



Movement Disorders

INCLUDED IN THIS ISSUE

Full Articles

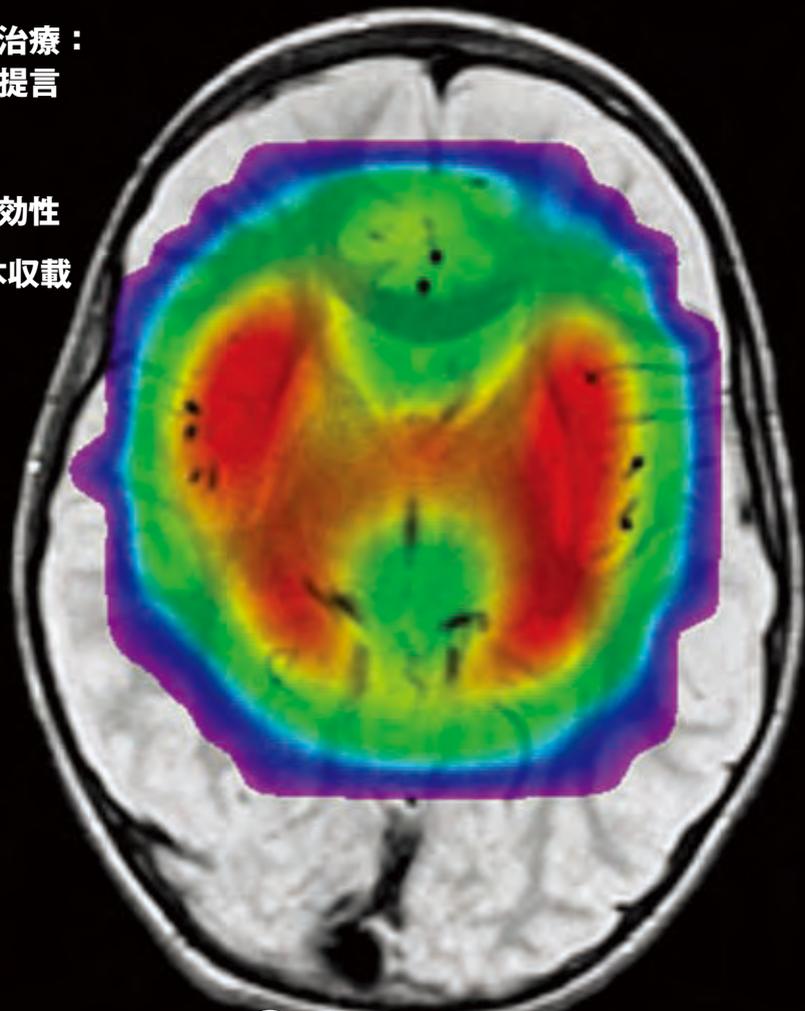
MRI によるパーキンソン病の検出：スピン - 格子緩和分布画像

レストレスレッグス（むずむず脚）症候群の治療：
エビデンスに基づくレビューと臨床診療への提言

Abstracts

起立性振戦に対する視床での深部脳刺激の有効性

他 8 本収載



Movement Disorders



Official Journal of the Movement Disorder Society

EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

E-mail: MovementDisordersJournal_West@rush.edu

BASIC SCIENCE REVIEWS
SUB-SPECIALTY EDITOR

Etienne Hirsch
Paris, France

HISTORICAL REVIEWS
SUB-SPECIALTY EDITOR

Andrew J. Lees
London, United Kingdom

CLINICAL REVIEWS
SUB-SPECIALTY EDITOR

David Burn
Newcastle upon Tyne, United Kingdom

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Richard P. Allen
Arnold, Maryland, USA

Angelo Antonini
Monza, Italy

Alian L. Benabid
Grenoble, France

Catherine Bergeron
Toronto, Ontario, Canada

Kailash Bhatia
London, United Kingdom

Bastiaan Bloem
Nijmegen, The Netherlands

Vincenzo Bonifati
Rotterdam, The Netherlands

Helen M. Bronte-Stewart
Stanford, California, USA

Marie-Françoise Chesselet
Los Angeles, California, USA

Carlo Colosimo
Rome, Italy

Nico Diederich
Luxembourg City, Luxembourg

Richard C. Dodel
Bonn, Germany

Bruno Dubois
Paris, France

Murat Emre
Istanbul, Turkey

Hubert Henry Fernandez
Gainesville, Florida, USA

Victor Fung
Westmead, Australia

Oscar Gershanik
Buenos Aires, Argentina

Nir Giladi
Tel Aviv, Israel

John Timothy Greenamyre
Atlanta, Georgia, USA

Donald Grosset
Glasgow, United Kingdom

Regina Katzenschlager
Vienna, Austria

Christine Klein
Luebeck, Germany

Jeffrey H. Kordower
Chicago, Illinois, USA

Patricia Limousin-Dowsey
London, United Kingdom

Hiroshi Matsuda
Saitama, Japan

Joel S. Perlmutter
St. Louis, Missouri, USA

Stephen G. Reich
Baltimore, Maryland, USA

Ludger Schoels
Tuebingen, Germany

Anette Schrag
London, United Kingdom

Harvey S. Singer
Baltimore, Maryland, USA

Glenn T. Stebbins
Chicago, Illinois, USA

Barbara C. Tilley
Charleston, South Carolina, USA

Yoshikazu Ugawa
Tokyo, Japan

Francesc Valdeorriola
Barcelona, Spain

Valerie Voon
Bethesda, Maryland, USA

Thomas T. Warner
London, United Kingdom

 **WILEY-BLACKWELL**

Published by Blackwell Publishing KK

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

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from *Movement Disorders*, published monthly by the Movement Disorder Society, 555 East Wells Street, Suite 1100 Milwaukee, WI 53202-3823, U.S.A. Copyright ©2008 by the Movement Disorder Society. This material is published by Blackwell Publishing K.K. with the permission of the Movement Disorder Society. The Movement Disorder Society takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

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

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

Japanese edition 2009

ISSN 1881-901X

© 2008 Blackwell Publishing KK

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

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

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

e-mail: ProductionJapan@wiley.com

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

Wiley-Blackwell

Corporate Sales Manager: Kimiyoshi Ishibashi

Assistant Production Manager: Shintaro Ashika

Production Editor: Yukiko Takahashi

Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of the Movement Disorder Society

日本語版

Vol.2 No.4 July 2009

監修： 水野 美邦 順天堂大学医学部附属
順天堂越谷病院院長

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

梶 龍児 徳島大学医学部神経内科教授
近藤 智善 公立大学法人和歌山県立医科大学
神経内科教授

高橋 良輔 京都大学医学研究科臨床神経学教授
野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科

病態治療内科教授
服部 信孝 順天堂大学医学部脳神経内科教授
山本 光利 香川県立中央病院神経内科主任部長

Full Articles

MRIによるパーキンソン病の検出：スピン-格子緩和分布画像 ————— 2

レストレスレッグス（むずむず脚）症候群の治療：エビデンスに基づくレビューと臨床診療への提言 ————— 9

Abstracts

起立性振戦に対する視床での深部脳刺激の有効性 ————— 48

深部脳刺激の作用機序に関する最新の見解 ————— 58

薬剤性パーキンソニズムにおける
[¹²³I] FP-CIT SPET所見 ————— 50

ノルディックウォーキングはパーキンソン病患者の
運動能力を改善する ————— 60

パーキンソン病における臭気同定障害および
臭気識別障害に関する比較試験 ————— 52

幻覚を伴うパーキンソン病患者の複雑視覚刺激に対する
脳反応：機能的磁気共鳴画像による研究 ————— 62

Movement Disorder SocietyによるUnified Parkinson's
Disease Rating Scaleの改訂（MDS-UPDRS）：
概要と臨床測定試験の結果 ————— 53

パーキンソニズムおよびハンチントン病における拍手徴候
（applause sign） ————— 64

パーキンソン病における無感情（apathy）および
無快感症（anhedonia）の評価尺度：批評と勧告 ————— 56

表紙：CAGUビート数117回のWestphal固縮型若年性ハンチントン病の7歳男児。
トポロジー解析のカラー画像では広範かつ顕著なグルタミン酸塩の増加が認められる。
(Movement Disorders, 2008, Vol. 23 No. 13, page 1931)

Selected from Movement Disorders Vol. 24 No. 13-16, 2008

MRIによるパーキンソン病の検出：スピン-格子緩和分布画像

Detection of Parkinson's Disease by MRI: Spin-Lattice Distribution Imaging

*Michael Hutchinson, MD, PhD and Ulrich Raff, PhD

*Department of Neurology, New York University School of Medicine, New York, USA

反転回復法で得た2つの画像〔一方は白質抑制 (white matter suppressed; WMS) 画像, もう一方は灰白質抑制 (gray matter suppressed; GMS) 画像〕の比として1つの画像を構築し, これに基づいてパーキンソン病 (Parkinson's Disease; PD) を検出する先端的MRI技術を開発した。この手法は, 特にスピン-格子緩和時間 T_1 に対して高感度となるよう設計されている。区域解析 (segmentation analysis) の導入による改良を加えたものは, 頭字語で SIRRIM (Segmented Inversion Recovery Ratio Imaging) と名付けられている。本研究の目的は, 第1には新たな被験者でMRIの感度を再検討すること, 第2には画像内の灰白質レベルのシグナル分布を用いた新たな解析法の感度が SIRRIM よりも高いかどうかを検討することである。各被験者について WMS 画像 / GMS 画像の比で画像を構築し, 黒質を単独構造として表示するために分離した。分離した画像をも

とに, 疾患重症度尺度である Radiological Index (RI) を被験者ごとに計算した。WMS 画像 / GMS 画像の比で構築した画像におけるピクセル値は局所 T_1 緩和時間と強く相関するため, ピクセル値の分布はスピン-格子緩和時間の分布を示すことになる。解析法を改良するため, 黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta; SNc) のMRIシグナルから自動的に計算される Spin-Lattice Distribution Index (SI) という値を導入した。患者12例と対照12例の計24例の被験者を対象に, RIおよびSIを計算した。SIを用いると患者群と対照群との識別がさらに改善される可能性があり, 感度もRIより高いと考えられる。SIはRIとは異なり完全に自動計測されるため, RIの欠点のうち2つを避けることができる。本研究の結果は, 設定が適切であればMRIはPDのきわめて高感度のマーカーとなるという主張と一致する。

Movement Disorders Vol. 23, No. 14, 2008, pp. 1991–1997

Key Word 黒質変性, パーキンソン病, 黒質, 磁気共鳴画像, SIRRIMの灰白質レベルのシグナル分布

現時点では, パーキンソン病 (Parkinson's Disease; PD) を検出するゴールドスタンダードの画像検査法は, 核医学検査 [^{18}F -fluoro-L-dopa ポジトロン放射断層撮影 (PET) および ^{123}I -altropane SPECT] である^{1,3}。これに対して, MRIは汎用性, スピード, 利便性, 非侵襲性, コスト面で優れている。

このような長所を考慮し, 黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta; SNc) の病理学的変化に高い感度をもつ

MRI手法を確立するため, 多くの試みがなされてきた。最も初期の試みでは, 黒質における鉄沈着の増加を仮定し, スピン-スピン緩和時間に高感度のシーケンスによる単独画像 (T_2 , T_2^*) を撮影した。しかし, 多数のPD患者と対照群とを比較した研究では, PD群は対照群よりも有意にシグナルが減弱していたものの, 2群間にはかなりの重複が認められた^{4,6}。このような手法は群間差の検討になお有用である可能性があるが, 個々の被験者の

解析においては信頼できるマーカーとはならないことが大きな欠点である。

最近、MR スペクトロスコピーにより、黒質では皮質に比べて GABA/ グルタミン酸比が上昇していることが示された⁷。さらに、拡散テンソルのトレースを使用すれば、PD と一部の非定型パーキンソニズムとの鑑別が可能であることも明らかにされた。ただし、PD 患者群と対照群との間にはかなりの重複があるため、PD の診断には使えないことがこの手法の限界となっている⁸⁻¹¹。

PD 患者が組織スピン-格子緩和時間 (T_1) に影響を受ける可能性については、1999 年に我々が初めて検討した¹²。このアプローチの論理的基盤は、Debye¹³ の言う「格子」が主に細胞内間隙の高分子で構成されるため、スピン-格子緩和時間 T_1 の変化は緩徐な変性変化に対し高感度と考えられることである。神経変性部位では大きな環境変化が生じており、したがって T_1 もこれに見合っただけに変化する。これを踏まえ、我々の手法は T_1 に対する感度がきわめて高くなるよう設定した。さらに特筆すべきこととして、MRI の反転回復像の特定の組み合わせが PD 検出に使用可能であることを示した。我々は疾患重症度尺度である Radiological Index (RI)¹⁴ を定義し、区域解析を導入することで、従来の手法¹² をさらに改良した。この手法を頭字語で SIRRIM (Segmented Inversion Recovery Ratio Imaging¹⁵) と名付けた。

PET の専門家グループは我々の従来の手法とよく似た方法を用い、MRI をゴールドスタンダードである¹⁸F-DOPA PET と比較した¹⁶。この研究の結果、PD における MRI 反転回復法の使用が支持されたが³、その感度は PET よりもやや低かった。我々が最新の改良法¹⁵ を発表した後、同じグループが SIRRIM と PET との比較を試みている¹⁷。彼らの結論は、以前の研究結果と質的に異なっていた。特に、¹⁸F-DOPA PET と比較した場合、彼らが用いた MRI ではきわめて多くの偽陰性例が生じ (55%)、SIRRIM の感度は PET よりもはるかに低いことが示唆されている。しかし、彼らの手法と我々の手法には大きな隔たりがあり、彼らの結論には大きな疑問の余地がある¹⁸。これに関しては、最近、別のグループが我々と同様の (しかしやはり違いがある) 方法を用い、PD における MRI の有用性を確認している¹⁹。

今回の研究の目的は、新たなコホートで SIRRIM の感度を確認することと、感度をさらに高めると考えられる解析法の改良を導入することである。

患者および方法

被験者

登録された PD 患者はいずれも非対称性のレボドパ反応性パーキンソニズムを示し、Hoehn and Yahr (HY) 病期 I ~ III であった。患者の一親等血縁者 (first-degree relative) に PD 患者はいなかった。年齢を一致させた対照被験者は、既知の PD 既往歴および PD 家族歴がないことを基準に選択した。対照被験者は神経内科医が診察し、PD の臨床的エビデンスはないことを確認した。患者群の平均年齢は 61.4 ± 11.7 歳、対照群の平均年齢は 59.2 ± 10.2 歳であった。患者群の平均罹病期間は 5.1 ± 3.1 年であった。過去の HY 病期の評価を除き、患者全般に対する臨床的なスコアリングは実施しなかった。

MRI スキャン

本研究で新たに追加した被験者を、前回の試験¹⁵ と同じ方法でスキャンした。データ収集は Siemens 1.5 Tesla Vision I スキャナー (Siemens, Erlangen, Germany) で行った。いずれの被験者も、頭部をあごのストラップで固定した。2 回の反転回復法で用いた MRI パラメータは次の通りである。すなわち、白質抑制 (white matter suppressed; WMS) 画像は繰り返し時間 / エコー時間 (TR/TE) = 1450/20, 反転時間 (TI) = 250 ミリ秒, 信号加算回数 (NEX) = 2 による反転回復法で求め、灰白質抑制 (gray matter suppressed; GMS) 画像は、TR/TE = 2000/20, TI = 420 ミリ秒, NEX = 2 による同じ方法で求めた。マトリクスサイズは 256×256 であった。スライス厚は 3 mm, スライス間隔は 0.2 mm であった。各試験で 4 つのスライス像を得た。視野は 230 mm であった。4 つの軸方向スライスは中脳の縦軸 (longitudinal axis) と垂直になるように選択した。最下部のスライスは橋のちょうど吻側とした¹¹。

基本データ解析

中脳を通過する 4 つの各スライスについて、前回と同じように、 $R = \text{WMS 画像} / \text{GMS 画像}$ の比により画像を作成した。中央の 2 つのスライス (すなわち画像 2 および 3) を解析用とした。対照群と患者群のいずれにおいても、WMS 画像はパーキンソン病の病理学的変化に対する感度が比較的低いことが重要である (WMS 画像は白質変化にはきわめて感度が高いと考えられるが³、本質

的に灰白質の変化に対する感度はずっと低い)。これにより、WMS 画像は SNc の輪郭を確定する際に安定した基盤としての役割を果たす。

本試験で画像の融合に用いた方法が³、当初の k 平均 (k-means) 法による画像抽出よりも正確であることはすでに示されている^{20,21}。WMS 画像は、SNc の輪郭を描く際にテンプレートとして機能し、その像はグレイスケール背景画像として抽出・表示される。比で構築した画像 R は多色パレットを用いたフォアグラウンド画像として使用し、透明係数 (transparency factor) は 67% とした。

黒質網様部は緻密部とは異なるシグナルを示し、中脳の他のすべての非緻密部構造とともに抽出される。

この手法は、当初発表したデータセットを含めすべてのデータセットに適用した。したがって、観察者は盲検化されていない。これは、Spin-Lattice Distribution Index (後述) という自動解析を今回導入したため、盲検化は基本的に不要となったからである。また、データセットを再解析したため、今回提示する RI 値は当初の値とは若干異なっていることに注意されたい。

外側および内側区画の関心領域 (regions-of-interest; ROI) はこの画像上で通常の方法¹⁴で定義し、これらの区画で定義されたシグナル階調 (gradient) に基づき RI を計算した¹⁴。網様部のピクセル値は緻密部とは異なるため、網様部は自動的に除外される。このような自動区域化技術により、画像内の他のすべての非緻密部構造とともに網様部を簡単に切り離すことができる。

前回導入された RI は対照群と患者群で計算され、この尺度は、既知の病理学的変化の階調に一致する内側から外側へのシグナル階調を示している²²。RI は、 $RI = 100(1 - R_{AV})$ で定義される。 R_{AV} とは、両側および両スライスを通して ROI 解析で定義される内側から外側へのシグナル階調の平均値である (すなわち 4 つの数値の平均値)。前回の研究において、RI は比で構築した画像ではなく WMS 画像上に描出された領域で計算されたため²⁰、患者 6 例と対照 6 例による当初のデータセットで得られた RI 値は既発表値と若干異なっている¹⁴。

RI には 2 つの欠点がある。第 1 には、主観性と変動性の要素が含まれる ROI 解析を必要とすることである。第 2 には、SNc 内側部の変性が進行し、外側部と類似する状態になるにつれて階調がはっきりしなくなるため、進行例では使用できないことである。

Spin-Lattice Distribution Index (SI)

今回、従来の解析法に代わるものとして、灰白質レベルの確率分布 (ピクセル値の出現頻度) を利用した新しい解析法を導入した。分割した黒質の画像について、グレイスケールのピクセルの頻度 $f(x)$ (x は特定のグレイスケール値である $\{0, 255\}$) を示すヒストグラムを計算する。この作業は上部スライスと下部スライスについて別々に行った。両スライスへの加重を均等にするため、下部スライスの頻度分布を上部スライスの同一領域の頻度分布で標準化した。次に 2 つのヒストグラムを合計し、得られた頻度分布曲線下面積を被験者ごとに 1 に標準化し、各被験者のグレイスケール分布を得た。したがって、各分布の曲線下面積は各被験者で同一 (ここでは 1 と定義) である点に留意することが重要である。グレイスケール分布は疑似カラー表示パネルと 1:1 で対応するため、範囲 $\{0, 255\}$ の任意の数により固有の色がコードされる。例えば 0 は黒色を、255 は赤色をコードする。観察は定性的に行ったが³、PD 患者には対照被験者にはみられない青-緑色のピークが認められる。このピークはグレイスケールの 80 ~ 100 の範囲に生じる。ここで用いた技術には、画像の統合に使われる intramodality 型のデータ融合 (MRI-MRI)^{20,21} が含まれる。本研究の場合、この融合プロセスにより、WMS 画像上の黒質と、比で構築した画像 R から抽出した黒質とを統合している。

RI の代わりに使用可能なスペクトル指数 (spectral index; SI) を得るため、50 ~ 150 の曲線下総面積を計算した。この計算は、シグナル変化の階調があまりはっきりしない可能性のある初期 PD 症例や非常に進行した PD 症例 (HY 病期 III ~ IV) も含め、全例に適応できると考えられる。特記すべき点は、SI を導入することで手順が自動化され、主観的かつ煩雑な ROI 解析は不要になることである。

統計解析

サンプルサイズが小さいため、正規分布を前提としない平均値の標準誤差 (standard error of the mean; SEM) を用い、患者群および対照群の RI とスペクトル積分 (spectral integral; SI) の 95% 信頼区間を決定した。2 群の分散が偶然等しくなる確率は F 統計量で解析した。一方、正規分布も仮定し、対照群と孤発性パーキンソン病 (idiopathic Parkinson's Disease; IPD) 群の両者について平均値と標準

