexibility WCST—global score	109 ± 21	104.7 ± 29.1	105.1 ± 15.9	96.2 ± 20	76.3 ± 37.6	.009
2) Spatial planning ROCF—copy task	21.4 ± 7.1 ^a	23.7 ± 10.8 ^a	23.5 ± 7.2 ^a	21.1 ± 6 ^a	30.7 ± 4.1	.003
3) Set shifting TMT: B-A	143 ± 73.5 ^a	112.8 ± 80.5 ^a	138.8 ± 57.9 ^a	137.1 ± 91.6 ^a	66.1 ± 23.3	.001
4) Selective attention Attentive matrices	41.8 ± 10.9	44.4 ± 9.8	47.9 ± 7	43 ± 16	52.1 ± 5.7	.061
5) Inhibitory control Stroop Test—interference task	6.8 ± 4.3 ^{a,b}	12.1 ± 8.2	13.6 ± 7.4	8.3 ± 5.4 ^{a,b}	15.1 ± 6	.004
b) Memory						
1) Immediate recall	28 ± 7.2 ^{a,b,c}	36.5 ± 10.1 ^{a,b}	41.4 ± 11	31.6 ± 6.7 ^{a,b}	49.1 ± 9.9	<.001
2) Delayed recall	6 ± 2 ^{a,b}	6 ± 3 ^a	8.4 ± 2.8	6.7 ± 1.5 ^{a,b}	10.2 ± 3.2	.002
<i>Neuropsychiatric parameters</i>						
HAMD-17 score	8.6 ± 5.4	14 ± 8.8	11.3 ± 5.7	14.3 ± 6.5	10.6 ± 8.5	.217
HADS total score	13 ± 9	18.1 ± 6.8	17.7 ± 8.1	17.4 ± 7.1	12.7 ± 7.6	.296
HADS-A score	5.4 ± 4.1	9.4 ± 4.2	8.8 ± 4.5	8.1 ± 4.8	6.6 ± 4.2	.099
HADS-D score	7.6 ± 6.3	8.7 ± 3.7	8.9 ± 4.6	9.3 ± 3.7	6.1 ± 4.1	.435
Anxiety disorders (DSM-IV criteria)	0	0	0	0	0	—

HS = 性欲過剰, CE = 強迫摂食, PG = 病的賭博, MMSE = Mini Mental State Examination, WCST = ウィスコンシンカード分類課題 (Wisconsin Card Sorting Test), ROCF = 複雑図形検査 (Rey-Osterrieth Complex Figure Test), TMT = Trail Making Test, HAMD-17 = ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale), HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety, HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression

^a 対照群 (衝動制御障害のない PD 患者群) との有意差あり。 ^b 病的賭博を伴う PD 患者群との有意差あり。 ^c 強迫摂食を伴う PD 患者群との有意差あり。

Abstract

パーキンソン病・蛋白質・プリオン：マイルストーン

Parkinson's Disease, Proteins, and Prions: Milestones

*C. Warren Olanow, MD, and K. McNaught, PhD

*Department of Neurology and Neuroscience, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, USA

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は, Lewy 小体および Lewy neurite (神経突起) の形態による異常な蛋白質蓄積を特徴とする。したがって, 蛋白質の産生増加やクリアランスの障害, またはこれらの両者による蛋白質処理の変化が, PD の病因病理の中心にあると考えることは妥当である。過去 25 年間には遺伝子, 臨床検査所見, 病理に関するエビデンスがますます蓄積され, この仮説が支持されている。まず何らかの原因で蛋白質の蓄積が増加し, これがリソソームおよびプロテアソームによる蛋白質クリアランスの機序を阻害すること