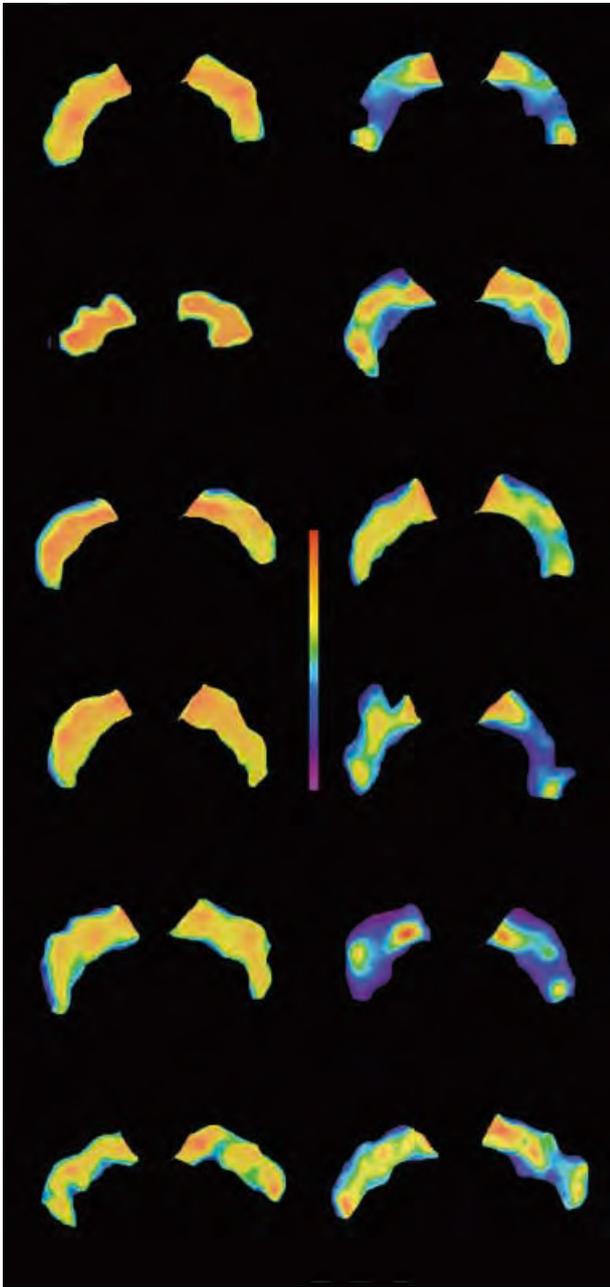


Figure 1 前報に示さなかった当初の被験者全 12 例の分割した黒質画像（各被験者の上部スライス）。対照被験者を左列に、患者を右列に示す。患者群では、病理学的変化の既知の階調に一致し、内側から外側へのシグナル階調がみられる。

偏差 (standard deviation; SD) を計算し、平均値 \pm 3 SD で示される 99.7% 信頼区間も求めた。

被験者 24 例の各 RI 値および SI 値は Figure 5 および 6 にプロットした。RI と SI のいずれについても患者群と対照群で分布が異なり、重複はみられない。これを正式に解析するため、RI および SI データセットを用い、対照被験者 (control subject; C) と IPD 患者の両者について

Kolmogorov-Smirnov 検定 (分布に依存しないノンパラメトリック検定) を実施した。RI (C) データセット ($p = 0.005$) と RI (IPD) データセット ($p = 9E-12$) については正規分布が棄却される。SI (C) データセット ($p = 0.0023$) と SI (IPD) データセット ($p = 0.00015$) についても正規分布は棄却される。次に、患者群と対照群の分布が同じという帰無仮説を設定すると、RI データセット ($p =$

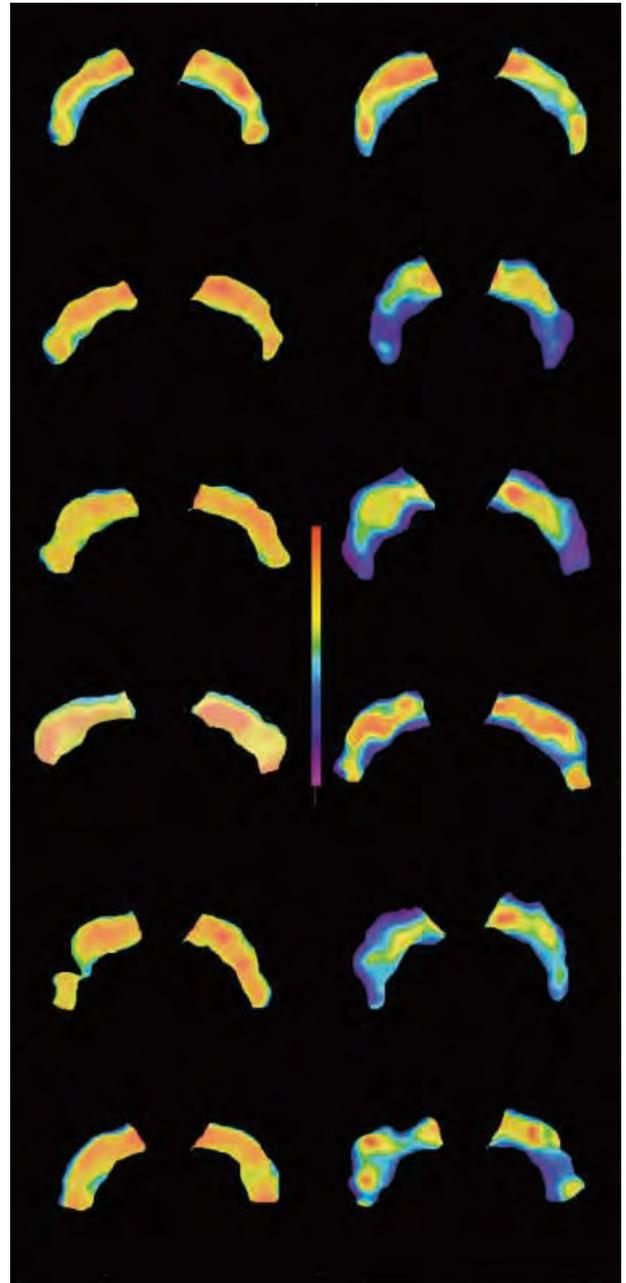


Figure 2 今回追加した新規被験者 12 例の分割した黒質画像。結果は質的に Figure 1 とほぼ同じである。対照被験者を左列に、IPD 患者を右列に示す。

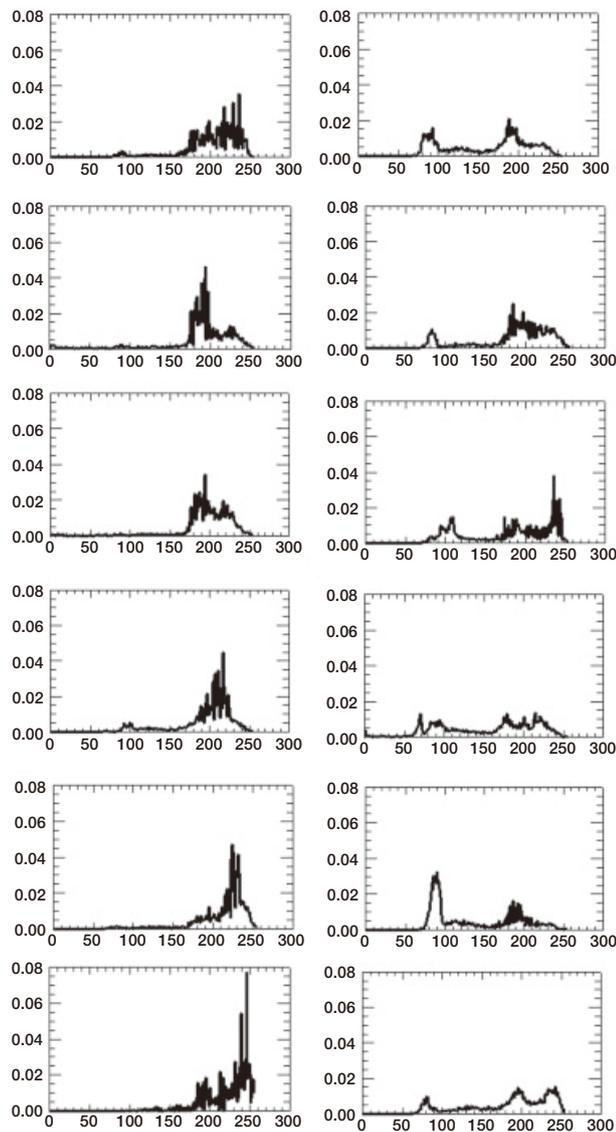


Figure 3 Figure 1 に示した各被験者の SIRRIM スペクトル。患者群では分布の青色方向への偏移 (blue shift) と全般的な平坦化がみられる。患者群では、対照群にはない青色-緑色領域の分布ピークも認められる。SIRRIM スペクトルは Figure 1 の画像に対応している。1 に標準化したピクセル値の出現頻度を、x 軸上の各ピクセル値 (0 ~ 255 の範囲) に対してプロットした。

2.3E-6) と SI データセット ($p = 2.3E-6$) のいずれについても帰無仮説は棄却される。したがって、RI と SI のいずれに関しても、患者と対照被験者の分布はともに非ガウス分布であり、識別可能である。

結果

本研究で新たに追加した被験者の結果は、我々が以前に報告した結果と質的にほぼ同じであった。PD 患者では、病理学的変化の既知の階調に一致し、黒質の内側から外

側へのシグナルの階調が認められる。この階調を用いて RI が計算できる。本稿では初めて、前回と今回の 2 つの研究で得られた全 24 例の黒質画像を Figure 1 および 2 に示す (未加工のグレイスケール画像の典型例は Reference14 参照)。

PD 患者全 12 例と対照被験者 12 例の SIRRIM スペクトルは Figure 3 および 4 に示す。

また、Figure 5 および 6 には、被験者 24 例の各 RI 値と SI 値をプロットした。患者群と対照群は識別可能であり、重複もみられない。SI に関する両群の分離は RI よりも大きいように思われる。

対照群における RI の平均値 ± 1 SD は 1.266 ± 1.35 ,

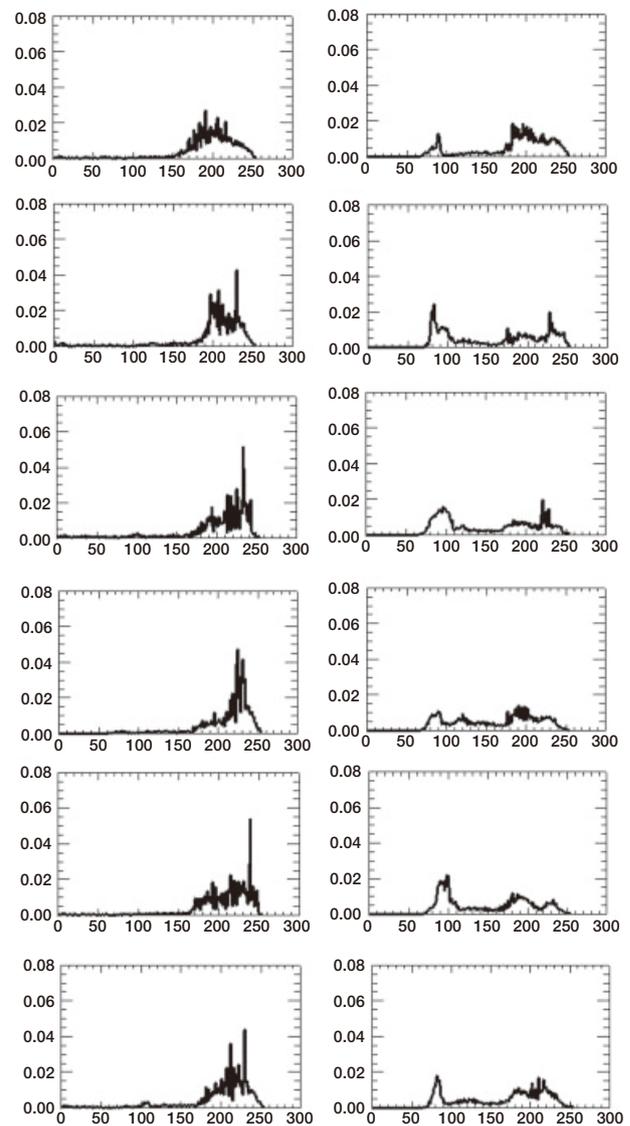


Figure 4 Figure 2 に示した各被験者の SIRRIM スペクトル。1 に標準化したピクセル値の出現頻度を、x 軸上の各ピクセル値 (0 ~ 255 の範囲) に対してプロットした。

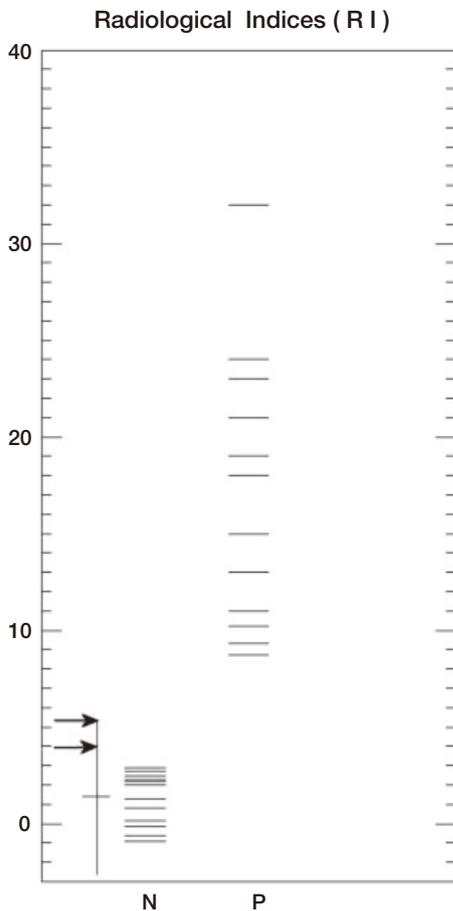


Figure 5 対照被験者 12 例 (左列に N と表示) と IPD 患者 12 例 (右列に P と表示) の Radiological Index (RI) をプロットした。左列にある矢印のうち、下の矢印は正常コホート (N) の (平均値 + 2 SD)、上の矢印は同じ被験者群 (N) の (平均値 + 3 SD) を示す。

SEM = 0.39 であり、95%信頼区間は 1.266 ± 0.857 であった。SI について同じ計算を行ったところ、対照コホートでは平均値 ± 1 SD は 0.065 ± 0.022 、SEM = 0.006 であり、95%信頼区間 = 0.065 ± 0.014 であった。これらの SEM 計算値から、追加の少数例で測定を繰り返しても、平均値が前回の報告の 95%信頼区間の範囲内におさまることは明らかである。

■ 考 察

本研究の結果は、我々がこれまでに得た知見と矛盾しない。特に PD 患者でみられたシグナル変化の階調は、病理学的変化の既知の階調と一致していた。この階調はどの対照被験者にも認められなかった。SIRRIM では RI によって患者群と対照群とを良好に識別できるが、この指数は ROI 解析で計算される。SI の導入により、この手

法を完全に自動化することができ、患者群と対照群との識別能がさらに改善することも期待できる。

我々が最初に行った計算は、完全自動管理された画像の区域化に基づくものであったが、SNc は外側部と内側部に分割した。我々は最近、実質のダイナミック・レンジ (dynamic range) は基本的に SNc 内のピクセルで決まるため、SNc の輪郭を正確に決定する必要があることを指摘した¹⁸。健常被験者および IPD 患者のコホート全体に対し、データ融合技術^{20,21}でさらに正確な解析を行ったところ、前回報告した被験者 12 例の RI 値¹⁴とは若干異なる結果となった。

SI には RI に比べて 2 つの利点がある。第 1 に、完全に自動化されており、ROI 解析の必要がない。第 2 に、病理学的変化の階調に対する判定に依存しないため、進行例でも解析不能とはならない。さらに SI の方が感度の高い可能性もある (ただし明確な結論を得るには今後の

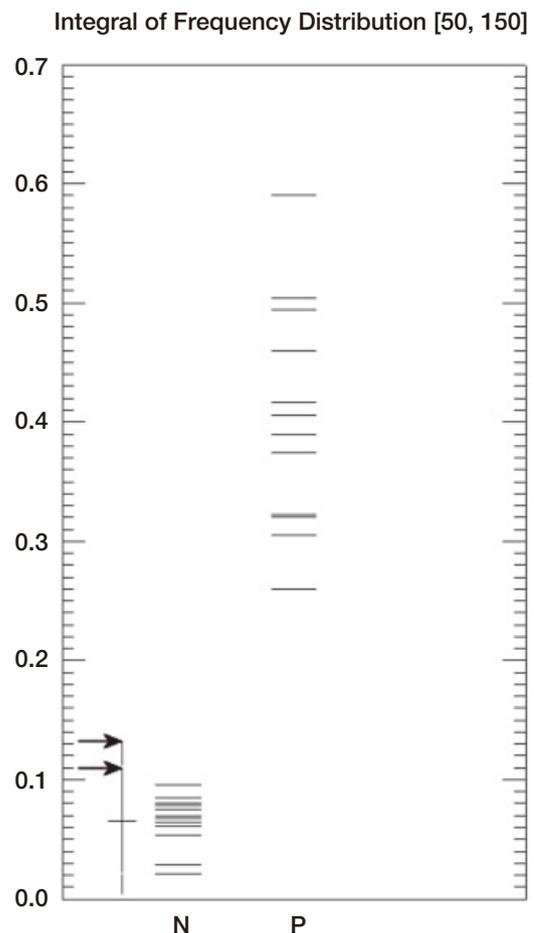


Figure 6 ピクセル値 50 からピクセル値 150 まで積分した標準化頻度分布 (ピクセル値のヒストグラム)。左列は正常コホート (N) の値、右列は IPD 患者 (P) の値を示す。対照群の平均値に関し、下の矢印は (平均値 + 2 SD)、上の矢印は (平均値 + 3 SD) を示す。

研究を待つ必要がある)。

各研究の被験者数は多いとは言えないものの、我々の研究を総合すると、MRIはPDの検出においてきわめて感度が高い可能性が考えられる。MRIは症状発現前の病態変化を認識する可能性がある。プロスペクティブな縦断研究が必要である。

謝 辞

本研究の一部はDicyt # 020531RB (UR) およびSol Goldman Trust (MH) の助成を受けた。

REFERENCES

- de la Fuente-Fernández R, Stoessl AJ. Parkinson's disease imaging update. *Curr Opin Neurol* 2002;15:477-482.
- Marek K, Innis R, van Dyck C, et al. [123 I]β-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001;57:2089-2094.
- Fernandez HH, Friedman JH, Fischman AJ, Noto RB, Lannon MC. Is altropane SPECT more sensitive to fluoroDOPA PET for detecting early Parkinson's disease? *Med Sci Monit* 2001;7:1339-1343.
- Antonini A, Leenders KL, Meier D, Oertel WH, Boesiger P, Anliker M. T2 relaxation time in patients with Parkinson's Disease. *Neurology* 1993;43:697-700.
- Gorell JM, Ordidge RJ, Brown GG, Deniau JC, Buderer NM, Helpert JA. Increased iron-related MRI contrast in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45:1138-1145 [published erratum in *Neurology* 1995;45:1420].
- Ordidge RJ, Gorell JM, Deniau JC, Knight RA, Helpert JA. Assessment of relative brain iron concentration using T2 weighted and T2*-weighted MRI at 3 tesla. *Magn Reson Med* 1994;32:335-341.
- Oz G, Terpstra M, Tkác I, et al. Proton MRS of the unilateral substantia nigra in the human brain at 4 Tesla: detection of high GABA concentrations. *Magn Reson Med* 2006;55:296-301.
- Nilsson C, Bloch KM, Brockstedt S, Lätt J, Widner H, Larsson EM. Tracking the neurodegeneration of parkinsonian disorders—a pilot study. *Neuroradiology* 2007;49:111-119.
- Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, et al. Trace of diffusion tensor differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease. *NeuroImage* 2004;21:1443-1451.
- Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, et al. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology* 2002;58:575-580.
- Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K, Nakagawa M. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:481-484.
- Hutchinson M, Raff U. Parkinson's disease: a novel MRI method for determining structural changes in the substantia nigra. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:815-818.
- Debye P. Zur Theorie der Spezifischen Warmen. *Ann Der Physik* 1912;39:789.
- Hutchinson M, Raff U. Structural changes of the substantia nigra in Parkinson's disease as revealed by MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:697-701.
- Hutchinson M, Raff U, Lebedev S. MRI correlates of pathology in parkinsonism: Segmented Inversion Recovery Ratio Imaging (SIRRIM). *NeuroImage* 2003;20:1899-1902.
- Hu MTM, White ST, Herlihy AH, Chaudhuri KR, Hajnal JV, Brooks DJ. A comparison of 18 F-dopa PET and inversion recovery MRI in the diagnosis of Parkinson's Disease. *Neurology* 2001;56:1195-1200.
- Hu MTM, Scherlfler C, Khan NL, et al. Nigral degeneration and striatal dopaminergic dysfunction in idiopathic and parkin-related Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2005;21:299-305.
- Hutchinson M, Raff U. On false negatives in MRI studies of Parkinson Disease. *Mov Disord* 2007;22:1521-1522.
- Minati L, Grisoli M, Carella F, De Simone T, Bruzzone MG, Savoiardo M. Imaging degeneration in the substantia nigra in Parkinson Disease with inversion recovery MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:309-313.
- Raff U, Hutchinson M, Rojas GM, Huete I. Inversion recovery MRI in idiopathic Parkinson's Disease is a sensitive tool to assess neurodegeneration in the substantia nigra: preliminary investigation. *Acad Radiol* 2006;13:721-727.
- Rojas GM, Raff U, Quintana JC, Huete I, Hutchinson M. Image fusion in neuroradiology: three clinical examples including MRI of Parkinson Disease. *Comput Med Imag Graph* 2007;31:17-27.
- Fearnley JM, Lees AJ. Aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114:2283-2301.

レストレスレッグス（むずむず脚）症候群の治療： エビデンスに基づくレビューと臨床診療への提言

Treatment of Restless Legs Syndrome: An Evidence-Based Review and Implications for Clinical Practice

* **Clauder Trenkwalder, MD, Wayne A. Hening, MD, PhD, Pasquale Montagna, MD, Wolfgang H. Oertel, MD, Richard P. Allen, PhD, Arthur S. Walters, MD, Joao Costa, MD, Karin Stiasny-Kolster, MD, and Cristina Sampaio, MD, PhD

* *Paracelsus-Elena Hospital, Kassel, Germany*

** *Department of Clinical Neurophysiology, University of Göttingen, Germany*

レストレスレッグス（むずむず脚）症候群（restless legs syndrome; RLS）が無作為対照試験で検討されるようになったのは、わずか30年前のことである。The Movement Disorder Society（MDS）は同学会の作業部会に、RLS患者の治療法に関する医学文献について、エビデンスに基づくレビューを行うよう要請した。作業部会は、電子データベースを用いて既発表の文献を検索した。作業部会は各薬剤の治療効果を、「有効（efficacious）」「おそらく有効（likely efficacious）」「検討を要する（investigational）」「無効（nonefficacious）」「分類するにはエビデンス不十分（lacking sufficient evidence to classify）」のいずれかに分類した。臨床診療への提言は、各治療法のエビデンスレベルと特異的特徴（有害事象など）に基づいて作成した。すべての研究を3つのエビデンスレベルに分類した。有効性データの一覧表を作成し、Level Iのエビデンスレベルに該当する試験はすべて組み入れた。Level I試験がない場合はLevel II試験を組み入れ、さらにLevel II試験もない場合はLevel III試験または症例集積研究を組み入れた。2006年12月31日以前に印刷物またはオンライン上で発表された研究のみをレビュー対象とした。オーギュメンテーション（症状増強）に関しては、1996年以降に発表されオーギュメンテーションについて言及しているすべての研究について独立したセクションを設けて検討した。RLS治療に「有効」と考えられたのはレ

ボドパ（L-ドパ）、ロピニロール、プラミペキソール、カベルゴリン、ベルゴリド、ガバベンチンである。「おそらく有効」と考えられたのはrotigotine、プロモクリプチン、オキシコドン、カルバマゼピン、バルプロ酸、クロニジンである。「検討を要する」と考えられたのはDHEC、lisuride、methadone、トラマドール、クロナゼパム、ゾルピデム、アマンタジン、トピラマートである。またマグネシウム、葉酸、運動療法も「検討を要する」と考えられた。Sumanrioleは「無効」である。静注用デキストラン鉄は、末期腎不全に伴う二次性RLSの治療に「おそらく有効」であるが、腎機能が正常なRLS患者での治療効果は「検討を要する」ものと考えられる。経口鉄剤の有効性についても「検討を要する」と考えられるが、その効果は患者の鉄状態に依存すると思われる。カベルゴリンとベルゴリドは心臓弁膜症などの線維性合併症を引き起こすおそれがあるため、特別なモニタリングを要する（lisurideもこれに該当する可能性がある）。また、他のいくつかの薬剤についても臨床的な問題が懸念されるため、特別なモニタリングが必要である。例えば、オピオイド（オキシコドン、methadone、トラマドールなど、ただしこれらに限定されるわけではない）では嗜癮および呼吸抑制をきたす可能性があり、抗痙攣薬の一部（特にカルバマゼピンとバルプロ酸）は全身毒性を生じる。

Movement Disorders Vol. 23, No. 16, 2008, pp. 2267–2302

Key Word

レストレスレッグス（むずむず脚）症候群（RLS）、エビデンスに基づく医療、ガイドライン、MDS勧告、治療法、投与

略語

本論文中の略語一覧は巻末（P47）をご参照下さい。

概要

背景

レストレスレッグス（むずむず脚）症候群（restless legs syndrome; RLS）が無作為対照試験で検討されるようになったのは、わずか30年前のことである。The Movement Disorder Society（MDS）は同学会の作業部会に対し、RLS患者の管理によく用いられている現行の治療戦略について、エビデンスに基づくレビューを行うよう要請した。本レビューにおいて、作業部会は各薬剤の治療効果を評価するとともに、エビデンスに基づく医療の標準化法に従って臨床診療および臨床研究に向けた提言を報告する。また作業部会は、RLSに特異的な治療関連副作用として重要と考えられるオーギュメンテーション（症状増強）について、1セクションを割いて検討することとした。本作業部会による臨床診療への勧告は、各薬剤および各薬剤クラスをレビューした後、「臨床診療への提言」のセクションに示した。当局の規制は国ごとに様々であるため、本作業部会が提示できる臨床診療への勧告は一般的なものに限られる。本レビューで利用した様々な有効性のエビデンスレベルはTable S1に、具体的な勧告基準の定義はTable S2に示し、本レビューの対象とした全試験データはTable S3に提示した（Table S1, S2, S3はオンライン上で閲覧可能）。

方法

作業部会は、既発表の文献（印刷物またはオンライン上で2006年12月31日以前に発表されたもの）を電子データベース〔Medline（PubMed; 1966-2/2007）、EMBASE（1980-3/2007）、Cochrane Central Register of Controlled Trials（CENTRAL; issue 1, 2007）〕で検索するとともに、総説論文やその他の臨床報告に記載された文献リストを系統的にチェックした。次に各薬剤で報告された治療効果を評価し、臨床診療への提言を示した。対象が5例以上、治療および追跡調査期間が1週間以上のすべての研究を、3つのエビデンスレベルに分類した。有効性データの一覧表（Table S3）を作成し、Level Iのエビデンスレベルに該当する試験はすべて組み入れた。Level I試験がない場合はLevel II試験を組み入れ、Level IおよびLevel II試験のどちらもない場合はLevel III試験を組み入れた。作業部会はこのような定性的な手法を採用したが、これは

現在利用可能なエビデンスと今後研究が必要な分野を浮き彫りにするためである。オーギュメンテーションについては独立したセクションを設け、オーギュメンテーションに言及した1996年以降の全試験を含めた（エビデンスレベルは問わない）。

結果

ドパミン作動薬

レボドパ（L-ドパ）/ベンセラジドまたはL-ドパ/カルビドパの用量は、100/25～200/50 mgがRLS治療に「有効」と考えられる。ただし、他のドパミン作動薬に比べると、Level I試験の対象患者数（462例）は多くはなく、二重盲検試験の実施期間が4週間を超えていた試験は1件にすぎない¹⁻⁹。4週間のL-ドパ投与に関する副作用プロファイルは良好であるが、高用量および長期投与ではオーギュメンテーションという問題が発生する。副作用のリスクをより詳しく評価し、定量化するための長期プロスペクティブ研究が必要である。

非麦角系ドパミンアゴニスト

概説：現在のところ、非麦角系ドパミンアゴニストのロピニロールとプラミベキソールのみが、米国、EU、オーストラリア、ブラジル、メキシコ、韓国、カナダでRLS治療薬として認可されている。心臓弁線維症に関する特別なモニタリングは必要ない。

ロピニロール（0.25～4 mg、平均：2 mg）は、臨床症状が中等症～重症のRLS患者の治療に「有効」である¹⁰⁻¹⁶。すべての試験で睡眠およびRLSの全般的重症度の改善が認められた。利用可能な既発表の臨床試験において、有害反応の発生率は現行の他のドパミンアゴニストとほぼ同じである。RLS患者の場合、ロピニロール投与に伴う過剰な傾眠については特に心配する必要はない。検討した臨床試験において、オーギュメンテーションやドパミン調節異常症候群に関する特別なモニタリングは行われていない。

プラミベキソール〔塩基として0.54 mg（塩として0.75 mg）〕は臨床症状が中等症～重症の患者において、RLS症状の治療に「有効」である¹⁷⁻²¹。すべての試験で睡眠、RLSの全般的重症度〔国際RLS研究グループ重症度スケール（International Restless Legs Syndrome Severity Scale; IRLS）で測定〕、日中の症状が改善した。利用可能

な既発表の臨床試験において、有害事象の発生率は現行の他のドパミンアゴニストとほぼ同じである。RLS 患者の場合、プラミベキソール投与に伴う過剰な傾眠を特に心配する必要はない。一部の国では傾眠の発現リスクを理由に、患者に自動車を運転しないよう指示している。

Rotigotine 貼付剤は「おそらく有効」であり、特別なモニタリングは必要ない²²。現時点における RLS の臨床試験の結果は、限られてはいるが有望である。貼付剤による局所反応が認められている。

臨床研究に対する一般的な提言

異なるドパミンアゴニストを相互に比較し、かつオーギュメンテーションを評価するには、長期比較試験を実施する必要がある。ドパミンアゴニストの潜在的な副作用についてもさらに詳細に検討する必要がある。比較研究はまだ行われていないが、各患者に合わせたテーラード治療を行うには比較研究が必要である。

麦角系ドパミンアゴニスト

概説：すべての麦角系ドパミンアゴニストは、心臓弁線維症および他の線維化による副作用の発生率が高いため、特別なモニタリングを必要とする²³。副作用（特に線維化）を誘発する可能性が認められるため、麦角系ドパミンアゴニストは RLS 治療における第一選択療法としては推奨されない。使用する場合は、線維化に関する心肺モニタリングが必要である。

プロモクリプチン (7.5 mg)²⁴ については、1 件の小規模研究で主観的な RLS 症状および睡眠時周期性四肢運動に対する有意な効果が認められており、RLS の治療に「おそらく有効」と考えられる。ただし、現在 RLS 治療に使用されることは稀である。

ペルゴリド (0.25 ~ 0.75 mg)^{4,25-27} は、睡眠の主観的評価、IRLS、終夜睡眠ポリグラフィ検査 (polysomnography; PSG) データで証明されているように、最長 1 年間の治療期間において RLS に「有効」であることが示されている²⁷。

カベルゴリン (0.5 ~ 3 mg, 平均 : 2 mg)^{9,28,29} は RLS 治療に「有効」であることが証明されている。本論文の執筆時点で、カベルゴリンは、L-ドパと比較した大規模対照試験において、臨床面接による評価で高い有効性とオーギュメンテーションの発生率低下が認められ、有意に優れていることが示された唯一のドパミンアゴニストである。

DHEC (可変用量, 最高用量 : 60 mg/日)³⁰ は、RLS の治療効果に関して「検討を要する」と考えられる。

Lisuride の経皮製剤 (3 ~ 6 mg) は、主観的基準で評価した 1 週間の proof-of-principle 試験^{*}で示されているように³¹、軽症 RLS の治療効果に関して「検討を要する」と考えられる。独特の 5-HT 受容体結合スペクトラムをもつため、線維化に関する特別なモニタリングが必要かどうかはなお不明である。

オピオイド

オキシコドン (平均用量 : 15.9 mg) は、日常的に重篤な症状がある RLS 患者の治療には「おそらく有効」である。試験期間 4 週間の小規模試験が 1 件のみ行われているが、主観的評価および PSG データで改善が認められている³²。

Methadone (15.5 ± 7.7 mg/日) は、不応性 RLS の治療効果に関して「検討を要する」³³。作用が強く、呼吸抑制作用もあることから、特に呼吸障害のある患者では慎重に使用すべきである。

トラマドール (50 ~ 150 mg/日) は、RLS の治療効果に関して「検討を要する」と考えられる。1 件のオープン試験が実施されている³⁴。オーギュメンテーションのような長期合併症の問題があるため、ドパミン作動薬に共通するいくつかの使用上の制限があると考えられる。

一般的な結論

十分な鎮痛用量のオピオイドを使用すると、浮動性めまい、悪心、嘔吐、尿閉、便秘など、一連の軽度および重度の有害作用が発生する。呼吸抑制は重大な問題である。嗜癮が生じやすい患者に対しては、オピオイド嗜癮の可能性を念頭に置いた治療を考慮しなければならない。さらに、これらの薬剤は RLS 治療への使用頻度が増加しているため、長期追跡調査を行う大規模対照試験の実施が急務である。

催眠鎮静薬

ベンゾジアゼピン

クロナゼパム (用量 : 0.5 ~ 1 mg) は「検討を要する」と考えられる^{35,36}。半減期が非常に長く、日中に傾眠が生じる可能性がある。特に高齢者では意識の鈍化をきたす

^{*}日本語版注記：ある薬剤がもつ薬理作用の原理を証明するための試験。医薬品開発の際、薬剤が病態に効果を発揮するという根拠や、効果が予測できるというエビデンスを示す試験のこと。

おそれがあり、平衡感覚が低下する可能性もある。過鎮静や病的依存症の発現について患者をモニタリングする必要がある。

ベンゾジアゼピン受容体アゴニスト

ゾルピデム（固定用量：10 mg）は、RLS に関して「検討を要する」と考えられる³⁷。おそらく RLS 患者の睡眠を改善する補助薬剤として鎮静催眠薬が果たす役割については、適切な対照試験で明確にする必要があり、日中の鎮静や、睡眠障害の原因となる睡眠時随伴症など、安全性に関する問題も検討する必要がある。

抗痙攣薬

ガバペンチン（用量：200 mg ～ 2,000 mg、平均：800 ～ 1,855 mg）は、RLS の治療に「有効」である^{8,10,38,39}。本剤は他の薬剤と比較検討されており^{8,10}、また安全性に関して大きな問題はない。軽度の有害作用として浮動性めまい、傾眠、末梢浮腫などがある。副作用は用量依存性と考えられる。ドパミン作動薬とは異なり、ガバペンチンは臨床試験において分割投与されている。

カルバマゼピンは「おそらく有効」である^{40,41}。抗痙攣薬に典型的な副作用（眠気、ふらつきなど）が認められ、周知の中毒性副作用が稀に生じるため、厳密なモニタリングが必要である。

バルプロ酸は RLS の治療に関して「おそらく有効」であり、特別なモニタリングが必要である⁷。副作用は、抗痙攣薬に通常みられる有害作用と振戦である。稀に肝毒性、血小板減少、凝固時間延長が報告されているため、定期的な血液検査によるモニタリングが推奨される。

トピラマートは「検討を要する」と考えられる⁴²。副作用は、抗痙攣薬に通常みられる有害作用である。ただし、有意なアシドーシスをきたしたと報告されていることから、トピラマートの炭酸脱水酵素阻害作用が懸念されるため、予防的なモニタリングが必要である。

臨床研究に対する一般的な提言

これらの特定種類の特異的抗うつ薬は、ドパミン作動薬の代替治療薬となりうる。ただし、これらの特定の抗痙攣薬はすべての疼痛を和らげ、睡眠を改善する。この種の抗痙攣薬が RLS 症状の治療に全般的に有効なのか、それとも単に睡眠を改善して痛みを伴う RLS 症状を緩和するだけなのかについては、今後さらに研究する必要がある。

NMDA (N-Methyl-D-Aspartic Acid) アンタゴニスト

アマンタジンは RLS の治療に関して「検討を要する」⁴³。最大で 1/3 の患者において中枢神経系の有害作用を生じる可能性がある。高齢者では作用時間が延長するため注意して使用する必要があり、腎不全患者では用量を減らすべきである。高齢者における本剤の安全性は適切にデザインされた対照試験で確立する必要があり、アマンタジンがドパミン作動性の効果を示す可能性についてもさらに検討する必要がある。

クロニジン

クロニジンは、患者が主に就寝時の症状に悩まされている場合、RLS に「おそらく有効」である⁴⁴。主な副作用は口内乾燥と鎮静であり、一部の患者では精神状態の変化と頭痛がみられる。

ミネラルとビタミン

経口鉄剤は、鉄分を十分に摂取している患者では RLS 治療として有効ではない⁴⁵。鉄欠乏性 RLS 患者では、経口鉄剤による RLS の治療効果は「検討を要する」。鉄過剰（ヘモクロマトーシスに至る可能性がある）が生じないよう、十分に評価してから使用すべきである⁴⁶。

静注用デキストラン鉄は、末期腎不全に伴う二次性 RLS の治療に「おそらく有効」である⁴⁷。腎機能が正常な RLS 患者に対する静注用鉄剤の効果は依然として「検討を要する」ものであり、特別なモニタリングが必要である^{48,49}。毒性を伴う鉄負荷が懸念され、高分子量デキストラン製剤にはアナフィラキシー様反応のリスクもある。この懸念は低分子量製剤には当てはまらないと考えられる。

葉酸は RLS において「検討を要する」と考えられ、特別なモニタリングを行わずに投与可能である⁵⁰。

マグネシウムは RLS において「検討を要する」と考えられる⁵¹。マグネシウムが蓄積すると神経筋遮断を引き起こすため、腎不全患者では注意が必要である。

いずれのミネラルおよびビタミンでも、RLS 治療における有効性を確立するには、適切にデザインされた無作為対照試験が必要である。

その他

運動療法による RLS の症状軽減については「検討を要

する」⁵²。体力が低下している患者では、運動プログラムの実行は困難であろう。

体外カウンターパルスセッション^{*}は RLS には「無効」である⁵³。

オーギュメンテーション

オーギュメンテーションに関するデータの大部分はレトロスペクティブ解析で得られている。L-ドパ投与に伴うオーギュメンテーションは、臨床的に有意であることが示されている⁹。ロピニロールおよびプラミペキソール投与後、臨床的に有意なオーギュメンテーションを認められた症例が報告されているものの、現在利用可能な研究は対象患者数が非常に少なく、追跡調査期間も短いため、オーギュメンテーションの十分な評価はできない。カベルゴリンについては、1年間追跡調査を行ったオープン試験²⁸ならびに30週間にわたる試験⁹でオーギュメンテーションの発生率が低いことが示されている。プラミペキソールなどで行われた大規模かつ長期の試験でさえも、オーギュメンテーションの評価法は明確に定義されていなかった。しかし、最近、臨床データに基づき診断基準がアップデートされたため⁵⁴、今後これらの基準を利用することで、オーギュメンテーションの試験間比較が容易になると考えられる。

緒言

RLS の臨床研究は 1940 年代に Ekbom⁵⁵ によって初めて行われたが、本疾患とその治療法が対照試験で検討されるようになったのはこの 20 年のことである。本疾患の病態生理には依然として不明な点が多く、したがって治療も対症療法的なものに限られ、原因療法は未だ確立されていない。

近年、ドパミン作動薬が RLS 治療薬として認可されたが、必ずしも世界中で広く利用可能となったわけではない。最近行われた RLS 試験の大半は、治療戦略として就寝前 1 回投与を使用している。分割投与はまだ大規模対照試験では検討されておらず、ドパミン作動性の RLS 治療戦略は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) で使用されるものとは異なっている。このような投与方法の

違いが一因となり、RLS 患者での必要用量は PD 患者よりもずっと低くなっていると考えられる。さらに RLS 患者では、PD 患者のドパミン作動薬治療ではみられない、オーギュメンテーションやリバウンドなどの RLS に特異的な有害事象 (第 2 部参照) が認められている。

特定の治療介入に関する研究プログラムは、薬剤開発過程の一環として製薬業界により実施される場合が多い。RLS では、このような研究プログラムが利用可能な臨床的エビデンスの不足を補っていることは明らかである。しかし、非ドパミン作動薬に関しては製薬業界が支援する研究プログラムがないため、その潜在的な治療効果に見合った十分な研究が行われていないと考えられる。

RLS に対する今日の治療実態と臨床診療への提言を検討し、今後研究が必要な分野を明確化するには、エビデンスに基づく文献レビューが必要である。本論文では、Sackett らが提唱したエビデンスに基づく医療 (evidence-based medicine; EBM) のオリジナルの定義を採用している⁵⁶。

EBM の実践に貢献するため、MDS は同学会の作業部会に対し、PD に関するレビュー⁵⁷と同様に、RLS 患者の管理に広く使用される現在の治療戦略について、エビデンスに基づくレビューを行うよう要請した。PD とその治療法に関しては多くの研究が行われているが、RLS においては、エフェクトサイズやリスク・ベネフィットの関係を示すのに十分な患者数を対象とした対照試験およびその他の治療介入研究は限られている。MDS が選任した本作業部会のメンバーは、豊富な RLS 治療経験のあるヨーロッパおよび北米の運動障害専門家であり、本論文の執筆も担当した。

戦略的選択

本作業部会は、本レビューにおいて各薬剤の治療効果を評価し、臨床診療および臨床研究に対する提言を示す。また本作業部会は、主にドパミン作動薬で生じる、RLS に特異的な副作用であるオーギュメンテーションについてもセクションを設けることとした。

本レビューでは、各治療法を一連の管理戦略の一部としてではなく、独立した治療法として検討する。現在、臨床試験では単剤投与のみが検討され、併用療法は Level I および Level II の RLS 試験では扱われていないため、解析できなかった。しかし、レビュー対象とした Level III 試験の一部には、被験薬と同時に他の治療を受

^{*}日本語版注記：主に心不全治療に用いられる機械的補助手段。患者の臀部や大腿部にカフを巻き、圧縮した空気をカフに送ったり抜いたりすることで、拡張期圧の増加および収縮期圧の低下を図る。