で, さらに蛋白質が蓄積するという悪循環が起こる可能性がある。最終的には蛋白質の蓄積によって細胞の防御機構が破綻し, 毒性オリゴマーおよびアミロイド封入体 (Lewy 小体等) の形成, 重要な細胞プロセスの崩壊, そして最後には神経変性に至ると考えられる。最近の研究結果では, PD 患者において移植した胎児ドパミンニューロンに Lewy 病変が認められており, PD がプリオン病であるという興味深い可能性が浮上している。以上の概念から, PD に対する神経保護効果が期待される新規の標的および治療法候補が示唆される。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 6, 2011, pp. 1056-1071

Key Word 蛋白質, PD, プリオン

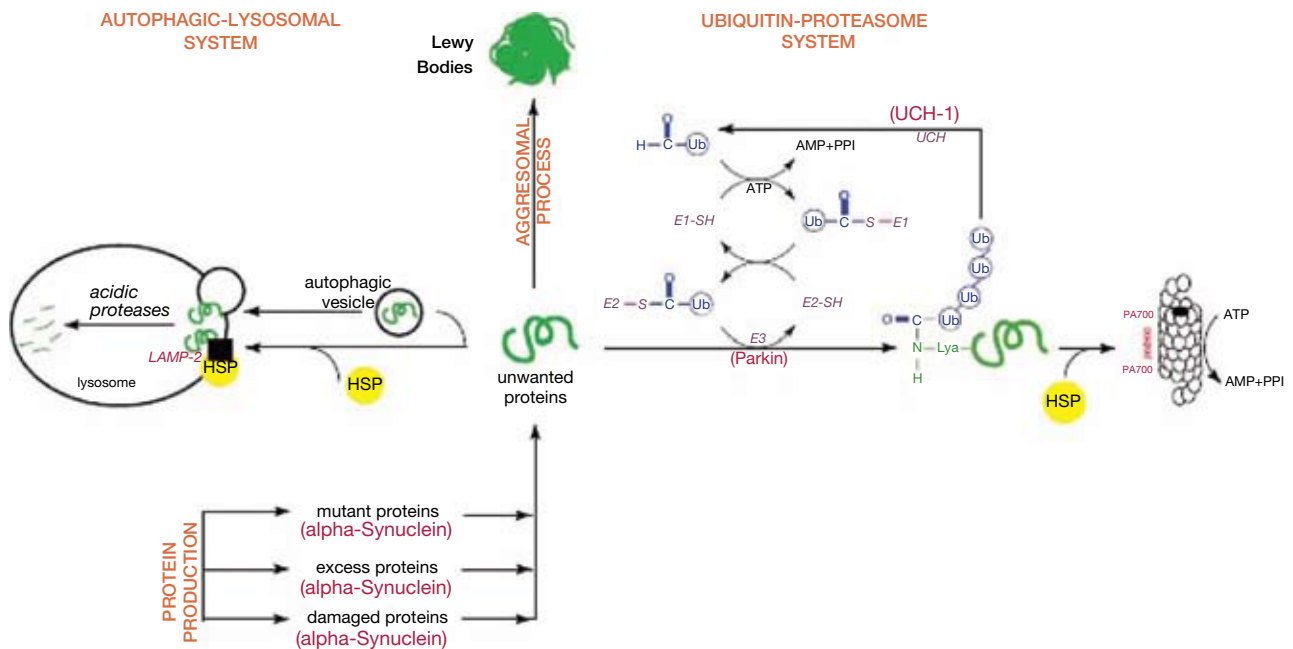


Figure 2 不要蛋白質の処理に関するクリアランス系と, PD における障害の機序を示す。細胞には, 不要な細胞内蛋白質の処理について 2 つの主要系統がある。まず, 自食作用のリソソーム系は, 蛋白質凝集体といった不溶性成分のクリアランスを主に担う。一方, ユビキチン-プロテアソーム系は, 可溶性蛋白質を分解する主要経路である。これらの系統による通常レベルの不要蛋白質に対する除去能力の障害, 不要蛋白質の産生増加, またはこの両者により, 蛋白質が蓄積されうる。Lewy 小体は, 不要蛋白質の過剰増加に反応して形成され, その分解を促進するためのアグリソームの一形態であると考えられる。家族性 PD に関連する遺伝子変異は, 蛋白質の産生増加 (例, α シヌクレイン) またはクリアランス障害 (parkin, UCH-L1) を引き起こし, 一方, 孤発性 PD にはプロテアソームおよびリソソームによるクリアランス系の異常が関連する (すべて赤色で表示)。