Table 1. 勧告のまとめ

RLS に有効な治療法			
ドパミン作動薬（主として中等症～重症 RLS が対象）			
非麦角系ドパミンアゴニスト	ロピニロール（制限なし）	プラミペキソール（制限なし）	
麦角系ドパミンアゴニスト	ペルゴリド（副作用のため使用制限あり）	カベルゴリン（副作用のため使用制限あり）	
レボドパ/脱炭酸酵素阻害薬	レボドパ/ベンセラジド（大規模試験なし。ドパミンアゴニストのカベルゴリンの方がレボドパ/ベンセラジドよりも優れている）		
抗痙攣薬	ガバペンチン（大規模試験なし）		
RLS におそらく有効な治療法			
非麦角系ドパミンアゴニスト	Rotigotine（抄録として報告された大規模試験あり）		
麦角系ドパミンアゴニスト	ブロモクリプチン		
オピオイド	オキシコドン		
抗痙攣薬	カルバマゼピン（副作用のため使用制限あり）	バルプロ酸	
αアドレナリン作動薬	クロニジン（副作用のため使用制限あり）		
ミネラルとビタミン	静注用デキストラン鉄は末期腎不全に伴う二次性 RLS の治療におそらく有効		
RLS に関して検討を要する治療法			
麦角系ドパミンアゴニスト	ジヒドロエルゴクリプチン（DHEC）	リスリド貼付剤（抄録として報告された大規模試験あり）	
オピオイド	トラマドール	重症 RLS に対する methadone（副作用のため特別のモニタリングが必要）	
催眠鎮静薬	クロナゼパム	ゾルピデム	
抗痙攣薬	トピラマート		
NMDA アンタゴニスト	アマンタジン		
ミネラルとビタミン	静注用鉄剤について腎機能正常者では検討を要する	マグネシウム	葉酸
非薬物療法	運動療法		
RLS には無効な治療法			
非麦角系ドパミンアゴニスト	Sumanriole		
非薬物療法	体外カウンターパルセーション		
ミネラルとビタミン	鉄が十分にある患者では経口鉄剤は無効である（末梢で鉄が不足している患者における有益性は十分に評価されていない）		

けた患者もいた。本作業部会による臨床診療への勧告は、各薬剤あるいは各クラスの薬剤をレビューした後、「臨床診療への提言」のセクションに示した。これらの勧告事項に関して各国の規制を考慮することは不可能であるため、作業部会は臨床診療への一般的な勧告にとどめた。

本レビューで使用した様々なエビデンスレベルは Table S1 に示す。これらは作業部会のメンバーが合意したものである。具体的な勧告基準の定義は Table S2 に示す。有効性データの一覧表 (Table S3) を作成し、Level I 試験があればすべて組み入れ、同一薬剤に関する他のエビデンスレベルの試験は除外している。Level II 試験は、Level I 試験がない場合に組み入れた。Level I 試験も Level II 試験もない場合には Level III 試験を組み入れている。

オーギュメンテーションという用語は 1996 年に初めて定義された⁵⁸。したがって作業部会は、1996 年以降に発表され、「オーギュメンテーション」という用語が文献に記載されている場合、および臨床的に意味のある方法でオーギュメンテーションが評価・報告されている場合、すべての研究 (すべてのエビデンスレベルならびに症例集積研究) を組み入れた (Table S4)。オーギュメンテーションに関する最初の説明はその主な臨床的特徴に基づくものであったが、2003 年に初めて正式な定義 (基準) が確立された⁵⁹。ただし、この定義は最近、オーギュメンテーションの研究データに基づき若干修正されている⁵⁴。こういった定義の違いにより、研究間の比較が複雑化している。

今回のエビデンスに基づくレビューでは、異なるデータセットを用いた定量的なサマリーを構築していない (メタアナリシスは実施しなかった)。今回採用したような定性的な手法は、利用可能なエビデンスを浮き彫りにするのに大いに役立ち、ある程度の主観性や専門家の意見も取り入れやすい。こうした手法は各パラグラフ内の (1)「臨床診療への提言」、(2)「臨床研究への提言」の 2 つのセクションに明確に限定される。

いくつかの英語以外の言語による出版物はレビューしなかったが、文献検索の際は英語ならびに英語以外の言語もいくつか (イタリア語、フランス語、ドイツ語、ポルトガル語) 含めた。言語の選択により、重要な試験が見落とされた可能性は低いものの、このような出版バイアスと言語バイアスにより肯定的な試験結果が誇張された可能性がある⁶⁰⁻⁶²。

また、エビデンスの主要情報源を電子データベース (論

文の取載リストが不完全) としたことで、別の方法論的な限界が生じている⁶³。記述的研究、非無作為試験、非対照試験は主要ピアレビュー誌には掲載されない可能性が若干あるため、Level II および Level III 試験 (以下に定義) は、Level I 試験に比べ関連論文が見落とされるリスクが高いと考えられる。

目的と目標

今回のエビデンスに基づくレビューの目的は、現在までに発表された RLS の治療介入に関するエビデンス (2006 年 12 月末までに印刷物およびオンライン上で発表されたもの) を評価し、これらの介入の臨床的有効性、安全性、RLS に特有の安全性に関する問題を検討することにある。また、これらのエビデンスによる臨床診療への提言についても考察する。

具体的な目標は以下の通りである。

1. 文献をレビューし、RLS の特定治療法を支持する臨床的エビデンスを特定すること。
2. 科学的に問題がなく、臨床診療において特定治療法を支持または容認するエビデンスとして利用可能な研究を特定すること。
3. 具体的なエビデンスが欠けており、今後、積極的な取り組みが必要と考えられる研究分野を特定すること。
4. RLS に特異的な副作用 (すなわちオーギュメンテーション) を特定すること。

本レビューの対象として特定した治療法は、薬物的介入と非薬物的介入である。運動療法などの非薬物的介入については、わずかな論文しか利用できなかった。このようなレビューの対象となる研究の選択は作業部会メンバーの合意によった。

方法

発表文献の特定

発表文献は Medline (PubMed; 1966-2/2007)、EMBASE (1980-3/2007)、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; issue 1, 2007) などの電子データベースを用いて検索し、総説論文やその他の臨床報告に記載されている文献リストも系統的にチェックした。無作為対照試験の特定にはきわめて感度の高い検索方法を使用し⁶³、フリーテキストおよび標準主題用語 (standardized

subject term) としてすべての用語を検索した。

作業部会の各メンバーは、特定の薬剤クラスの研究をレビューするよう割り振られた。ただし、各文献についての議論は全員で行い、合意に達した文献を組み入れた。候補となった研究については全文コピーを入手し、査読者が下記の適格/除外基準に従い、査読対象とするかどうかを評価した。特別な例外については以下の各章に記載した。

適格基準

1. 無作為対照試験であること (Level I)。Level I 試験がない場合は Level II 試験を組み入れ、Level I 試験も Level II 試験もない場合は Level III 試験を検討した。
2. あらかじめ定めた基準により RLS (特発性および二次性 RLS) と確定診断された患者。
3. 検討対象の症状ないし客観的所見の変化をあらかじめ定めた手段で測定していること。
4. 被験者は少なくとも 5 例以上、治療および追跡調査期間は最低でも 1 週間。
5. 英語またはその他の主要ヨーロッパ言語で発表された研究報告 (前述)。
6. 2006 年 12 月 31 日以前に (印刷物またはオンライン上で) 発表された完全な論文 (抄録は除外)。
7. オーギュメンテーションについては、1996 年以降に発表され、オーギュメンテーションに言及している全試験 (エビデンスレベルは問わない) を適格とした。

除外基準

1. 重複して発表されている論文。
2. 特殊な評価項目を使用したもの。すなわち、方法に関する記載がないものや評価項目の定義が不十分なものの。
3. 追跡調査が不完全なもの。すなわち、介入後の追跡調査期間が 1 週間未満のもの。

エビデンスの分類

適格基準を満たす研究を特定した後、発表された各報告の詳細を抜粋し、エビデンス一覧表に要約した。本レビューではエビデンスの階層構造を利用した⁶⁴。無作為対照試験は、方法論的に問題がなければ、バイアスが小さく、臨床的エビデンスを提供する研究として最も妥当と考えられる。次に妥当と考えられるのが非無作為対照

臨床試験によるエビデンスで、その次が観察対照試験 (コホート研究および症例対照研究) である。最もエビデンスレベルが低いと考えられるのは対照を設定しない症例集積研究である。臨床的エビデンスは 3 つのレベルに分類した (Table S1)。無作為対照試験が利用可能な場合は (Level I 試験)、他のレベルのエビデンスは不要とした。このように Level II および Level III 試験は二次的なエビデンスソースとみなした。

RLS 試験に関する今回の解析では、研究のクオリティに関しては採点しなかった。Level I 試験はすべて有効性データの一覧表に組み入れたが³、Level II および Level III 試験はそれより高位レベルの試験がない場合のみ組み入れた。有効性データ一覧表の内容については、作業部会メンバーの合意が得られている。

安全性評価⁶⁵

すでに述べたように、有効性プロファイルと安全性プロファイルは別々に解析した。RLS に特有の治療関連副作用はオーギュメンテーションのセクションで別に解析したが³、このセクションでは Level I および Level II 試験に加え、小規模試験、コホート試験、さらにはレトロスペクティブな症例集積研究も対象とした。作業部会は、様々な薬剤の既知の副作用については個別のセクションを設けず、その代わりに RLS に特有の副作用であるオーギュメンテーションに注目することとした。ただし、試験で得られた安全性の結果は、有効性の知見とともに各セクションに要約した。

エビデンスに基づく結論

EBM 作業部会メンバーは文献のレビュー後、各治療介入の有効性と安全性、ならびに臨床診療と臨床研究に対する提言について合意に達した。データ不足の治療薬については、作業部会は有効性に関する勧告を作成することができなかった。エビデンスが得られなかった場合はこれを明記した。方法論に関する詳細はオンライン上で確認できる (Table S2)。

第 1 部：有効性

ドパミン作動薬

レボドパ

基本的な薬理作用：レボドパ (L-ドパ、L-3,4,-dihydro-

oxy-phenyl-alanine) はドパミン作動性細胞で生合成され、これらの細胞内でドパミンまたは 3-ortho-methyl dopa (3-OMD) に代謝される。L-ドパは経口投与後、通常、小腸で芳香族アミノ酸能動輸送系を介して速やかに吸収される。吸収は、食事で摂取したアミノ酸、胃内容排出や胃酸 pH に大きく影響される。したがって、血漿 L-ドパ濃度は変動する可能性があり、栄養摂取と有意に関連する。L-ドパの半減期は 1～3 時間と短く、経口投与後 0.5～2 時間で最高血漿濃度に達する。PD や他の神経疾患では、L-ドパの血液脳関門通過を可能にする能動輸送系が重要である。L-ドパは血液脳関門を通過後、アミノ酸輸送によりドパミン作動性細胞内に取り込まれ代謝される。L-ドパはドパミン作動性細胞外でもカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (catechol-O-methyltransferase; COMT) により代謝される⁶⁶。

臨床試験のレビュー：9 件の無作為対照試験¹⁻⁹ (Level I) が本レビューの対象として適格であった。

Level I : Brodeur ら¹ : 特発性 RLS (運動衝動を誘発する就寝時の異常感覚があり、睡眠潜時の延長がみられるものと定義) 患者を対象とした、2 週間にわたる小規模 (全 6 例、うち女性 3 例、平均年齢 51.3 歳)・無作為・二重盲検・プラセボ対照・クロスオーバー試験。有効性は、PSG, suggested immobilization test^{*}, 睡眠潜時反復検査 (multiple sleep latency test; MSLT), 睡眠と日中覚醒に関する質問票 (毎晩回答) で評価した。L-ドパ/ベンセラジド (100/25 mg) はプラセボと比較して、睡眠時周期性四肢運動 ($p = 0.0001$) と、覚醒を伴う睡眠時周期性四肢運動 ($p = 0.0078$) を有意に抑制するとともに、PSG で測定した睡眠潜時も短縮した ($p = 0.04$)。MSLT, 質問票, suggested immobilization test スコアについては、L-ドパとプラセボとの間に有意差はなかった。

Trenkwalder ら² : 特発性 RLS [国際レストレスレッグス症候群研究グループ (International Restless Legs Syndrome Study Group; IRLSSG) の基準に類似する独自基準で診断] 患者 17 例 (女性 5 例、平均年齢 53 歳) と尿毒症性 RLS 患者 11 例 (女性 5 例、平均年齢 49 歳) を対象に、L-ドパとプラセボを比較した 4 週間の無作為・二重盲検・クロスオーバー試験。3 つの主要評価項目として、周期性四肢運動指数、睡眠時間、主観的な睡眠の

質が評価された。副次的評価項目として PSG 記録、活動量測定検査 (actigraphy), 患者と医師の主観的報告が検討された。L-ドパ/ベンセラジド (L-ドパ平均用量 : 146 mg) は、特発性 RLS 患者における周期性四肢運動指数の減少 ($p = 0.005$) と睡眠の改善 (睡眠時間の延長 : $p = 0.045$, 主観的な睡眠の質 : 36% 改善, $p = 0.002$) に関してプラセボよりも有効であった。尿毒症性 RLS 患者では、L-ドパはプラセボよりも周期性四肢運動指数を平均 29% 減少させ ($p = 0.005$), 睡眠も改善した (睡眠時間の延長, 主観的な睡眠の質は 42% 改善, $p = 0.002$)。周期性四肢運動指数に対する L-ドパの効果は、就寝時には投与後 4 時間のみ有意であった。特発性 RLS および尿毒症性 RLS 患者の主観的評価として、生活の質 (quality of life; QOL) [視覚的アナログ尺度 (visual analogue scale; VAS) で測定] の改善、生活満足度の上昇 ($p = 0.01$), 負の感情と愁訴の減少 ($p = 0.024$) が認められた。医師の評価では、特発性 RLS および尿毒症性 RLS 患者の重症度 ($p = 0.045$) と変化に関する包括的評価 ($p = 0.025$) に改善が認められた。L-ドパにより重篤な有害事象が 1 件発生した。

Walker ら³ : 尿毒症性 RLS [睡眠障害国際分類 (International Classification of Sleep Disorders; ICSD) -1 基準] 患者 5 例 (女性 4 例、平均年齢 66 歳) を対象とした、1 週間の小規模・無作為・二重盲検・プラセボ対照・クロスオーバー試験。登録前に 1 週間のウォッシュアウト期間を設けた後、徐放性 L-ドパ/カルビドパ (100/25 mg) を就寝時に 1 日 1 回、1 週間投与した。主要評価項目は周期性四肢運動指数と睡眠の改善で、PSG 測定値も記録した。L-ドパにより周期性四肢運動指数は 40% 減少し ($p = 0.006$), 覚醒を伴う周期性四肢運動も 61% 減少した ($p = 0.05$)。RLS 症状あるいは睡眠の主観的評価に改善はみられず、PSG では睡眠潜時の改善はまったく認められなかった。徐波睡眠は増加していた ($p = 0.01$)。

Staedt ら⁴ : 特発性 RLS 患者 (RLS の診断基準は明記されていない) を対象に、ペルゴリド (0.125 mg, 最高 0.50 mg まで漸増) と L-ドパ/カルビドパ (250 mg, 最高 500 mg まで漸増) を比較した小規模 (全 11 例、うち女性 5 例、年齢 50～60 歳)・二重盲検・無作為・クロスオーバー試験。臨床的有効性は PSG と臨床面接調査で評価した。各実薬の試験期間は 18 日である。L-ドパ/カルビドパ (平均用量 : 363 mg) では運動性不穏状態が完全に消失した患者は 11 例中 1 例のみであったが、ペルゴリド (平均用

^{*}日本語版注記 : 背中を 45 度に傾けたベッドに足を伸ばして 1 時間安静に座ってもらい、患者にその間の異常感覚を報告させたり、周期性四肢運動障害の出現頻度を調べたりする検査。

量：0.159 mg) では11例中9例で運動性不穏状態が完全に消失し、11例中2例では部分的に消失した。L-ドパは「夜間ミオクロヌス時間」を45%短縮し ($p < 0.025$)、ペルゴリドは夜間ミオクロヌス時間を79%短縮した ($p < 0.001$)。さらに、ペルゴリドはL-ドパに比べ就寝時間と睡眠時間を有意に増加させた ($p < 0.05$)。

Collado-Seidelら⁵：特発性 RLS および二次性 RLS 患者を対象に、通常型 L-ドパ+徐放性 L-ドパ/ベンセラジド併用投与と通常型 L-ドパ/ベンセラジド単独投与とを比較した4週間の無作為・二重盲検・クロスオーバー試験。睡眠時周期性四肢運動指数 > 5 、睡眠潜時 > 25 分、睡眠効率 $\leq 85\%$ の RLS (IRLSSG 基準) 患者 30 例 (女性 19 例、平均年齢 58 歳) に対し、登録前に2週間のウォッシュアウト期間を設けた後、通常型 L-ドパを2週間投与し、引き続き徐放性 L-ドパ/ベンセラジドもしくはプラセボを追加投与した。主要評価項目は周期性四肢運動指数の改善と、活動量測定検査で測定した脚運動のない就寝時間割合で、過去1週間における主観的な睡眠の質も記録した。通常型 L-ドパ/ベンセラジド (100/25 mg) は、被験者の77%において就寝時間前半の RLS を著明に改善した。通常型 L-ドパ+徐放性 L-ドパ併用は、通常型 L-ドパ単独よりも高い有効性を示した (睡眠時周期性四肢運動指数： $p < 0.0001$ 、脚運動のない就寝時間割合： $p < 0.0001$ 、前週の主観的な睡眠の質： $p < 0.001$)。QOL は改善しなかった。

Benesら⁶：尿毒症性 RLS および特発性 RLS の治療における L-ドパ/ベンセラジドの有効性および安全性評価を目的とした4週間の無作為・二重盲検・プラセボ対照・クロスオーバー・多施設共同試験。RLS の定義は IRLSSG 基準に従い、覚醒を伴う睡眠時周期性四肢運動指数 > 5 、睡眠潜時 > 30 分および/または睡眠効率 $\leq 85\%$ 、ならびに登録前に2週間のウォッシュアウト期間を設けることが患者の参加要件であった。有効性評価項目は睡眠時周期性四肢運動指数、活動量測定検査で測定した脚運動のない就寝時間割合、PSG、主観的な睡眠の質である。32例の患者 (女性 19 例、平均年齢 56 歳) が試験を完了した。L-ドパ/ベンセラジド (100/25 mg、就寝1時間前に投与) は、活動量測定検査による睡眠時周期性四肢運動指数の減少 ($p < 0.0001$)、脚運動のない就寝時間割合の上昇 ($p < 0.0001$)、睡眠の質の改善 ($p = 0.0004$) に関してはプラセボよりも優れていたが、これらの所見は就寝時間的前半に限られていた。主観的な睡眠

の質も有意に改善しており、睡眠潜時は短縮し ($p < 0.0001$)、睡眠持続時間は延長し ($p = 0.0002$)、患者の夜間起床回数も減少した ($p = 0.0261$)。また、入眠時 ($p = 0.0061$) および就寝中 ($p = 0.0011$) の RLS 重症度も低下したが³、投与を中止するとすぐに RLS 症状が再発した。

Eisensehrら⁷：周期性四肢運動指数 > 10 で症状が6か月間毎日続く特発性 RLS (IRLSSG 基準) 患者 20 例 (女性 12 例、平均年齢 58.9 歳) を対象に、バルプロ酸と L-ドパの有効性を比較した無作為・二重盲検・プラセボ対照・クロスオーバー試験。臨床の有効性は、症状の出現した時間を分単位で記録する日誌 (1時間ごとに記録)、全般的重症度に関する VAS、PSG で評価した。徐放性バルプロ酸 (600 mg) は症状を有意に減少させたが (日誌および主観的な全般的重症度スコアによる)、徐放性 L-ドパ/ベンセラジド (200/50 mg) は減少させなかった。ただし、L-ドパは周期性四肢運動指数を有意に減少させたものの ($p \leq 0.005$)、睡眠時周期性四肢運動を伴わない覚醒は有意に増加させた ($p = 0.002$)。

Micozkadiogluら⁸：血液透析を受けている二次性 RLS (IRLSSG 基準) 患者 (全 15 例、うち女性 5 例、平均年齢 45.8 歳) を対象に、ガバペンチン (100 ~ 200 mg) と L-ドパ/カルビドパ (100/25 mg/日) の有効性を比較した4週間の無作為・対照・オープンラベル試験。主要評価項目は IRLS (簡略版) スコアの改善、SF-36、ピッツバーグ睡眠質問票 (Pittsburgh Sleep Quality Index; PSQI) スコアである。ガバペンチン (各透析処置終了後と就寝前に投与、200 mg の固定用量) は、簡略版 IRLS スコア、ならびに SF-36 の一般的健康状態、身体的疼痛、社会的機能の各項目を L-ドパに比べて有意に改善した ($p < 0.001$)。ただし、L-ドパの最終用量は明らかにされていない。ガバペンチンは、ベースライン時および L-ドパよりも、PSQI の睡眠の質に関する各パラメータ、主観的な睡眠潜時 ($p < 0.001$)、睡眠障害を改善した。

Trenkwalderら⁹ (カベルゴリンのセクション参照)。

結論：RLS に対する L-ドパの効果は4つの無作為・二重盲検・プラセボ対照試験^{1-3,6}で検討されており、L-ドパは「有効」と考えられる。さらに、他の Level I 試験では異なる製剤の L-ドパの有効性が比較検討されている (通常型 対 徐放性⁵、ならびに L-ドパの有効性をペルゴリド⁴、徐放性バルプロ酸⁷、ガバペンチン⁸、カベルゴリン⁹と比較)。要約すると、L-ドパ/ベンセラジドある

いはL-ドパ/カルビドパ〔100/25～200/50 mg (Trenkwalderら²の平均L-ドパ用量は146 mg)〕の就寝1時間前の投与(あるいは就寝3時間後に第2回目の投与を追加)は、RLSの運動および感覚障害の治療に有効であった(4件中1件の尿毒症性RLSを対象としたWalkerら³の試験では、RLS症状または睡眠の主観的改善は報告されなかったものの、RLS重症度は入眠時および就寝中に低下した⁶)。患者は生活満足度の改善と負の感情の減少を報告し、医師はRLS重症度に改善を認めた²。睡眠時周期性四肢運動指数と覚醒を伴う睡眠時周期性四肢運動指数は有意に減少した。睡眠の質、睡眠潜時、睡眠時間も改善した^{1,2,6}。通常型L-ドパ+徐放性L-ドパ併用療法が通常型L-ドパ単独療法よりも優れていることは1件の比較試験で示されている⁵。L-ドパ/カルビドパとベルゴリドを比較した別の試験では、RLS症状が完全に消失した患者は、L-ドパ(平均用量:363 mg)では11例中1例のみであったのに対し、ベルゴリド(平均用量:0.159 mg)就寝時投与では11例中9例であった⁴。徐放性バルプロ酸(600 mg)と徐放性L-ドパ/ベンセラジド(200/50 mg)を比較した別の試験では、バルプロ酸が24時間にわたりRLS症状の強さと持続時間を有意に低下させたのに対し、L-ドパによるRLS症状の緩和は睡眠の最初の4時間のみで、24時間持続することはなかった⁷。L-ドパとガバペンチンを比較した別の試験では、ガバペンチンの方がL-ドパよりも睡眠パラメータの改善に優れていた⁸。カベルゴリンとL-ドパを比較した1件の大規模比較試験では、L-ドパよりもカベルゴリンの方がIRLSスコアの減少とオーギュメンテーションの発生率低下に関して優れていた⁹。しかし、有害事象による試験脱落例は、L-ドパ群の26例に対してカベルゴリン群は38例であった⁹。ただし、L-ドパでは試験期間が4週間を超えているものはほとんどなく、1件はわずか1週間と短かった³ことに留意しなければならない。このように試験期間が短く、低用量を使用したことが、概して良好なL-ドパの安全性プロファイルに寄与していると考えられる。有害事象は軽微であり、ドパミン作動薬の薬理学的プロファイルの範囲内であった(悪心、消化器症状、口内乾燥、浮動性めまい。L-ドパで報告された重度の有害事象は1件²ないし2件⁹にすぎなかった。このように、L-ドパはRLS治療において特別なモニタリングを必要とせず、リスクは容認可能なものと評価できる。L-ドパ/ベンセラジドはRLS治療薬として2001年にドイツとスイスで最初に認可され、2004～

2007年には他の国(オーストリア、クロアチア、ポーランド、ブラジル)でも認可されている。

臨床診療への提言: L-ドパ療法を制限する主な要因はオーギュメンテーションである。L-ドパの副作用プロファイルは良好であるが、高用量ではオーギュメンテーションの問題が生じる(下記第2部参照)。Trenkwalderら⁹の研究では、RLS治療での有効性およびオーギュメンテーションが生じにくい点で、カベルゴリンはL-ドパよりも優れていると報告されている。しかし、副作用による脱落例はカベルゴリンの方が多かった。以上のデータに基づき、本作業部会はL-ドパよりもカベルゴリンを優先して使用してもよいと考えるが、特別なモニタリングが必要である(下記参照)。

臨床研究への提言: L-ドパはRLSの対症療法として有効性が証明されているが、これらの試験の対象患者数は他のドパミン作動薬に比べると少ない。おそらくその原因は、これらの試験の大半が実施された初期にさかのぼると考えられる。L-ドパ単独試験に含まれる患者総数は100例にすぎず、試験の一部では特発性RLSと尿毒症性RLSとが明確に区別されていない。また試験の大部分が4週間を超えていないという、試験期間の短さにも注意する必要がある。重症/慢性RLS患者は長期投与が必要であり、L-ドパを長期間使用するほど、投与中止を要する副作用(例えば、RLS症状のオーギュメンテーション、ドパミン調節異常症候群)が累積的に生じやすくなるという観点から、リスクを良好に評価・定量するための長期プロスペクティブ試験が必要である。用量および特別な患者集団との関連性に着目してオーギュメンテーション発生率を検討するプロスペクティブ試験では、特別にデザインした診断基準と評価尺度を使用すべきである。

麦角系ドパミンアゴニスト:プロモクリプチン

基本的な薬理作用: プロモクリプチンは植物アルカロイド由来の四環系エルゴリン化合物である。本剤はPD治療薬として最初に上市されたドパミンアゴニストである。プロモクリプチンはD₂受容体アゴニストであり、部分的D₁受容体アゴニストでもある(正常感受性の受容体に対し、弱いD₁アンタゴニスト作用を示す)。プロモクリプチンは部分的5-HT_{2B}受容体アゴニストであり、弱いアドレナリン作動性作用も示す。プロモクリプチンは血漿プロラクチン濃度を低下させ、悪心や血圧低下を引き起こす。

経口投与後、プロモクリプチンは完全には吸収されず（ヒトでは）、70～100分後に最高血漿濃度に達するが、個体差が大きい。90%が肝臓で初回通過代謝を受けるため、絶対的経口生物学的利用率は10%未満である。プロモクリプチンの血漿消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は約6～8時間である。90%が血漿蛋白と結合する。未変化体として尿中に排泄されるのはわずかである（5%）。投与後に生じる高い代謝レベルは、薬物相互作用のリスクを高める。酵素阻害剤として作用し、結合蛋白質からプロモクリプチンを遊離させるマクロライドは、血漿プロモクリプチン濃度上昇と毒性増大を引き起こす可能性がある。

臨床試験のレビュー：Level I：本レビューの適格基準に合致したLevel I試験は1件のみであった²⁴。

Waltersら²⁴：特発性RLS（夜間に増悪する不穏状態および異常感覚の病歴ありと定義）患者を対象に、プロモクリプチン7.5 mgを30日間投与した小規模（全6例、うち女性4例）・無作為・二重盲検・プロスペクティブ・プラセボ対照・クロスオーバー試験。主要および副次的評価項目は個別に明記されていない。患者5例では本治療に主観的有効性が認められ、睡眠時周期性四肢運動指数はプラセボに比べ有意に減少した（ $p < 0.025$ ）。

結論：この小規模試験では、主観的なRLS症状と睡眠時周期性四肢運動に対するプロモクリプチンの有意な効果が示された。しかし、本作業部会は、評価項目が明確に定義されていないという理由で、このLevel I試験が妥当な質を備えているとは判断しなかった。1件の小規模試験で主観的なRLS症状と睡眠時周期性四肢運動に対するプロモクリプチンの有意な効果が示されたことから、プロモクリプチンはRLSの治療に「おそらく有効」と考えられる。オーギュメンテーションやドパミン調節異常症候群に関する特別なモニタリングは行われていない。

臨床診療への提言：副作用プロファイルおよびデータに限られていることを理由に、麦角系ドパミンアゴニストのプロモクリプチンは現在RLS治療に使用されていない。「睡眠発作（sleep attack）」に関する特別な懸念は生じていない。

臨床研究への提言：臨床研究への提言はない。

麦角系ドパミンアゴニスト：ベルゴリド

基本的な薬理作用：ベルゴリドは、 D_1 および D_2 の両受容体に作用する合成エルゴリン系ドパミンアゴニストである。ベルゴリドは D_1/D_2 受容体に対して複合活性を

示すが³、内因性活性は D_2 受容体に対して高く、作用もこちらの方が優位である。他のエルゴリン系ドパミンアゴニスト（例えば、プロモクリプチンは部分的な D_1 受容体アゴニスト作用をもつため、同受容体に対する部分的な拮抗作用も示し、cAMP産生を低下させる）とは異なり、ベルゴリドはアデニル酸シクラーゼ活性を刺激する（ただし高濃度の場合のみ）。ベルゴリドは他の大部分の麦角誘導体と同様、非ドパミン受容体にも作用する。本剤は $5-HT_{2B}$ 受容体に対して完全アゴニストとして働き、これが心膜弁線維化という副作用をもたらす機序の一つであると推測されている。*In vivo*においてベルゴリドは血漿プロラクチン濃度を低下させ、血圧を下げる。ベルゴリドの薬物動態特性は不明なところが多い。ベルゴリドは消化管から速やかに吸収され、1～2時間以内に最高血漿濃度に達する。放射線標識したベルゴリドを単回投与した場合、体外への排泄は4～5日以内に完了し、平均消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は約24時間である。多数の代謝物が検出されているが³、グルクロン酸抱合や硫酸抱合で生じるものはなさそうである。

臨床試験のレビュー：4件の無作為対照試験^{4,25-27}（Level I）が本レビューの対象として適格であった。

Level I：Staedtら⁴：前述のL-ドパのセクション参照。

Earleyら²⁵：RLS（IRLSSG基準、睡眠時周期性四肢運動 > 15 /時間）に対するベルゴリドの有効性評価を目的とした、18日間にわたる小規模（全16例、うち女性8例、平均年齢59.5歳）・無作為・二重盲検・プロスペクティブ・並行投与・プラセボ対照・多施設共同試験。登録前に4日間のウォッシュアウト期間を設けた後、患者をプラセボ投与群またはベルゴリド（可変用量、夕食後と就寝2時間前の1日2回投与）0.1～0.65 mg（中央値：0.35 mg）投与群に無作為に割り付けた。主要評価項目は睡眠時周期性四肢運動指数、睡眠効率、RLSを伴う1日あたりの時間数、全般的改善スコア（%で表示）である。ベルゴリドは、ベースライン時またはプラセボと比較し、すべての転帰を有意に改善した。睡眠時周期性四肢運動指数は48.9から14.5に改善（ $p < 0.05$ ）、睡眠効率は61%から79%に改善（ $p < 0.05$ ）、RLSを伴う時間数は7.0時間/日から1.8時間/日に減少し、全般的改善はプラセボの19%に対し、ベルゴリドは61%であった。

Wetterら²⁶：特発性RLS（IRLSSG基準）患者28例を対象とした、4週間の多施設共同・無作為・二重盲検・プロスペクティブ・クロスオーバー・プラセボ対照試験。

適格基準は、周期性四肢運動指数 > 5 、睡眠潜時 > 25 分、睡眠効率 $< 75\%$ であった。向精神薬はベースライン時より遅くとも2週間前に中止し、クロスオーバーの間には1週間のウォッシュアウト期間を設けた。主要評価項目は周期性四肢運動指数、総睡眠時間、VASで測定した主観的な睡眠の質である。ペルゴリド（平均用量:0.51 mg/日、就寝2時間前に投与）は、周期性四肢運動指数の減少（6対55, $p < 0.001$ ）、覚醒を伴う睡眠時周期性四肢運動指数の減少（2対32）、ならびに睡眠効率の改善（78%対55%）、総睡眠時間（分）の延長（373.6対261.9, $p = 0.0001$ ）、主観的な睡眠の質の改善（3対2.2, $p = 0.0001$ ）に関し、プラセボよりも有効であった。

Trenkwalderら²⁷:この無作為・二重盲検・プロスペクティブ・多施設共同試験では、3ヵ月間の睡眠障害を有し覚醒を伴う睡眠時周期性四肢運動指数 > 5 の特異性RLS（IRLSSG基準）患者100例をペルゴリド投与（0.25～0.75 mg、夜間に投与）またはプラセボ投与に無作為に割り付け、第1相試験で6週間にわたり投与した。第2相試験では、治療反応群に対して引き続き12ヵ月間二重盲検投与を継続した。一方、治療非反応群はペルゴリド投与に変更し、同じ期間オープン相として投与を継続した。登録前に10日間のウォッシュアウト期間を設定した。主要評価項目は覚醒を伴う睡眠時周期性四肢運動指数と睡眠効率で、副次的評価項目は総睡眠時間、PLMI, IRLS, 担当医による全般的印象（clinical global impressions; CGI）、患者による全般的印象-改善度（patient global impression of improvement; PGI-I）スケールのスコア、睡眠日誌記録である。6週後、6ヵ月後、12ヵ月後の時点ですべての評価が実施された。第6週の時点で、ペルゴリドは周期性四肢運動指数の減少（-12対-2）、覚醒を伴う睡眠時周期性四肢運動指数の減少（-13対-4, $p = 0.004$ ）、ならびにIRLSスコアの改善（ $p < 0.001$ ）に関してプラセボよりも有効であった。睡眠効率（11.3%対6.1%, $p = 0.196$ ）あるいは総睡眠時間（ $p = 0.145$ ）に有意な改善はみられなかった。12ヵ月後、ペルゴリド盲検投与群では引き続き覚醒を伴う睡眠時周期性四肢運動指数と周期性四肢運動指数の改善が認められた。1年間プラセボ群にとどまった患者6例では主観的な効果はみられたものの、ベースライン時に比べPSGパラメータに客観的改善は認められなかった。

結論:ペルゴリドはRLSに有効であることが示されているが、心臓弁線維症および他の線維化の副作用発生率

が上昇するため²³、特別なモニタリングが必要である。FDA（米国食品医薬品局）は、PD患者におけるペルゴリド投与と心臓弁膜症との関連を確認する安全性情報が*New England Journal of Medicine*（2007年1月）に発表されたのを受け、ペルゴリドを市場から回収している²³。ペルゴリドがPDの適応として今なお認可されている国々（ドイツおよびその他のヨーロッパ諸国）では、心臓弁膜症の高い発症リスクに関し、製品ラベルに枠組み警告が加えられている。したがって、ペルゴリドは、非麦角系ドパミンアゴニストに反応しないか、不耐性のPD患者に対する第2選択薬と考えられる。本剤による治療を開始する場合は、開始前、3～6ヵ月後、その後6～12ヵ月毎に定期的な心エコー検査を実施しなくてはならない。ペルゴリドは、心臓・肺・後腹膜の線維症の既往歴、あるいは心臓弁異常の徴候を有する患者には禁忌である。この副作用はRLSの対照試験において報告されていないものの、RLS試験では心疾患関連の検査が定期的に行われていない。1件の症例集積研究⁶⁷では、ペルゴリド投与によるRLS患者の胸膜肺疾患が報告されている。RLS患者でよくみられる副作用は、悪心（最高で59%）、頭痛（最高で32%）、無力症（18%）、鼻炎（最高で21%）、嘔吐（最高で18%）、浮動性めまい（最高で22%）である。カベルゴリンには、経口投与可能な非麦角系ドパミンアゴニストに比べて半減期が長いという長所がある。これとは対照的に、ペルゴリドには潜在的な副作用があるため、通常RLS患者には使用されなくなっている。ペルゴリド投与に伴う線維化が用量依存性かどうかは不明である。1件の症例報告では「睡眠発作」に関する特別な懸念が示されている。オーギュメンテーションやドパミン調節異常症候群に関する特別なモニタリングは行われていない。

臨床診療への提言:ペルゴリドがRLSの管理に「有効」と結論づけるのに十分なエビデンスがある。睡眠およびRLS重症度に大幅な改善が認められている。しかし、副作用（特に線維化）を引き起こす可能性があるため、ペルゴリドはRLS治療には推奨されない。使用する場合は、線維化に関する心肺モニタリングが必要である。

臨床研究への提言:副作用があるため、さらなるRLS治療研究に関する提言はない。

麦角系ドパミンアゴニスト：カベルゴリン

基本的な薬理作用:カベルゴリンは経口投与可能な合

成四環系エルゴリン誘導体であり、*in vitro* および *in vivo* で選択的 D₂ 受容体アゴニストとして働き、D₁ 受容体に対する実質的な親和性はない。他のエルゴタミン誘導体と同様に、非ドパミン受容体（ノルアドレナリン作動性およびセロトニン作動性）にも若干の親和性を示す。本剤は 5-HT_{2B} 受容体の完全アゴニストであり、この受容体は心臓弁膜線維化という副作用の原因になると考えられている。カベルゴリンはプロラクチン分泌を低下させ、有効なすべての D₂ アゴニストと同様に、健常ボランティアでは悪心、嘔吐、起立性低血圧が生じる。カベルゴリンの大きな特徴の 1 つは経口投与後の長い作用持続時間であるが、この理由はおそらく約 65 時間という半減期にある。カベルゴリンは 1 mg を単回経口投与後、最大 21 日間にわたりプロラクチン濃度を抑制する。このような薬物動態プロファイルが 1 日 1 回投与を可能にしている。カベルゴリンの最高血中濃度到達時間 (T_{Max}) は 2.5 時間である。主として肝臓で代謝されて数種類の代謝物となり、主に便中に排泄される。

臨床試験のレビュー：3 件の無作為対照試験 (Level I) が本レビューの対象として適格であった^{9,28,29}。

Level I : Stiasny-Kolster ら²⁸: 特発性 RLS (IRLSSG 基準, 夜間 IRLS \geq 4) 患者 85 例 (女性 60 例, 平均年齢 56 \pm 10 歳) を対象にカベルゴリンの有効性と安全性を評価した, 5 週間の無作為・二重盲検・プロスペクティブ・並行群間・プラセボ対照・多施設共同試験。登録前に 1 週間のウォッシュアウト期間 (L-ドパ投与患者では 2 週間) を設けた後, 患者をプラセボ投与, あるいはカベルゴリン 0.5 mg, 1 mg, 2 mg の 1 日 1 回投与に無作為に割り付けた。主要評価項目は夜間の RLS-6 スケールの重症度スコアである。副次的評価項目は RLS-6 スケール, IRLS, 寛解率 (すなわち RLS-6 スケールの重症度スコアまたは IRLS スコアが 0 点) である。カベルゴリン投与では, いずれの用量においてもプラセボに比べ夜間の RLS-6 スケールの重症度スコアが改善した ($p < 0.0001$)。IRLS スコアも有意に改善した (用量 0.5 mg: -13.1 , $p < 0.01$, 用量 1 mg: -13.5 , $p < 0.01$, 用量 2 mg: -15.7 , $p < 0.001$)。就寝中および日中の RLS-6 スケールの重症度スコアと RLS-6 スケールの睡眠満足度について最も有意な改善が認められたのは, カベルゴリン 1 mg 群であった ($p < 0.05$)。患者 11 例は有害事象により試験から脱落した。

Oertel ら²⁹: 特発性 RLS (IRLSSG 基準) 患者 40 例 (平均年齢 56 \pm 10 歳, 女性 30 例) を対象に, カベルゴリン

の有効性と安全性を評価した 5 週間の無作為・二重盲検・プロスペクティブ・並行群間・プラセボ対照・多施設共同試験 (CATOR 試験としても知られる)。適格基準は IRLS > 10 , 夜間の RLS-6 > 4 , 覚醒を伴う睡眠時周期性四肢運動指数 > 5 であった。試験開始前には半減期の 5 倍にあたるウォッシュアウト期間が設定された。主要評価項目は覚醒を伴う睡眠時周期性四肢運動指数と睡眠効率率である。RLS の重症度は, IRLS と RLS-6 の各スケール, CGI, Sleep Questionnaire Form A, Quality of Life for RLS (RLS-QOL) で評価された。カベルゴリンは 2 mg/日の固定用量で, プラセボよりも覚醒を伴う睡眠時周期性四肢運動指数のスコア (-18 対 -5 , $p = 0.0014$), 睡眠効率率 ($+6.2\%$ 対 $+3.3\%$, $p = 0.0443$), IRLS 総合スコア [-23.7 ± 11.2 対 -7.9 ± 11.0 (プラセボ), $p = 0.0002$] に有意な改善を示し, 主観的評価項目にも改善が認められた。患者 3 例は有害事象により試験から脱落した。

Trenkwalder ら⁹: この大規模 (全 361 例, うち女性 256 例, 平均年齢 58 \pm 12 歳) な 30 週間の無作為・二重盲検・プロスペクティブ試験 (CALDIR 試験) では, IRLSSG 基準に従って診断された特発性 RLS の治療としてカベルゴリン 2 ~ 3 mg (178 例) と L-ドパ/ベンセラジド 200/50 ~ 300/75 mg (183 例) を比較している。適格基準は IRLS > 10 および夜間の RLS-6 ≥ 4 であった。登録前に 1 週間のウォッシュアウト期間が設定された。主要評価項目は IRLS スコアの変化で, 有効性に関する副次的評価項目は Sleep Questionnaire Form A, RLS-QOL, Augmentation Severity Rating Scale (4 項目版), CGI, RLS-6 スケールである。ベースライン時と第 6 週とを比較した IRLS 合計スコアの平均変化は, カベルゴリン群で $d = -16.1$, L-ドパ群で $d = -9.5$ であった ($d = -6.6$, $p < 0.0001$)。投与用量はカベルゴリン 2 mg が 83.1%, L-ドパ 200 mg/ベンセラジド 50 mg が 55.7% であった。オーギュメンテーションのために投与が中止された患者は L-ドパ群 18 例, カベルゴリン群 7 例であった。カベルゴリン群では合計 38 例の患者が有害事象により試験から脱落し, L-ドパ群では 26 例が脱落した。各群において 2 件の重篤な有害事象が記録された。最も高頻度に認められた有害事象は消化器症状であった。