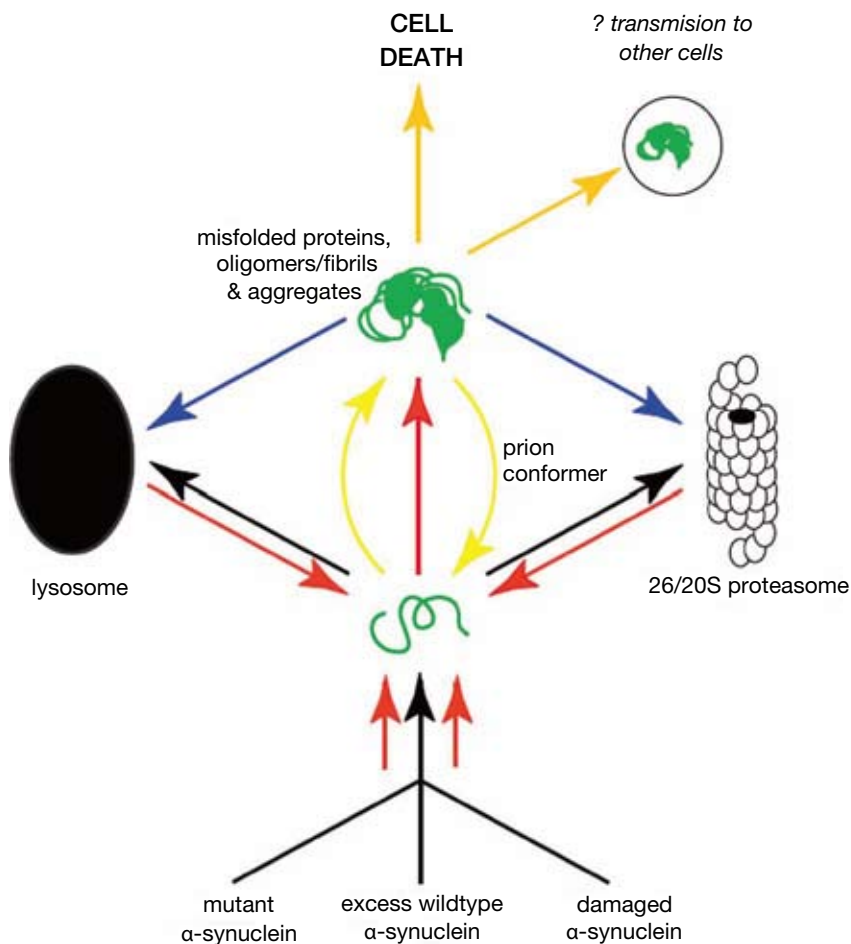
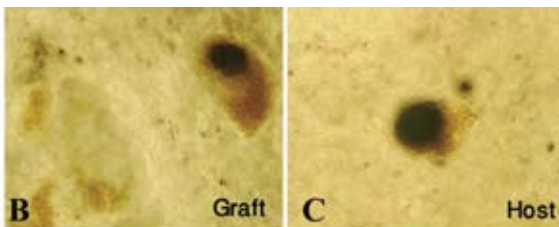
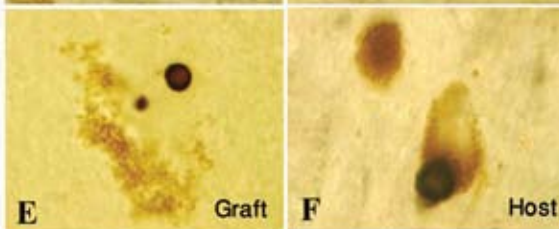


Figure 3 正常状態および病的状態における変異/損傷蛋白質の代謝機序を示す。正常状態では、リソソーム系およびユビキチン-プロテアソーム系を介して蛋白質が除去される(黒色矢印)。蛋白質の産生増加および/または蛋白質クリアランスの障害により、クリアランス系の処理能力を上回って蛋白質レベルが上昇する。その結果、蛋白質レベルがさらに上昇し、蛋白質のミスフォールド(misfold)および凝集体の形成が起こりやすくなる(赤色矢印)。凝集体は、プロテアソームおよびリソソームによるクリアランス系を阻害し、さらに蛋白質を増加させる(青色矢印)。ミスフォールドした α シヌクレインも、野生型蛋白質のミスフォールドを促進する(黄色矢印)。最終的には、蛋白質分解のストレス状態が生じ、毒性オリゴマー/凝集体が形成され、これらが細胞の重要な機能を妨げることで細胞死に至る(茶色矢印)。また、 α シヌクレインは異常細胞から正常細胞へ移動すると考えられ、これにより神経変性プロセスが拡大する(茶色矢印)。

Alpha Synuclein



Ubiquitin



Thioflavin - S



Figure 4 ホスト側の黒質緻密部下バミンニューロンおよび移植した胎児下バミンニューロンの Lewy 小体。 α シヌクレイン、ユビキチン、チオフラビン S の染色像。

Abstract

Lewy 小体関連疾患の診断を目的とした ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィのメタアナリシス

Meta-Analysis of ^{123}I -MIBG Cardiac Scintigraphy for the Diagnosis of Lewy Body-Related Disorders

*Alisha E. King, MD, Jim Mintz, PhD, and Donald R. Royall, MD

*Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA

パーキンソニズムを呈する患者の診断にはなお課題がある。パーキンソン病は多系統萎縮症および進行性核上性麻痺との鑑別が困難な場合があり、また、パーキンソン病および Lewy 小体型認知症は、アルツハイマー病などの認知症と鑑別しにくい場合がある。Lewy 小体関連疾患（パーキンソン病および Lewy 小体型認知症）における心筋 ^{123}I -MIBG 取り込みの低下については、数多くの研究で報告されている。2005 年、Dementia With Lewy Bodies Consortium は、少ないエビデンスに基づき、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィが診断を「支持する (supportive)」所見になりえると判断している。本研究では、関連文献のメタアナリシスを行い、Lewy 小体型認知症およびパーキンソン病の診断における ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィの有用性を評価している。1950 年～2010 年 6 月に発表された文献を対象に検索を行った。神経精神医学的障害および運動障害に関する 46 の研究（被験者数 2680 例）を解析対象

とした。混合効果回帰モデルを用い、後期相における ^{123}I -MIBG 取り込みの平均心臓 / 縦隔比を解析した。 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィにより、次の 2 つの診断クラスターが高感度に検出され、また、高い特異度で鑑別可能であった。すなわち、(1) パーキンソン病、Lewy 小体型認知症、REM 睡眠行動障害、(2) 正常対照、アルツハイマー病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、血管性認知症、前頭側頭型認知症の 2 群である。上記の診断クラスターを鑑別する心臓 / 縦隔比の閾値を 1.77 とした場合、受信者動作特性 (ROC) 曲線下面積は 0.987 であった。この閾値を用いた場合、これらの診断クラスターを鑑別する感度は 94%、特異度は 91% であった。 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィにより、パーキンソン病および多系統萎縮症の 2 つの運動障害、ならびにアルツハイマー病と Lewy 小体型認知症の 2 つの主要認知症を正確に鑑別できる。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 7, 2011, pp. 1218–1224