結論：カベルゴリンは RLS 治療に「有効」であることが証明されているが, 特別なモニタリングが必要である。RLS-6 スケールが使用された対照試験の 1 つでは, 本剤の長い半減期を反映して RLS 症状 (日中も含む) の用量

依存的な減少が認められた²⁸。現在までのところ、カベルゴリンは大規模対照試験でL-ドパと比較検討され、有意に優れていることが証明された唯一のドパミンアゴニストである。二重盲検試験で最もよくみられた副作用は、悪心（最高で35%）、便秘（最高で20%）、頭痛（最高で20%）であった。線維化は対照臨床試験（最長で12週間）では観察されなかったものの、特異的な評価は行われていない。ドパミン調節異常症候群⁶⁸など、ドパミンアゴニストで認められる他の副作用は特に評価されていない。

カベルゴリンがPDの適応として認可されている国々では、3 mgを超える用量では心臓弁膜症の発症リスクが高いことに関し、製品ラベルに枠組み警告が追加されている。したがって、PDの場合、カベルゴリンは非麦角系ドパミンアゴニストに反応しない患者、あるいは不耐性の患者に対する第2選択薬と考えられる。本剤は、心臓・肺・後腹膜の線維症の既往歴、あるいは心臓弁異常の徴候を有する患者には禁忌である。

臨床診療への提言：カベルゴリンは中等症～重症 RLS 患者（日中に RLS がみられる患者も含む）の管理に有効であると結論づけるのに十分なエビデンスがある。睡眠および RLS 重症度は大幅に改善している。カベルゴリンは大規模対照試験でL-ドパと比較され、後者に対する優位性が示された唯一のドパミンアゴニストである。カベルゴリンの平均1日有効用量は約2 mg（範囲0.50～3 mg）であり、就寝2～3時間前に投与する。いくつかの試験では、臨床面接でオーギュメンテーションについての信頼に足る評価がなされており、L-ドパよりも低い発生率が示されている。RLS 試験では線維化に関する懸念は取り上げられていない。線維化に関する心肺モニタリングが必要である。「睡眠発作」に関する特別な懸念は生じていない。

重要な点として、米国ではFDAにより麦角系ドパミンアゴニストであるペルゴリドが市場から回収され、カベルゴリンはPDに対して認可されていないことに注意されたい。

臨床研究への提言：線維化（特に心臓弁線維症）、用量依存性、強迫行動などの潜在的副作用をより適切にモニタリングするため、カベルゴリン長期試験の実施が必要である。これらの問題は、これまでのRLS試験では検討されていない。利用可能なデータではRLSに対するカベルゴリンの良好な有効性と忍容性プロファイルが示されていることから、最適なRLS治療薬に関する比較試験

ではカベルゴリンも対象に含めるべきである。

麦角系ドパミンアゴニスト：DHEC

基本的な薬理作用：DHECは、D₂受容体アゴニストおよび部分的D₁受容体アゴニストとして働く ergocryptine のジヒドロ誘導体である。したがって、DHECの薬学的プロファイルはプロモクリプチンにきわめて類似している。他のすべてのエルゴタミン誘導体と同様に、DHECはセロトニン作動性およびアドレナリン作動性受容体に作用する。健常ボランティアでは、D₂受容体に対する作用により血漿プロラクチン濃度が低下し、悪心と低血圧が生じる。DHECは他の麦角誘導体と同じく線形の薬物動態を示す。初回通過効果を受けた後の経口生物学的利用率は低い（5%未満）。代謝は直線的であり、複数の活性代謝物が生成される。本剤は便中に排泄され、L-ドパの薬物動態には影響を与えない。

臨床試験のレビュー：Level III：1件のオープンラベル試験（Level III）がRLS患者を対象にDHECを検討していた³⁰。

Tergauら³⁰：RLS（IRLSSG基準）患者（全16例、うち女性10例）を対象にDHECの有効性を検討した4週間のオープン・多施設共同試験。DHEC投与（可変用量、最高用量60 mg/日）前に1週間のウォッシュアウト期間が設定された。主要評価項目は、VASで測定した夜間のRLSの改善である。夜間のRLS症状は55.7 ± 27.3から20.1 ± 17.5（ $p < 0.003$ ）へと有意に改善したが、これはVASで測定した総合的不快感の63.9 ± 38.1%の低下に相当する。患者1例が悪心のために試験から脱落した。

結論：DHECはRLSの治療に関して「検討を要する」と考えられる。オーギュメンテーションやドパミン調節異常症候群に関する特別なモニタリングは行われていない。

臨床診療および臨床研究への提言：潜在的な副作用によりDHECの使用は制限されるため、臨床診療および臨床研究に対するさらなる提言はない。

麦角系ドパミンアゴニスト：lisuride

基本的な薬理作用

Lisurideは、D₂、D₃、D₄受容体アゴニスト特性およびD₁受容体に対する部分的アゴニスト作用をもつ α -アミノ-エルゴリンである。他の麦角誘導体とは異なり、lisurideは5-HT_{2B}受容体アンタゴニストとして作用すると

ともに、強力な 5-HT_{1A} 受容体アゴニストでもある。Lisuride は経口剤として多年にわたり抗パーキンソン病治療薬およびプロラクチン低下薬として使用されてきた。現在、持続的ドパミン作動性刺激が得られるマトリックス型の経皮的貼付剤（隔日貼付）として開発されつつある。表面積 10 cm² の貼付剤の公称放出率は 0.1 mg/24 時間である。放出率は貼付剤の表面積の大きさに比例して高くなるが、貼付部位、性別あるいは年齢による有意差はない。Lisuride は肝臓で速やかに酸化され〔経口投与後シトクロム P450 (CYP) 2D6 および 3A4 が関与〕、活性代謝物は不明である。貼付剤を除去すると、血漿 lisuride 濃度は 5～8 時間の消失半減期 (T_{1/2}) で低下する。錠剤と異なり、lisuride 貼付剤の場合、血漿濃度の変動は非常に小さく、用量漸増はほとんど必要ない。中等度の肝または腎機能低下患者には低用量を使用すべきである。

臨床試験のレビュー：無作為対照試験³¹ (Level I) 1 件のみが本レビューの対象として適格であった。

Level I : Benes³¹ : 2 週間のオープンラベル前投与相に引き続いて実施された小規模な 1 週間の無作為・二重盲検・並行投与・プロスペクティブ・プラセボ対照試験。L-ドパへの反応歴があり、オープンラベル相で lisuride に反応した RLS (IRLSSG 基準, IRLS \geq 10, 日中の RLS に関する RLS-6 重症度 \geq 3) 患者 9 例 (女性 3 例, 平均年齢 58 歳) を, lisuride 経皮的貼付剤 (固定用量, 3 または 6 mg) もしくはプラセボ投与に無作為に割り付けた。臨床的有効性は, IRLS および RLS-6 スケールのスコア, ならびに活動量測定検査で測定した周期性四肢運動発生率で評価した。オープンラベル相において, IRLS スコアはベースライン時に比べて改善した〔貼付剤 1 枚 (3 mg) : IRLS 23.3 \pm 11.6, 貼付剤 2 枚 (6 mg) : IRLS 22.0 \pm 12.5, 全体 : IRLS 22.1 \pm 11.6〕。二重盲検相では, 引き続き lisuride の投与を受けた患者の IRLS スコアは改善し続けたのに対し〔最終 IRLS スコア (平均値 \pm SD) : 6.8 \pm 12.0〕, プラセボ群の IRLS スコアは悪化した (最終 IRLS スコア : 18.5 \pm 7.5)。

結論：1 件の小規模な proof-of-principle 試験において, 軽症 RLS 患者に対する経皮的 lisuride の期待できる結果が示された。しかし, 方法論的な制限があるため, 作業部会はこの試験の質を妥当とは判断しなかった。したがって, 経皮的 lisuride は「検討を要する」と考えざるをえず, 線維化の特別なモニタリングが必要かどうか不明でない。オーギュメンテーションやドパミン調節異常症候

群に関する特別なモニタリングは行われていない。

臨床診療への提言：RLS の改善評価に主観的基準を使用した RLS 患者 9 例の Level I プラセボ対照試験 1 件を評価したところ, lisuride の効果を支持する結果が認められた。有害事象は貼付剤の局所反応と悪心であった。

臨床研究への提言：現在利用可能なデータは有望な成績であるが, 長期的データならびに副作用に関する安全性モニタリングが必要である。前述の試験ではオーギュメンテーションは報告されておらず, モニタリングも行われていない。5-HT_{2B} 受容体に関するアンタゴニスト特性は興味深いと考えられる。

非麦角系ドパミンアゴニスト：ロピニロール

基本的な薬理作用：ロピニロールは非麦角系の選択的ドパミンアゴニストである。In vitro および in vivo 試験によると, 本剤は D₂ 受容体サブファミリーに対する完全アゴニストであり, D₃ 受容体サブタイプにも高い親和性をもつ。ロピニロールは他の D₂ アゴニストと同様にプロラクチン分泌を低下させ, 健常ボランティアでは悪心と低血圧が生じる。

経口投与後, ロピニロールは速やかに吸収され, 最高血中濃度到達時間 (T_{Max}) の中央値は投与後約 1.5 時間である。生物学的利用率は 50%, 平均消失半減期 (T_{1/2}) は約 6 時間である。RLS に対して, ロピニロールは就寝 2 時間前の 1 日 1 回投与が推奨されている。

血漿蛋白結合率は低く, 濃度に依存しない。ロピニロールは主として肝臓で代謝される。本剤は主に CYP 1A2 経路を介して酸化される。したがって, 理論的には薬物相互作用 (マクロライド) および肝機能低下患者での薬物動態の変化が考えられるが, 臨床文献でこれらの事象の報告例はない。テオフィリンはロピニロールと相互作用しないことが示されているが, ホルモン補充療法 (エストラジオール) は血漿ロピニロール濃度を上昇させる。

臨床試験のレビュー：Level I : 7 件の無作為プラセボ対照試験¹⁰⁻¹⁶ (Level I) が本レビューの対象として適格であった。

Happe ら¹⁰: 特発性 RLS (IRLSSG 基準) 患者 16 例 (女性 5 例, 平均年齢 56 歳) を対象にガバペンチン (平均用量 800 \pm 397 mg) とロピニロール (平均用量 0.78 \pm 0.47 mg) の有効性を検討した 4 週間の無作為・オープン・直接比較 (head-to-head) 臨床試験。有効性評価項目は IRLS, PSG, エップワース眠気尺度で評価された。両群

ともベースライン時と比較し、有意な IRLS スコアの改善 ($p \leq 0.018$)、睡眠時周期性四肢運動の減少 ($p < 0.03$)、睡眠時周期性四肢運動指数の減少 ($p < 0.02$) が認められた。エップワース眠気尺度には変化がなかった。睡眠効率性はガバペンチン群の方が優れていた。

Adler ら¹¹：この 4 週間の二重盲検・プラセボ対照・クロスオーバー試験は、原発性 RLS (IRLSSG 基準, IRLS ≥ 10) 患者 18 例 (女性 16 例, 平均年齢 60 歳) により完了した。ベースライン受診に先立つ 2 週間は患者に RLS 治療薬を投与しなかった。ロピニロールの平均用量は 4.6 mg/日 (範囲 1 ~ 6 mg) で、患者 14 例の投与量は 6 mg/日であった。有効性は IRLS およびエップワース眠気尺度, RLS 日誌 (週 2 回記入) で評価された。IRLS スコアは、プラセボ投与期間の平均値 (SD) である 25 (7) から、ロピニロール投与期間には 13 (12) に改善した ($p < 0.001$)。エップワース眠気尺度のスコアには変化がなかった。日誌 (患者 19 例が記入) に記録された RLS の平均発生率はプラセボ投与期間では 23%であったが、ロピニロール投与後には 50%から 12%に低下した。有害事象により試験から脱落した患者数はロピニロール群では 2 例、プラセボ群では 1 例であった。有害事象は悪心と浮動性めまいであった。

Allen ら¹²：この 12 週間の二重盲検・並行群間・プラセボ対照試験は、RLS と睡眠時周期性四肢運動を有する患者 59 例 (年齢 18 ~ 79 歳) により完了した。適格基準は原発性 RLS (IRLSSG 基準), 睡眠時周期性四肢運動指数 > 5 /時間, IRLS ≥ 15 , 試験参加前月の夜間 RLS 有症日数が 15 日以上であった。患者が RLS または睡眠に影響する薬剤投与を受けている場合、登録前に最低 7 日間あるいは当該薬剤の半減期の 5 倍に相当するウォッシュアウト期間が設定された。ロピニロール (0.25 ~ 4 mg/日) の有効性は睡眠時周期性四肢運動と IRLS で評価された。副次的評価項目として MOS (Medical Outcomes Study) スケールが用いられた。第 12 週に LOCF (last observation carried forward) 法で検討したところ、ロピニロール群 (48.5 ~ 11.8) ではプラセボ群 (35.7 ~ 34.2) に比べ睡眠時周期性四肢運動/時間が有意に減少していた (補正後の投与群間の差: -27.2 , 95% CI: $-39.1, -15.4$, $p < 0.0001$)。覚醒を伴う周期性四肢運動/時間はロピニロール群では 7.0 から 2.5 に減少したが、プラセボ群では 4.2 から 6.0 に増加した (補正後の投与群間の差: -4.3 , 95% CI: $-7.6, -1.1$, $p = 0.01$)。ロピニロールは睡眠効率を改

善したが ($p = 0.011$)、睡眠時間の増加はプラセボと差がなかった ($p = 0.11$)。主観的 MOS スケールに改善が認められたが、有意な改善は睡眠充足度 (sleep adequacy) のみであった ($p = 0.0316$)。IRLS スコアに有意な改善はみられなかった。いずれの群にも重篤な有害事象は認められなかった。

Trenkwalder ら¹³：ヨーロッパ 10 カ国の RLS (IRLSSG 基準) 患者 284 例 (年齢 18 ~ 79 歳) を、ロピニロール投与 (146 例) もしくはプラセボ投与 (138 例) に無作為に (1:1 で) 割り付けた 12 週間のプロスペクティブ・二重盲検・プラセボ対照試験。いずれの患者も IRLS スコア ≥ 15 であり、前月に夜間の RLS 症状を 15 日以上経験したか、治療前に同様の頻度の症状があると申告していた。RLS あるいは睡眠に影響する薬剤、傾眠状態を引き起こす薬剤を使用していた患者については、登録前に連続 7 夜もしくは当該薬剤の半減期の 5 倍に相当する日数のウォッシュアウト期間を設定した。有効性の主要評価項目は、ベースライン時と第 12 週とを比較した総合 IRLS スコアの平均変化である。副次的評価項目は CGI, MOS 睡眠スケール, RLS-QOL, ならびに work productivity and activity impairment (WPAI) 質問票で評価した改善度である。第 12 週における IRLS スコアの改善は、ロピニロール群 [平均 (SD) 用量: 1.90 (1.13) mg/日] の方がプラセボ群よりも大きかった [平均 (SE): -11.04 (0.719) ポイント対 -8.03 (0.738) ポイント, 補正後の差 = -3.01 (95% CI $-5.03 \sim -0.99$), $p = 0.0036$]。第 12 週に担当医による全般的印象 - 改善度 (clinical global impressions-improvement; CGI-I) の改善を示した患者は、ロピニロール群の方がプラセボ群よりも多かった [53.4% 対 40.9%, 補正後オッズ比 = 1.7 (1.02 ~ 2.69), $p = 0.0416$]。ロピニロールは睡眠充足度 ($p = 0.0015$)、睡眠量 ($p = 0.0331$)、日中の傾眠 ($p = 0.0064$)、および RLS-QOL で測定した QOL ($p = 0.0314$) も改善した。WPAI および SF-36 総合スコアに有意な改善は認められなかった。ロピニロール群の 16 例とプラセボ群の 6 例が有害事象により試験から脱落した。最も頻度の高い有害事象は悪心と頭痛であった。

Walters ら¹⁴：この 12 週間の多国籍 (オーストラリア, ヨーロッパ, 北米)・二重盲検・無作為・並行群間・プラセボ対照試験は、IRLS ≥ 15 で、前月に夜間の RLS 症状を 15 日経験した特発性 RLS (IRLSSG 基準) 患者 266 例 (年齢 18 ~ 79 歳) により完了した。日中も RLS 症状に対す

る治療を必要とする患者は試験から除外した。以前の試験と同様に、RLS または睡眠に影響する薬剤を使用していた患者については、登録前に連続7夜もしくは当該薬剤の半減期の5倍に相当する日数のウォッシュアウト期間を設定した。有効性評価項目は前述の試験¹³と同じである。患者は、ロピニロール0.25～4.0 mg/日（就寝1～3時間前に投与）（131例）もしくはプラセボ（136例）に無作為に（1：1で）割り付けられた。第12週におけるIRLSスコアの改善は、ロピニロールの方がプラセボに比べて有意に大きかった〔-11.2 (SE 0.76) 対 -8.7 (0.75), 補正後の投与群間の差：-2.5 (95% CI -4.6, -0.4), $p = 0.0197$ 〕。副次的評価項目もすべて改善した〔CGI-I：59.5%対39.6% ($p < 0.001$)、睡眠障害、睡眠充足度、睡眠量 ($p = 0.0001$)、眠気 ($p = 0.0043$)〕。ロピニロール群の9例とプラセボ群の11例が有害事象により試験から脱落した。

Bliwiseら¹⁵：この6週間試験は、4週間のオープンラベル相と2週間の有効性に関する二重盲検・無作為・プラセボ対照相から構成されている。原発性RLS (IRLSSG基準)を有し、ベースライン時の前夜に薬剤を使用していなかった患者22例（女性13例、平均年齢50.8歳、症状の平均持続期間26.1年）を、まず2週間のオープンラベル用量漸増期間に組み入れた。この第1期間の後、有効性を検討する2週間のオープンラベル期間が設定された。次に、患者をロピニロール（9例、0.25～1.5 mgを就寝時に投与、最高1日用量6 mg）もしくはプラセボ（13例）投与に無作為に割り付け、さらに2週間投与した。主要評価項目は、夜間PSGで記録した睡眠時周期性四肢運動の評価と、IRLSで評価したRLS症状である。副次的評価項目は睡眠マクロ構造（総睡眠時間、睡眠効率）である。ロピニロール（平均用量1.4 mg）は、睡眠時周期性四肢運動とIRLSで評価したRLS症状を有意に減少させた。睡眠マクロ構造に変化はなかった。NREM (non-rapid eye movement) / 睡眠時周期性四肢運動指数（件/時間）は、プラセボ群ではベースライン時19.2 (4.6～33.9)、第6週76.4 (37.3～115.5)であったのに対し、ロピニロール群ではベースライン時19.7 (0～45.6)、第6週19.8 (0～44.4)であった。有害事象により試験から脱落した患者はいなかった。副作用は悪心、頭痛、日中の傾眠であった。

Boganら¹⁶：オーギュメンテーションのない原発性RLS (IRLSSG基準)患者331例をロピニロール（164例、

0.25～4.0 mg/日）もしくはプラセボ（167例）投与に無作為に割り付けた12週間の多施設共同・二重盲検・プラセボ対照・可変用量試験。主要評価項目はIRLS総合スコアの変化、副次的評価項目はCGIおよびMOSスケールのスコアである。ロピニロールはプラセボに比べてIRLSスコアを有意に改善した（補正後の平均投与群間差：-3.7, 95% CI：-5.4～-2.0, $p < 0.001$ ）。第12週にLOCF法で評価したところ、IRLSスコアの平均改善度はロピニロールの方がプラセボに比べて有意に良好であった〔-13.5 (1.2) 対 -9.8 (1.2)〕。睡眠障害、睡眠に関する問題、睡眠充足度の主観的評価 ($p < 0.001$)は、睡眠量 ($p = 0.005$)とともに、ロピニロール群の方が有意に大きく改善していた。日中の傾眠に変化はなかった ($p = 0.10$)。ロピニロール群7例とプラセボ群9例が有害事象により試験から脱落した。

Montplaisirら⁶⁹：IRLS > 15で、前月に夜間のRLS症状を少なくとも15日経験した特発性RLS (IRLSSG基準)患者を対象として、ロピニロールの長期有効性を検討した無作為・プラセボ対照・多施設共同試験。登録前に半減期の5倍の期間もしくは7夜のウォッシュアウト期間が設定された。単盲検の試験第1部では、患者（全202例、うち女性51例、年齢18～79歳）にロピニロールを24週間投与した。試験第2部では、患者（当初の202例のうち92例）をロピニロールもしくはプラセボの二重盲検投与に無作為に割り付け、さらに12週間投与した。第20週時点における用量の平均値は2.05 mg/日、中央値は2.00 mg/日で、それ以降の用量変更は許可しなかった。第24週には、患者の15.8%が最高用量（4.0 mg/日）を投与されていた。主要評価項目は、二重盲検投与期間中に症状が再発した患者の割合である。副次的評価項目は、再発までの時間、無効による試験中止、二重盲検投与期間中のCGI-IおよびIRLSスコアの改善、MOSスケールおよびQOLの変化である。第36週のLOCF法による検討では、再発患者はロピニロール群の方がプラセボ群よりも有意に少なかった（32.6%対57.8%, $p = 0.0156$ ）。CGI-I評価が「大きく改善/きわめて大きく改善」した患者は、ロピニロール群の方がプラセボ群よりも多かった（68.9%対46.7%, $p = 0.0298$ ）。プラセボ群に比べ、ロピニロール群ではIRLSスコアの改善が認められた（+4.1対8.2, $p = 0.0246$ ）。睡眠パラメータ（MOSスケールの睡眠障害： $p = 0.0003$ 、傾眠： $p = 0.0136$ ）とQOL評価もロピニロール群の方がプラセボ群より改善してい