Key Word

Lewy 小体型認知症, パーキンソン病, 多系統萎縮症, アルツハイマー病, 睡眠時随伴症

Table 2 診断群による平均心臓/縦隔比の対比較

	AD	PSP	Control	MSA	VDFTD	RBD	PD	DLB
AD		.879	.887	.654	.046	< .001	< .001	< .001
PSP	-0.150		.723	.556	.039	< .001	< .001	< .001
Control	0.140	-0.360		.661	.036	< .001	< .001	< .001
MSA	0.450	-0.590	0.440		.133	< .001	< .001	< .001
VDFTD	2.030	2.100	2.140	1.520		.017	.002	.001
RBD	5.460	5.660	6.250	4.640	-2.460		.956	.630
PD	9.820	-10.460	28.740	7.250	-3.220	-0.050		.132
DLB	10.530	-10.640	21.190	-7.510	-3.610	-0.480	-1.520	

表の上半分は p 値, 下半分は t 値を示す。有意な Holm 補正 p 値は太字で示す。

Table 3 推定された最小二乗平均値および標準誤差

Diagnostic group	Cluster	H/M estimate	Standard error
	0	2.11	0.048
	1	1.30	0.048
AD	0	2.20	0.088
Control	0	2.19	0.032
MSA	0	2.13	0.113
PSP	0	2.22	0.084
VDFTD	0	1.84	0.161
DLB	1	1.25	0.035
PD	1	1.31	0.023
RBD	1	1.32	0.135

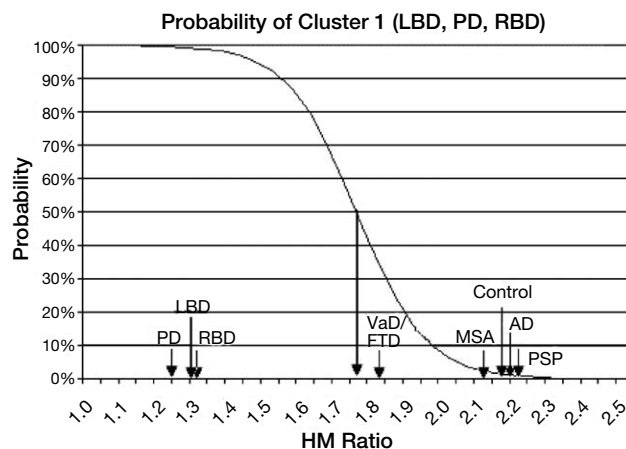


Figure 1 診断クラスター1 (Lewy小体型認知症, パーキンソン病, REM睡眠行動障害)の確率

Abstract

上肢局所性ジストニアにおける脳領域間の機能的連携の異常：脳波による「相互情報量」解析

Abnormal Functional Connectivity in Focal Hand Dystonia: Mutual Information Analysis in EEG

*Seung-Hyun Jin, PhD, Peter Lin, MD, Sungyoung Auh, PhD, and Mark Hallett, MD

*Human Motor Control Section, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

本研究の目的は、上肢局所性ジストニアの基礎にある病態生理を理解するため、同疾患患者における脳領域間の機能的連携を検討することである。上肢局所性ジストニア患者 15 例と健常ボランティア 15 例を対象として、安静時およびジストニア症状を誘発しない単純な finger-tapping 課題の実施中に、58 箇所配置した電極による脳波 (EEG) を記録した。α波、β波、γ波の周波数帯域において、線形および非線形カップリングの定量的尺度である相互情報量を検討した。電極 58 チャンネルすべての平均相互情報量と、感覚運動野 (C3, CP3, C4, CP4, FCz, Cz) の局所的な機能的連携を代表する関心チャンネルの平均相互情報量を評価した。

両群とも、安静時に比べて課題実施中に相互情報量が増強されており、特に、全チャンネルの平均相互情報量の増加はβ波およびγ波帯域で、関心チャンネルの平均相互情報量の増加はすべての周波数帯域で顕著に認められた。安静時および課題実施中において上肢局所性ジストニア患者を健常ボランティアと比較したところ、全チャンネルと関心チャンネルのいずれの平均相互情報量も、β波帯域において低下していた。β波帯域における連携の性質に関し、相互情報量の差の大部分は線形の連携に由来していた。上肢局所性ジストニア患者では、β波の周波数帯域で機能的連携の異常がみられ、脳内の連携に障害があることが示唆された。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 7, 2011, pp. 1274–1281

Key Word 上肢局所性ジストニア, 相互情報量, 機能的連携, 感覚運動統合

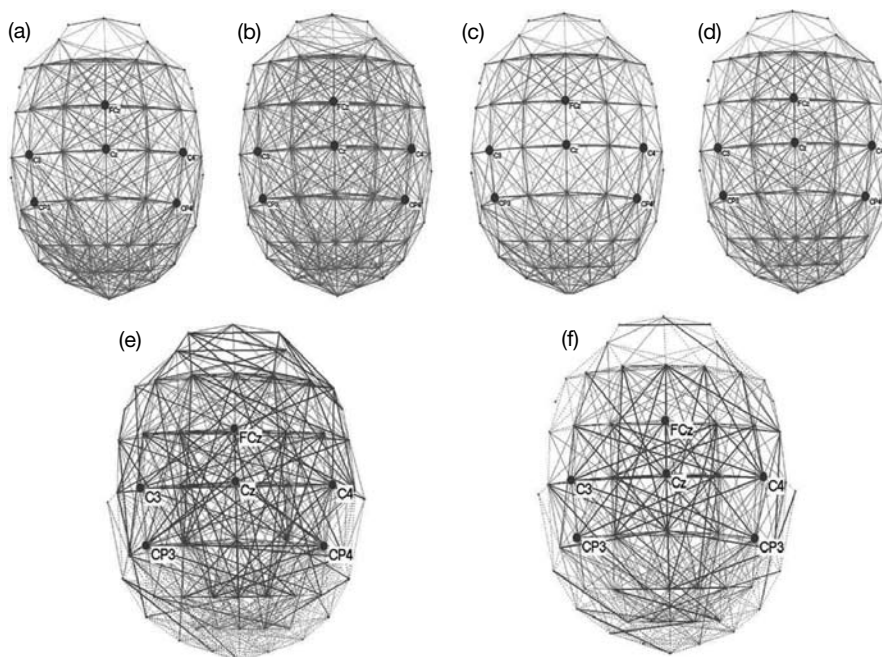


Figure 2 β波の機能的連携におけるネットワークを示すグラフィック図。健常ボランティアの安静時 (a) と課題実施中 (b)、上肢局所性ジストニア患者の安静時 (c) と課題実施中 (d) について示す。下段は、健常ボランティア (e) と上肢局所性ジストニア患者 (f) における課題関連の変化を図示したもので、実線は課題実施中の連携の増加、点線は課題実施中の連携の低下を示す。ラベルを付した6つの黒丸は関心チャンネルである。[カラーの図は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能]。