た (17 対 5.2, $p = 0.004$)。単盲検相では 37 例, 二重盲検相では 1 例が有害事象により試験から脱落した。

結論: ロピニロールの対照試験には特発性 RLS 患者 1,000 例以上が参加している。前述の 7 件の試験のうち 6 件はプラセボ対照試験であり¹¹⁻¹⁶, もう 1 件はガバペンチン対照試験であった¹⁰。主要評価項目は IRLS, ならびに睡眠時周期性四肢運動指数や睡眠効率などの睡眠検査測定値であった。プラセボ対照試験ではいずれもロピニロールの優位性が認められた。また, 有害反応は PD 試験でロピニロールについて報告されたものとほぼ同じであり, 悪心, 傾眠, 浮動性めまいなどであった。ジスキネジアや睡眠発作は認められなかった。患者は通常 12 週間追跡調査されたが, 睡眠検査に関する追跡調査はわずか 4 週間の場合もあった。

ロピニロールは特別なモニタリングを必要とせず, RLS 症状の治療に「有効」であった。利用可能な既発表の臨床試験では, 有害反応の発生率が現在使用可能な他のドパミンアゴニストよりも低いまたは高いというエビデンスはなく, RLS 患者では過剰な傾眠を特に心配する必要はない。オーギュメンテーションやドパミン調節異常症候群に関する特別なモニタリングは行われていない。

臨床診療への提言: ロピニロールは臨床症状が中等症～重症の患者において, RLS の管理に臨床上有用であると結論づけるのに十分なエビデンスがある。睡眠および全般的 RLS 重症度はすべての試験で改善した。ロピニロールとガバペンチンとを比較した 1 件の試験において, 両者は RLS の治療について同等の有効性を示したが, 4 週間投与された患者は 9 例のみであった。

臨床試験で報告されたロピニロールの平均 1 日有効用量は, 夜間の単回用量として約 2 mg であった。初期の試験^{11,15}では 6 mg が使用されたが, 認可されている最高用量は 4 mg である。

重要な点として, 世界各国で規制 / 勧告が異なることに注意されたい。ヨーロッパ, 米国, オーストラリアにおいてロピニロールは RLS 治療用として正式に認可されているが, 各国は投与に関してそれぞれ独自の警告を掲げている。自動車の運転に関する方針は国ごとに異なる。単に患者への傾眠リスクの情報伝達を義務づけている国もあれば, ロピニロール服用患者は自動車を運転しないように指示している国もある。

臨床研究への提言: ドパミンアゴニストの臨床研究に対する一般的な提言 (後述) とは別に, ロピニロールに

ついては特別な提言がある。すなわちロピニロールについては, 午後に分割投与が可能な患者集団で試験を実施する必要がある。この投与法は臨床診療では普通に行われている。適切な試験がすでに実施中または完了している可能性があるものの, 本レビューの時点では, 作業部会の適格基準に合致する報告は入手できなかった。また, 実薬への反応とプラセボ反応との詳細な比較・解析は, ロピニロール療法の有益性が最も高い患者集団の理解と特定に役立つであろう。独立したいくつかのロピニロール試験で採用された約 2 mg までというきわめて一貫した用量は, 徐放性製剤に関する将来の試験の基準としても使用可能であろう。

非麦角系ドパミンアゴニスト: プラミペキソール

基本的な薬理作用: プラミペキソールは経口投与で活性が得られる非麦角系ドパミンアゴニストである。In vitro および in vivo 試験によると, 本剤は D₂ 受容体サブファミリーの完全アゴニストであり, D₃ 受容体サブタイプに対して選択的親和性をもつ。他の D₂ アゴニストと同様に, プラミペキソールはプロラクチン分泌を低下させ, 健常ボランティアでは悪心と低血圧が生じる。本剤では抗うつ作用の存在も推定されている。

プラミペキソールは経口投与後, 迅速かつ完全に吸収される。生物学的利用率は 90% を上回る。最高血漿濃度には 1～3 時間以内に到達する。プラミペキソールは血漿蛋白と有意に結合しない。プラミペキソールの血漿消失半減期 (T_{1/2}) は約 10 時間である。本剤はわずかしか代謝されず, 主な消失経路は尿中排泄である。投与したプラミペキソールの 90% が尿中に回収され, そのほとんどが未変化体である。血漿中または尿中の代謝物は同定されていないが, 腎以外の経路がプラミペキソールの消失にわずかながら寄与している可能性もある。年齢, 性別, 潜在的な薬物相互作用 (シメチジンなど) に関連した一部の薬物動態の変化は, この消失様式によって説明できる可能性がある。

臨床試験のレビュー: 5 件の無作為プラセボ対照試験 (Level I)¹⁷⁻²¹ が本レビューの対象として適格であった。

Montplaisir¹⁷: この 10 週間の二重盲検・プラセボ対照・クロスオーバー・無作為試験は, 周期性四肢運動指数 > 10 で, 1 年以上にわたり週 3 夜を超えて入眠または睡眠継続が妨げられ, RLS 症状がみられる原発性 RLS (IRLSSG 基準) 患者 10 例 (女性 5 例, 平均年齢 49.3 土

11.5 歳)により完了した。睡眠構造や運動症状に影響を与える薬剤はベースライン時の2週間前に中止され、各投与の間には2週間のウォッシュアウト期間が設定された。主要評価項目は睡眠時周期性四肢運動指数と覚醒時周期性四肢運動指数であり、日中および夜間の下肢不穩状態に関する家庭用質問票も使用された。プラミペキソール(0.75～1.5 mg/日)は睡眠時周期性四肢運動指数を正常値まで減少させた(Wilcoxon 検定, $p = 0.005$)。覚醒時周期性四肢運動指数も有意に減少した(Wilcoxon 検定, $p = 0.007$)。

Partinen ら¹⁸: IRLS ≥ 15 および睡眠時周期性四肢運動 ≥ 5 /時間で、最近3ヵ月間に睡眠を中断させる RLS 症状が毎週みられる原発性 RLS (IRLSSG 基準) 患者 109 例(女性 79 例, 年齢 27～76 歳)を対象とした、3週間の二重盲検・プラセボ対照・並行群間・用量設定試験。患者はプラミペキソール(固定用量, 0.125, 0.25, 0.50, 0.75 mg/日)投与もしくはプラセボ投与に無作為に割り付けられた。有効性の主要評価項目は周期性四肢運動指数、副次的評価項目は追加的な PSG 測定値と、IRLS, CGI, 患者による全般的印象(patient global impression; PGI), QOL の各スコアである。プラミペキソールはすべての用量で、周期性四肢運動指数($p < 0.0001$), IRLS スコア(0.125 mg: $p = 0.0274$, 他のすべての用量: $p < 0.0001$), CGI 評価(「大きく改善」または「きわめて大きく改善」: プラミペキソール群 61.9～86.4%, プラセボ群 42.9%, 0.25, 0.50, 0.75 mg 群で $p < 0.05$)を改善させた。患者1例が有害事象により試験から脱落した。

Winkelmann ら¹⁹: IRLS > 15 で、試験開始前3ヵ月間に週2～3日以上症状が認められた中等症～重症の特発性 RLS (IRLSSG 基準) 患者(全 344 例, 女性 62.2%, 平均年齢 51.4 歳)を対象に、プラミペキソールの有効性と安全性を評価した12週間の無作為・二重盲検・プラセボ対照試験。患者はプラミペキソール投与(固定用量, 0.25, 0.50, 0.75 mg/日)もしくはプラセボ投与に無作為に割り付けられた。有効性の主要評価項目は IRLS および CGI-I スコアである。有効性の副次的評価項目は RLS-QOL, PGI, VAS およびエップワース眠気尺度の各スコアである。IRLS および CGI-I スコアは、プラミペキソールがプラセボよりも優れていることを示した。すなわち、IRLS のベースライン時から第12週時までの補正後平均変化は、プラセボが -9.3 (1.0), プラミペキソールは 0.25 mg/日が -12.8 (1.0), 0.50 mg/日が -13.8 (1.0), 0.75

mg/日が -14.0 (1.0) (すべて $p < 0.01$)であった。また、CGI-I 評価が「大きく改善」または「きわめて大きく改善」したのは、プラセボでは 51.2%, プラミペキソールではそれぞれ 74.7%, 67.9%, 72.9% (すべて $p < 0.05$)であった。プラミペキソールはプラセボに比べ QOL も有意に改善した(RLS-QOL: 0.25 mg/日では $p = 0.0041$, 0.50 mg/日では $p = 0.0002$, 0.75 mg/日では $p = 0.0029$)。患者の 11%が有害事象により試験から脱落した。最もよくみられた有害事象は悪心と傾眠であった。

Trenkwalder ら²⁰: IRLS > 15 で、6ヵ月間の導入(run-in)期間にプラミペキソール(平均用量: 0.50 mg)に反応した特発性 RLS (IRLSSG 基準) 患者 150 例(女性 109 例, 平均年齢 59.6 歳)を対象とした、無作為・二重盲検・並行群間・プラセボ対照・多施設共同の離脱試験。試走期間の終了後、患者を3ヵ月間のプラセボ投与もしくはプラミペキソール(0.125～0.75 mg/日)継続投与のいずれかに無作為に割り付けた。主要評価項目は規定の CGI-I および IRLS スコアの悪化である。症状が悪化した患者はプラセボ群の方がプラミペキソール群よりも多かった(85.5%対 20.5%, $p < 0.0001$)。また、プラセボ投与患者はプラミペキソール投与患者よりも速やかに主要評価項目に到達した(5日対 42日)。

Oertel ら²¹: IRLS > 15 で、試験参加前3ヵ月間に症状が少なくとも2～3日/週認められた特発性 RLS (IRLSSG 基準) 患者 345 例 (ITT 解析対象例: 338 例) (女性 222 例, 18～80 歳)を対象とした、6週間の無作為・二重盲検・プラセボ対照・多施設共同試験。試験開始前14日間は RLS に対するすべての薬物療法を中止し、患者をプラセボ(115 例)もしくはプラミペキソール(230 例)投与のいずれかに無作為に割り付けた。プラミペキソールの開始用量は 0.125 mg/日、PGI 評価に基づき最高用量 0.75 mg/日まで、患者ごとに用量が最適化された。主要評価項目はベースライン時と比較した IRLS スコアの変化、ならびに第6週時に CGI-I 評価が「大きく改善」または「きわめて大きく改善」した患者の割合である。副次的評価項目は PGI および IRLS における治療反応率である。IRLS スコアはプラセボでは 24.9 から 19.2 まで 5.7 (± 0.9) 改善し、プラミペキソールでは 24.7 から 12.4 まで 12.3 (± 0.6) 改善した(プラミペキソール群とプラセボ群とを比較したベースライン時と最終評価時の差 > 6 , $p < 0.0001$)。第6週時の CGI-I 評価が「大きく改善」または「きわめて大きく改善」した患者の割合は、プラセボ群では

32.5%であったのに対し、プラミペキソール群では62.9%であった ($p < 0.0001$)。PGIにおける治療反応率の改善はプラセボ群では31.6%であったのに対し、プラミペキソール群では61.6%であった ($p < 0.0001$)。患者11例(プラセボ5例、プラミペキソール6例)が有害事象により試験から脱落した。

結論：プラミペキソールの対照試験には特発性 RLS 患者 1,000 例以上が参加している。前述の4件の無作為試験はすべてプラセボ対照試験であった。試験では主要評価基準として IRLS が使用され、睡眠検査試験では睡眠時周期性四肢運動と周期性四肢運動指数が使用されている。プラセボ対照試験ではいずれもプラミペキソールの優位性が認められた。また、有害反応は PD 試験でプラミペキソールについて報告されたものとはほぼ同じで、悪心、傾眠、浮動性めまいなどであった。臨床試験の範囲内では睡眠発作は観察されず、PD 患者の試験とは異なった。患者は4～12週間追跡調査されたが、睡眠検査に関する追跡調査はわずか2週程度の場合もあった。プラミペキソールは特別なモニタリングを必要とせず、RLS 症状の治療に「有効」であった。利用可能な既発表の臨床試験では、有害反応の発生率が現在使用可能な他のドパミンアゴニストよりも低いまたは高いというエビデンスはなく、RLS 患者では過剰な傾眠を特に心配する必要はない。オーギュメンテーションやドパミン調節異常症候群に関する特別なモニタリングは行われていない。

臨床診療への提言：プラミペキソールは、臨床症状が中等症～重症の患者において RLS の管理に臨床上有用であると結論づけるのに十分なエビデンスがある。睡眠および全般的 RLS 重症度は改善した。プラセボ以外の比較試験はない。臨床試験で報告されたプラミペキソールの平均1日有効用量は、夜間の単回用量として0.25～1 mg (= 0.18～0.70 mg) であった。承認されている最高用量は米国で0.50 mg/日、ヨーロッパでは0.75 mg/日である。

世界各国で規制/勧告は異なっている。ヨーロッパと米国においてプラミペキソールは RLS 治療用として正式に認可されているが、各国は投与に関してそれぞれ独自の警告を掲げている。自動車の運転に関する方針は国ごとに異なる。単に患者への傾眠リスクの情報伝達を義務づけている国もあれば、プラミペキソール服用患者は自動車を運転しないように指示している国もある。

臨床研究への提言：ドパミンアゴニストの臨床研究に対する一般的な提言(後述)とは別に、本レビューの適

格基準を満たさない一部の研究が有望な成績を報告していることを考えると、プラミペキソールを RLS 治療の即時投与薬あるいは間欠投与薬として検討する試験は実施する価値があると思われる(後述の今後の展望に関するパラグラフを参照)。効果の発現が迅速であることから、現在認可されているものに加え、他の用量漸増法、あるいは用量漸増期間の省略が許容される可能性もある。様々な用量漸増レジメンについて、今後の試験でプロスペクティブに評価する必要がある。あるレトロスペクティブ試験ではプラミペキソール療法による眠気リスクの上昇は示されなかったが⁷⁰、長期試験でドパミン調節異常症候群、眠気、突発性睡眠などの副作用を詳細かつプロスペクティブに解析する必要があるだろう。

非麦角系ドパミンアゴニスト：rotigotine

基本的な薬理作用：Rotigotine は、1日1回使用するマトリックス型の経皮的貼付剤として開発された D₂/D₂/D₁ ドパミンアゴニストである。活性化化合物は持続的に皮膚に送達される(平均公称用量：0.2 mg/cm²/24時間)。Rotigotine は、抱合を触媒する酵素およびいくつかの CYP アイソエンザイムによって広範に代謝される。貼付剤を除去すると、血漿濃度は5～7時間の半減期で低下する。Rotigotine とその代謝物は主に尿中に排泄され、便中への排泄は少ない。Rotigotine は1～16 mg/24時間の範囲において用量に比例した薬物動態を示す。Rotigotine による薬物相互作用の可能性は低い。年齢による用量調整、あるいは中等度の肝機能障害患者や様々な病期の腎機能障害患者における用量調整は推奨されていない。他の D₂ アゴニストと同様に、rotigotine はプロラクチン分泌を低下させ、健常ボランティアでは悪心と低血圧が生じる。

臨床試験のレビュー：1件の無作為対照試験(Level I)が本レビューの対象として適格であった²²。

Level I：Stiasny-Kolster ら²²：RLS-6 ≥ 3 の特発性 RLS (IRLSSG 基準) 患者 63 例 (ITT 解析対象例) (女性 64%，平均年齢 58 ± 9 歳) を対象とした、1週間の多施設共同・二重盲検・無作為・並行群間・プラセボ対照の proof-of-principle 試験。患者が神経弛緩薬、催眠薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗痙攣薬、精神刺激薬、L-ドパまたはオピオイドを使用している場合、少なくとも3日間もしくは半減期の5倍のうち長い方が登録前のウォッシュアウト期間として設定された。貼付剤を使用しない7+3日の導入(run-in)期間も設定された。有効性の主要評価

項目は総合 IRLS スコアである。RLS-6 スケール、CGI、睡眠日誌も使用した。IRLS スコアによる RLS の重症度は、プラセボ（8 ポイント）に比べ、貼付剤では用量に応じて 10.5 ポイント（1.125 mg/日、 $p = 0.41$ ）、12.3 ポイント（2.25 mg/日、 $p = 0.18$ ）、15.7 ポイント（4.5 mg/日、 $p < 0.01$ ）改善した。CGI により 4.5 mg 用量の優れた有効性が裏付けられた。プラセボ群の 1 例が有害事象により試験から脱落した。

結論：Rotigotine 貼付剤は特別なモニタリングを必要とせず、「おそらく有効」と考えられる。作業部会の適格基準により評価可能であったのは、RLS 患者 63 例を対象とした Level I のプラセボ比較試験 1 件のみであった。この試験では RLS の改善の評価に主観的基準を使用して rotigotine の優位性が示された。有害事象は PD 試験で rotigotine について報告されたものとほぼ同じで、貼付剤による局所反応と悪心であった。臨床試験では睡眠発作は認められなかった。利用可能な既発表の臨床試験では、貼付剤による局所反応を除き、有害反応の発生率が現在使用可能な他のドパミンアゴニストよりも低いまたは高いというエビデンスはなく、RLS 患者では過剰な傾眠を特に心配する必要はない。長期的に使用した場合、貼付剤への反応は増加すると考えられる。オーギュメンテーションやドパミン調節異常症候群に関する特別なモニタリングは行われていない。

臨床診療への提言：現在、Rotigotine 貼付剤は、PD に対する単独療法ならびに PD に対する L-ドパとの併用療法として、世界各国で PD 治療に使用されている。現時点で得られている RLS の臨床試験結果は限られてはいるものの有望である。いくつかの大規模試験が実施されており、抄録の形では入手できるが、論文全文は本 EBM 報告における適格基準の締切日に間に合わず、追加することはできなかった。

臨床研究への提言：ドパミンアゴニストの臨床研究に対する一般的な提言（後述）とは別に、貼付剤によって血漿ドパミンアゴニスト濃度が持続する結果、パルス投与よりもオーギュメンテーションの発生率が低い可能性があり、きわめて興味深いものと考えられる。比較試験を行うことで、ドパミン作動性 RLS 療法の作用様式に関する理解が一層深まるであろう。

非麦角系ドパミンアゴニスト：sumanirole

基本的な薬理作用：Sumanirole は非麦角系 D₂ ドパミン

アゴニストである。臨床薬理学的試験により、sumanirole が血清プロラクチン濃度を低下させるドパミンアゴニストのプロファイルをもち、症候性の起立性低血圧、悪心、嘔吐を引き起こすことが明らかになっている。RLS に関して検討されている sumanirole の用量範囲は、2 回放出型（dual-release）の 2 層錠に含まれる sumanirole として 0.5 ～ 4 mg であった。目標とする薬物動態プロファイルに適合するような時限放出型（delayed release）製剤が特に開発されている。この速放性 / 徐放性（50 : 50）複合製剤は、即時効果と持続効果の両者の目標を達成することが期待される。Sumanirole は PD ならびに RLS での使用を目的として開発された。

臨床試験のレビュー：1 件の無作為対照試験（Level I）が本レビューの対象として適格であった⁷¹。

Level I : Garcia-Borreguero ら⁷¹ : この 9 週間の無作為・二重盲検・プラセボ対照・並行群間・用量反応試験は、睡眠時周期性四肢運動指数 ≥ 11 、IRLS-10 ≥ 20 で、入眠または睡眠持続を妨げる RLS 症状が週 4 日以上、12 週間以下認められる（またはこのような既往歴がある）特発性 RLS（IRLSSG 基準）患者 270 例（女性 162 例、年齢 18 ～ 75 歳）により完了した。患者は、sumanirole の 0.50 mg、1.0 mg、2.0 mg、4.0 mg 投与、もしくはプラセボ投与に無作為に割り付けられた。睡眠あるいは睡眠中の運動症状に影響を与える可能性の高い薬剤は試験開始前に中止された。主要評価項目は IRLS-10 スコア、副次的評価項目は睡眠時周期性四肢運動指数および CGI スコアである。用量 4 mg による IRLS の平均変化は、数字上、他の用量やプラセボより大きかったものの、群間でみられた平均 IRLS や CGI スコアの変化は統計学的に有意ではなかった。睡眠時周期性四肢運動には用量相関的かつ有意な改善が認められた（2.0 および 4.0 mg : $p < 0.0001$ 、1 mg : $p = 0.0631$ 、0.50 mg : $p = 0.1748$ ）。論文の著者らは、この試験で用いた sumanirole の用量範囲が低すぎた可能性を指摘している。患者 5 例が有害事象により試験から脱落した。

結論：作業部会の基準によると、試験で使用された用量の sumanirole は RLS 治療に関して「無効」と考えられる。特別なモニタリングの必要はない。本剤はどの国でも市販されており、RLS 治療薬として承認されていない。したがって、臨床使用または臨床研究に対する提言は特に示さない。オーギュメンテーションやドパミン調節異常症候群に関する特別なモニタリングは行われていない。