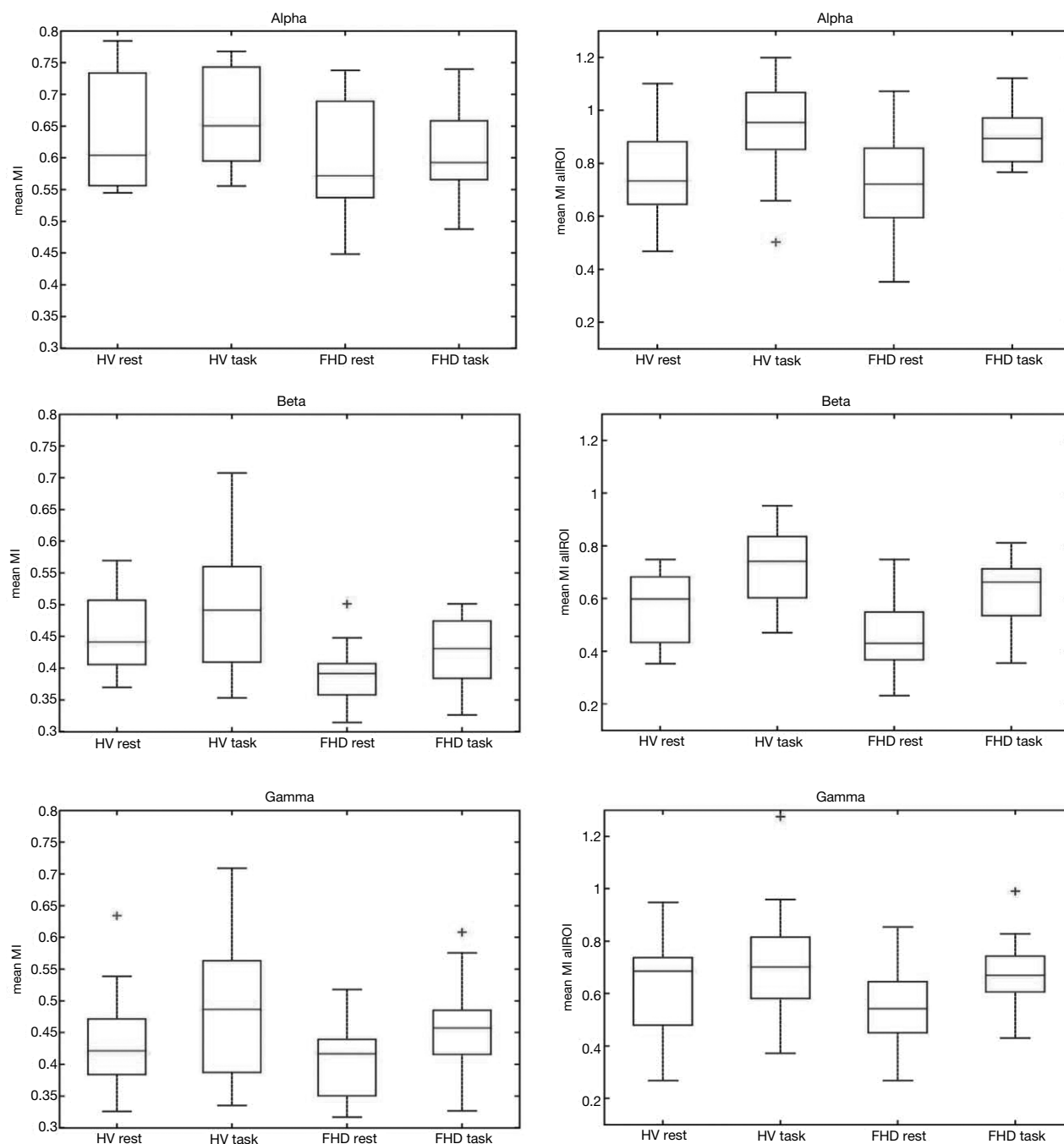


Figure 1 全チャンネル (左パネル) および関心チャンネル (右パネル) の平均相互情報量に関する中央値, 四分位範囲, 全範囲を示す箱ひげ図。安静時および課題実施中の上肢局所性ジストニア患者と健常ボランティア (HV) における α 波, β 波, γ 波について示す。[カラーの図は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能]。

Abstract

ミトコンドリア病におけるパーキンソン症候群とパーキンソン病

Parkinson's Syndrome and Parkinson's Disease in Mitochondrial Disorders

Josef Finsterer, MD, PhD

Krankenanstalt Rudolfstiftung, Vienna, Danube University, Krems, Austria

ミトコンドリア病症例の大部分は多系統に異常を呈し、最も影響を受けやすいのは骨格筋であり、続いて中枢神経系である。中枢神経系の病変に起因する臨床像の1つとして、パーキンソン症候群がある。ミトコンドリア欠損とパーキンソン症候群との結びつきを示すエビデンスは、パーキンソン症候群を発症したミトコンドリア病患者と、ミトコンドリア病を発症したパーキンソン症候群患者から得られる。これに加え、パーキンソン症候群またはパーキンソン病の患者では、ミトコンドリア欠損を示す無症候性の免疫組織学的または生化学的徴候がその後に発現したり、様々な脳領域に変異ミトコンドリアDNAが蓄積したりする例が多くみられる。また、パーキンソン症候群患者では、磁気共鳴分光法 (MRS)

で脳脊髄液の乳酸値上昇が認められる場合もある。さらに、*PINK1*, *parkin*, *DJ1*, α -synuclein, *LRKK2* といったパーキンソン病原因遺伝子の変異がミトコンドリア機能障害も引き起こすことが明らかにされており、これらの遺伝性パーキンソン病が「ミトコンドリア障害を伴う黒質疾患 (mitochondrial nigropathies)」と呼ばれる一因となっている。ミトコンドリア病患者にみられるパーキンソン症候群は、酸化ストレスおよび外因性毒素を原因とする可能性もある。ミトコンドリア障害によるパーキンソン症候群の治療は、他の原因によるパーキンソン症候群の治療と同様であるが、ミトコンドリア病は多系統疾患であるため、ミトコンドリア障害によるパーキンソン症候群では追加の支持的な治療が必要である。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 5, 2011, pp. 784–791

Key Word パミトコンドリアミオパチー, 代謝性疾患, 神経変性疾患, 錐体外路系疾患, ミトコンドリア DNA, 遺伝学

Table 1 対パーキンソニズム/ミトコンドリア病の臨床型と変異遺伝子 (mDNA および nDNA) との関連性

Gene	Mutation	Onset as	Reference
mtDNA			
tRNA(Lys)	m.3243A>G	MID	11
tRNA(Gln)	m.4336A>G	PS/PD	16
ND1	m.3460	MID	68
Cytb	4-bp deletion	MID	3
ND2	m.4924G>A	PS/PD	17
ND3	m.10192C>T	PS/PD	17
ND1	m.3397A>G	PS/PD	18
Ng	5-kb deletion	PS/PD	19
tRNA(Lys)	m.8344A>G	MID	5
tRNA(Lys)	m.8344A>G	PS/PD	7
ND6	m.14487T>C	MID	69
nDNA			
Ng	Multiple mtDNA deletions	PS/PD	70
Ng	Multiple mtDNA deletions	PS/PD	19
POLG1	n.2839C>T, n.2491G>C	PS/PD	11
Ng	Multiple mtDNA deletions	MID	66
PEO1	n.1121G>A	MID	71
POLG1	1532G>A, c.2070 + 158G>A in cis	MID	72
POLG1	W748S	MID	73
POLG1	Multiple mtDNA deletions	MID	74
POLG1, ANT1	Multiple mtDNA deletions	MID	75
PEO1	R334Q	MID	76
POLG1	Multiple mtDNA deletions	PS/PD	77
OPA1	c.3104+3A>T	MID	9

Ng = 名称なし, MID = ミトコンドリア病, PS/PD = パーキンソン症候群 / パーキンソン病

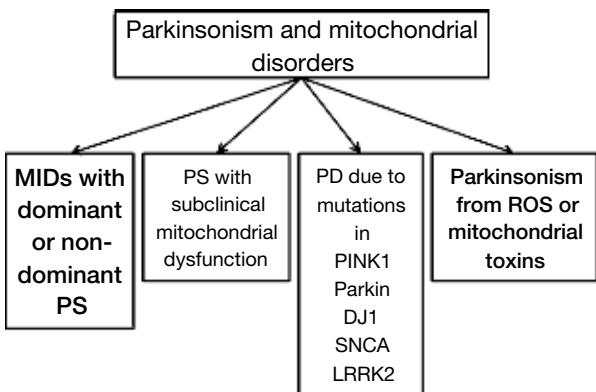


Figure 1 ミトコンドリア病患者におけるパーキンソニズム発症の機序



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