非麦角系ドパミンアゴニスト：臨床研究に対する一般的な提言

RLS 患者への最適投与法に関連する因子を決定するため、ドパミンアゴニストの相互比較、およびドパミンアゴニストと L-ドパとを比較する長期比較試験が必要である。治療戦略に関する試験を行うことで、RLS 治療に最も有効な薬剤が明らかになるとともに、患者の治療変更時期に関するデータも得られるであろう。現在利用可能な試験では、夜間の 1 回投与量のみが検討されており、就寝時よりも前に服薬が必要な患者は試験から除外されている。したがって、様々な薬剤投与法の検討が必要となる。長期比較試験ではオーギュメンテーションの評価も可能であり、このクラスの薬剤で患者の睡眠、日中症状、QOL が改善するかどうかについてもデータが得られるであろう。ドパミンアゴニストの潜在的な副作用については更なる検討が必要である。例えば、PD 患者でみられる線維化や強迫行動は、ドパミン調節異常症候群と同様に、これまでの RLS 試験では検討されていない。また今後の試験では、様々な放出様式の製剤を用いて RLS 治療を検討すべきであり、これらは現在 PD で試験が実施され、近い将来、市販される可能性がある。

オピオイド

基本的な薬理作用：オピオイド薬はいずれも、主に中枢神経系全体に存在する内因性オピエート受容体を介して作用を発揮すると考えられている。3つの主要受容体クラス (μ , κ , δ) が存在し、重複はあるものの異なる分布を示す。オピオイド鎮痛薬は主に μ 受容体を介して作用すると考えられているが、一部は κ 受容体を介する。受容体はいずれも G 蛋白質共役受容体であり、サイクリック AMP 生成を抑制してカルシウム電流を低下させる。これによりシナプス放出が促進され、カリウム伝導が上昇し、細胞は過分極の状態になる。オピオイド鎮痛薬は主に皮質下に作用すると推定されているが、作用部位は脊髄後根神経節から視床まで広がっている。オピオイドの主な有害作用の 1 つである便秘は、消化管の μ 受容体によるものである。オピオイドの別の作用である呼吸抑制は、主に下部脳幹の呼吸中枢に対する直接作用が原因である⁶⁶。

オキシコドン

基本的な薬理作用：オキシコドンは化学的にはモルヒネと関連するが、コデインに近い。また本剤はヒドロコ

ドンの水酸化アナログである。他の関連化合物と同様に、作用は主に μ オピオイド受容体を介して発揮される⁶⁶。

臨床試験のレビュー：1 件の Level I 試験が本レビューの対象として適格であった³²。

Level I : Walters ら³² : 周期性四肢運動 > 5/ 時間の特発性 RLS (IRLSSG 基準) 患者 11 例 (女性 5 例, 年齢 36 ~ 74 歳) を対象とした, 無作為・二重盲検・プラセボ対照・クロスオーバー試験。試験期間は 4 週間である (各相 2 週間)。臨床的有効性は, RLS 症状に関する主観的スケール (妥当性は確認されていない), 睡眠中の PSG 測定値, 周期性四肢運動で評価された。オキシコドン (2.5 mg から最高 25 mg まで漸増, 平均用量 : 15.9 mg) は, 感覚的不快, 主観的な運動性不穏状態, 日中覚醒度の改善に関してプラセボよりも優れていた。PSG では覚醒回数の減少と睡眠効率の改善が認められた。さらにオキシコドンは周期性四肢運動を 65% 減少させた。睡眠時無呼吸が 4 例に認められたが, 試験期間中に悪化することはなかった。

結論：1 件の適切な対照試験³² に基づくと, オキシコドンは有意に日常的に症状がある RLS 患者の症状軽減に「おそらく有効」であり, 様々な国で疼痛症候群に対して使用されている。疼痛緩和のために, 通常, オキシコドンは他の非オピオイド鎮痛薬との併用で処方される。本剤は徐放性製剤としても利用可能である。速放性製剤の場合や, 徐放性製剤を不適切に使用した場合には乱用の問題が生じやすい。

臨床診療への提言：後述の臨床診療に対する一般的な提言を参照。

臨床研究への提言：後述の臨床研究に対する一般的な提言を参照。

Methadone

基本的な薬理作用：Methadone は独自の構造をもつ合成オピオイドであるが, 薬理的性質はモルヒネに類似する。その作用は主に μ 受容体を介して発揮される。本剤は非常に強力なオピオイドであり, ヨーロッパの数カ国では嗜癖に対する補充療法にのみ使用を許可している⁶⁶。

臨床試験のレビュー：Level III 試験 1 件が本レビューの対象となった³³。

Level III : Ondo ら³³ : 少なくとも 2 種類のドパミンアゴニストに反応しなかった, 重症の特発性または二次性 RLS (IRLSSG 基準) 患者に関する症例集積研究。臨床

的有効性は CGI で評価された。試験開始時の登録患者 27 例（女性 14 例，平均年齢 58.4 歳）のうち 17 例が 23 ± 12 ヶ月間にわたり methadone（15.5 ± 7.7 mg/日）を継続投与された。全例において CGI スコアは 3 以上であった（3:75%～99%の改善，4:睡眠関連の問題が残るのみ，5:症状あるいは睡眠関連の問題なし）。患者 5 例が有害事象により試験から脱落した。

結論：1 件の Level III 試験³³に基づき，methadone は不応性 RLS の治療に関して「検討を要する」と考えられる。Methadone 療法は，以前に複数の治療法が無効であった不応性 RLS 患者で検討されているにすぎず，投与対象はこういった患者に限定すべきである。作用が強く，呼吸抑制作用もあることから，特に呼吸障害のある患者では慎重に使用すべきである。

臨床診療への提言：後述の臨床診療に対する一般的な提言を参照。

臨床研究への提言：後述の臨床研究に対する一般的な提言を参照。

トラマドール

基本的な薬理作用：トラマドールはコデインの合成誘導体である。本剤は弱い μ 受容体アゴニストであるだけでなく，ノルエピネフリンとセロトニンの取り込み阻害作用をもつ。したがって，RLS に対する本剤の作用が，弱いオピオイド作用によるのか，取り込み阻害作用によるのかは明らかではない。しかし，トラマドールがオーギュメンテーション（他の非ドパミン作動性薬剤では知られていない有害作用）を誘発する可能性が報告されており，これには取り込み阻害作用が関連していると考えられる。

臨床試験のレビュー：RLS の治療におけるトラマドールの有効性を検討しているのは 1 件のオープン試験（Level III）³⁴のみである。

Level III：Lauerma ら³⁴：RLS（IRLSSG 基準）患者 12 例（女性 6 例，平均年齢 57 歳）を対象としたオープン試験。患者はトラマドール 50～150 mg/日（> 100 mg の投与は 1 例のみ）を平均 22.8 ヶ月間（5～26 ヶ月）投与された。臨床的有效性は，患者の全般的満足度と，妥当性の確認されていない症状重症度スケール（範囲：1～100）で評価された。患者 10 例はトラマドールが他の薬剤よりも効果があると報告したが，残りの 1 例の改善はわずかで，もう 1 例は改善なしと報告した。症状重症度

スケールで測定した症状の重症度は，90（中央値）から 5（中央値）に改善した（ $p = 0.0039$, Mann-Whitney 検定）。副作用による試験脱落例はなかった。

結論：この唯一の試験³⁴に基づき，RLS 治療に関するトラマドールの有効性は「検討を要する」と考えられた。本剤でオーギュメンテーションが報告されていることから（第 2 部参照），本剤には長期合併症の問題があり，ドパミン作動薬と共通する使用上の制限もある可能性が示唆される。

臨床診療への提言：後述の臨床診療に対する一般的な提言を参照。

臨床研究への提言：後述の臨床研究に対する一般的な提言を参照。

オピオイド：一般的な結論

安全性について言えば，十分な鎮痛用量のオピオイドを使用すると，一連の軽度および重度の有害作用が生じる。浮動性めまい，悪心，嘔吐，尿閉，便秘はいずれも推奨用量で生じうる。呼吸抑制は，特に高用量での使用時あるいはより強力な薬剤との併用時に大きな問題となる。この問題に取り組んだ 1 件の長期症例集積研究⁷²において，オピオイド薬を投与された RLS 患者で呼吸抑制が報告されているが，この論文は有効性に関する本レビューの対象として適格ではなかった。すでに呼吸障害がある患者の場合，これは一層大きな問題となる。患者にオピオイドを投与する場合，特に嗜癮の傾向のある患者やその既往が明らかな患者では，嗜癮の可能性を念頭に置くべきである。

オピオイド：臨床診療に対する一般的な提言

オピオイドの RLS に対する適応はどの国においても認められていないが，米国とヨーロッパでは適応外使用されている。多くの患者がオピオイドの単独療法もしくはドパミン作動薬との併用療法を受けているが，併用療法に関する試験は入手できていない。RLS に対する長期有効性についてはほとんどわかっていない。オキシコドンのみが 1 件の対照試験に基づき「おそらく有効」と結論されているが，methadone とトラマドールは「検討を要する」と考えられる。しかし，オピオイドが RLS の治療に頻繁に使用されていることは注目に値する。嗜癮の傾向がある患者では，嗜癮を回避するための特別なモニタリングが必要であり，睡眠関連の呼吸障害が生じる可能性

についてもモニタリングすべきである。

オピオイド：臨床研究に対する一般的な提言

オピオイドに関する重大な問題点は対照試験がないことである。オキシコドンに関する対照試験が1件あるものの³²、RLS治療によく使用される薬剤の1つとして扱っているにすぎない。オピオイド研究においては、製薬企業がオピオイドの適応範囲拡大に消極的であることと、依存症という問題のためにオピオイドが規制薬物となっていることが、2つの大きな問題点である。今後、対照比較試験が実施されれば、非常に有益であると考えられる。

催眠鎮静薬：ベンゾジアゼピン

基本的な薬理作用：催眠鎮静薬は、一般にGABA_A受容体の α サブユニットへの結合を介して作用を発揮する。結合リガンド-受容体複合体は、受容体に結合しているGABAの作用を増強する。GABA受容体の神経系内分布はきわめて広範で、ほぼ普遍的である。また、4つのサブユニットの特定の組み合わせにより、非常に多様なサブタイプが存在する（7つの主要タイプときわめて多くのサブタイプに分類される）。受容体の特性は、ベンゾジアゼピン結合とそれに続くGABAの作用増強度に影響を与える。GABAが結合したGABA受容体の一般的な作用は、過分極および阻害作用をもつ塩素イオンチャネルの開放である。一般的にベンゾジアゼピンが作用を発揮すると、覚醒度が低下して鎮静状態となり、侵害刺激あるいは不安誘発刺激の作用が鈍化する。多数のベンゾジアゼピンが市販されているが、今回の適格基準を満たした試験で検討されていたのはクロナゼパムだけであった⁶⁶。

クロナゼパム

2件のLevel I試験^{35,36}が本レビューの対象として適格であった。

Level I: Boghenら³⁵: RLS（臨床的に診断されているが、特異性か二次性かは記載されていない）患者を対象とした、小規模（全6例、うち女性3例、年齢31～61歳）・無作為・二重盲検・プラセボ対照・クロスオーバー・プロスペクティブ試験。試験期間は8週間であった（各相4週間）。臨床的有効性の評価にはPGIとCGIが使用された。クロナゼパム（0.50 mg、就寝30分前）は、PGIとCGIのいずれに関してもプラセボより有益とは言えな

かった。クロナゼパム投与患者で眠気が報告された。CGIとPGIのいずれに関しても、プラセボと比較した有益性は認められなかった。

Montagnaら³⁶: この3週間の無作為・二重盲検・クロスオーバー・プラセボ対照試験では、患者6例（女性3例、平均年齢54.3歳）を対象としてクロナゼパムと振動療法（vibration）のRLS症状改善に関する有効性が検討された。臨床的有効性は、睡眠、感覚的不快、夜間の脚の痙攣様運動（leg jerking）に関する主観的評価で判定された。クロナゼパム（1 mg、就寝30分前）では、振動療法（振動機を使用、120 Hz、15分間）に比べ感覚的不快と睡眠に関する主観的評価が改善した。脚の痙攣様運動は改善されなかった。振動療法は評価項目に有意な影響を与えなかった。

結論：レビューした2件の試験では、臨床的有益性を示す一貫したエビデンスは提供されておらず、クロナゼパムの有効性は「検討を要する」と考えざるをえない。Boghenら³⁵の研究ではRLS治療に対するクロナゼパムの有益性は1つも示すことができなかった。したがって、治療有益性を示す主観的または客観的（周期性四肢運動）評価が得られたという明らかなエビデンスはない。本剤は最も早期に試験が実施された薬剤で、過去20年間にわたりRLS患者によく使用されてきたにもかかわらず、今日に至るまで研究対象とされていない。

臨床診療への提言：クロナゼパムの半減期は非常に長いいため、日中の傾眠が生じる可能性があるが、すでに実施された2件の試験はこの問題に言及しておらず、モニタリングも行われていない。特に高齢者では意識の鈍化をきたすおそれがあり、平衡感覚が低下する可能性もある。またベンゾジアゼピンは依存症を引き起こす場合があり、薬剤の投与中止が困難になることもある。臨床経験から、多くの患者がクロナゼパムで安全に管理できることが示唆されているが、過鎮静や病的依存症の発現について患者をモニタリングする必要がある。

臨床研究への提言：妥当性の確認された手段および改良された診断基準を用いて実施された近年の試験は少ないため、単独療法もしくは特に併用療法（他のRLS治療薬との併用）として、RLS患者に対する有益性やその特徴を検討する新規試験があれば有用と考えられる。

催眠鎮静薬：ベンゾジアゼピン受容体アゴニスト

基本的な薬理作用：ベンゾジアゼピン受容体アゴニスト

トは一般にベンゾジアゼピンに類似した作用をもち、GABA_A 受容体の α サブユニットに作用する。その違いは化学構造にあり、薬剤クラス共通のベンゾジアゼピン基本骨格とは異なる構造をもつ。ただし、 α サブユニットには非常に多くの特異的サブタイプが存在し、薬剤が異なれば各種サブユニットに対する特異性も異なると考えられる。これらの薬剤は最近になって長期試験で検討されるようになった。ベンゾジアゼピンと同様に、理論上、これらの薬剤は不眠の軽減、速やかな入眠の促進、睡眠時周期性四肢運動による睡眠障害の軽減を通じて RLS に有益な効果を発揮すると考えられる。RLS 患者で検討されている唯一の薬剤であるゾルピデムは速放性製剤である⁶⁶。

ゾルピデム

基本的な薬理作用：本剤はイミダゾピリジンの1つである。ゾルピデムの IR 製剤の半減期は約2時間である。長期試験はまだ実施されていないものの、ベンゾジアゼピンとは対照的に、睡眠構造にはほとんど影響せず、投与を中止してもベンゾジアゼピンのような大きなリバウンドは生じない。ゾルピデムの半減期は短いため、特にドーパミンアゴニストで生じうる居眠りや不眠などの問題への対応策として使用可能である⁶⁶。

臨床試験のレビュー：オープンラベルの症例集積研究1件（Level III）がレビューの対象となった³⁷。

Level III：Bezerra ら³⁷：特発性 RLS（IRLSSG 基準）患者（全8例、うち女性5例、平均年齢50.9歳）を対象に、固定用量のゾルピデム（10 mg）の有効性を検討するオープンラベルの症例集積研究。試験期間および追跡調査期間は12～30ヵ月で、有効性は患者の症状に関する申告で評価した。RLS 症状はすべての患者において5日以内（平均4日）に完全寛解した。

結論：この1件のLevel III試験³⁷はゾルピデムの有益性を支持しているものの、対照を設定しておらず、様々な試験デザイン上の欠陥があるため、ゾルピデムは RLS に関して「検討を要する」と考えられる。最近では、睡眠への効果を検討する、より広範な試験が徐放性製剤で実施されているが、RLS で徐放性製剤を検討した既発表の研究はない。

臨床診療への提言：このLevel III試験におけるゾルピデムの忍容性は良好であり、有害事象の報告例はなかった。しかし、夜間摂食症候群や複雑夢遊症（complex

sleepwalking）などの睡眠時随伴症が最近報告されており、患者への異常睡眠状態の誘発が懸念されている^{73,74}。

臨床研究への提言：催眠鎮静薬の役割（おそらく RLS 患者の睡眠を改善するための補助薬剤として）は、適切に対照を設定し慎重に管理された試験ではまだ確認されていない。現時点では、RLS に対するこれらの薬剤の有益性を示すエビデンスはきわめて乏しい。このような試験では、日中の鎮静および睡眠を障害する睡眠時随伴症など、安全性の問題も検討する必要がある。

抗痙攣薬

ガバペンチン

基本的な薬理作用：ガバペンチンはアミノ酸、GABA のアナログであるが、その作用は GABA 作動性の活性に類似することも増強することもないと考えられている。本剤の全般的な作用様式についてはあまり報告がない。本剤は痙攣発作だけでなく、疼痛症候群に対する臨床的有用性も認められている。本剤が RLS に有効性を発揮する機序は明らかでないが、その鎮静作用と感覚制御作用が複合的に働くものと考えられる。ガバペンチンの半減期は5～7時間であり、未変化体として腎臓により排泄される⁶⁶。

臨床試験のレビュー：無作為二重盲検対照試験2件^{38,39}と無作為対照試験2件^{8,10}（Level I）がレビューの対象となった。

Level I：Thorp ら³⁸：透析を受けている二次性 RLS（IRLSSG 基準）患者16例（女性1例、平均年齢64歳）を対象とした、無作為・二重盲検・プラセボ対照・クロスオーバー試験。各試験相は6週間で、ガバペンチン相では週3回、透析処置終了後にガバペンチン300 mg が投与された。臨床的有効性については、RLS に特徴的な4つの症状が0～2の主観的スケールで評価されたが、この評価法の妥当性は確認されていなかった。ガバペンチンはプラセボよりも有意に優れており〔合計スコア（0～8）が低かった〕、試験完了例13例中11例がガバペンチンを唯一の有効な薬剤として評価した。

Garcia-Borreguero ら³⁹：特発性 RLS（IRLSSG 基準）患者22例と鉄欠乏に伴う二次性 RLS 患者2例を対象として、感覚症状と運動症状の改善におけるガバペンチンの有効性を検討した無作為・二重盲検試験。登録前に2週間のウォッシュアウト期間を設けた後、患者はガバペンチン投与もしくはプラセボ投与に無作為に割り付けら

れた（各試験相は6週間で、その間に1週間のウォッシュアウト期間が設定された）。臨床的有効性は、IRLS, CGI, PGI, PSQI, PSGにより評価した。ガバペンチン（平均用量：1,855 mg）はすべての評価項目に関してプラセボよりも優れており、IRLS（8.3ポイント）、CGI-change, PGI-change（VAS）、PSQI、周期性四肢運動指数の各評価項目では統計学的に有意に優れていた。また、ガバペンチンではStage Iの睡眠が減少し、徐波睡眠は増加した。ガバペンチンの効果が最も高かったのは有痛症状のある患者であった。記録された有害事象は軽度で、重篤な有害事象は発生しなかった。

Happeら¹⁰：前述のロピニロールのセクション参照。

Micozkadiogluら⁸：前述のL-ドパのセクション参照。

結論：これらのLevel Iの対照試験^{38,39}と比較試験^{8,10}では、ガバペンチンがRLSの治療に「有効」であることが示されている。ガバペンチンは他剤と比較・検討されており（特発性RLSの治療ではドパミンアゴニストと、透析を受けている腎不全のRLS患者ではL-ドパと比較されている）、相対的に独自の特徴が示されている。

腎機能正常患者に対する有効用量は、痙攣発作または疼痛コントロールに通常用いられる用量の範囲内であった³⁹。しかし、ガバペンチンの排泄に関与するのは腎臓のみであるため、透析患者では大幅に低い用量が使用されていた。

臨床診療への提言：ガバペンチンはいくつかの国においてRLS患者に適応外使用されている。ガバペンチンと他剤との併用投与も行われているが、試験による検討はなされていない。ガバペンチンの安全性について重大な懸念材料はない。重症度の低い有害作用は比較的好くみられ、高齢患者では浮動性めまい、傾眠、末梢浮腫をきたす可能性がある。副作用には用量依存性が認められる。ドパミン作動薬とは異なり、ガバペンチンは試験では分割投与されている。

臨床研究への提言：RLSにおけるガバペンチンの有用性に関するエビデンスは確立しているものの、大規模多施設共同試験はまだ実施されていないため、有益性と安全性に関する懸念の範囲が十分に評価されているとは言えない。ドパミン作動薬を投与されているRLS患者ではガバペンチンが有用な補助薬となる可能性が臨床的に示唆されており、この併用投与方法についてはさらに検討する必要がある。また、感覚的不快を疼痛として訴える患者ではガバペンチンが優先的に効果を発揮することや、

重症度の高いRLS患者ではガバペンチンに反応しない可能性のあることが一部の報告で示唆されている。しかし、これらの制限に関するエビデンスは確定的なものではない。また、他の一部の抗痙攣薬と同様に、主に就寝直前または就寝中に症状が発生するRLS患者に対し、本剤の鎮静作用が特に有用性を発揮するかどうかという別の検討課題もある。

カルバマゼピン

基本的な薬理作用：カルバマゼピンと三環系抗うつ薬には化学的な関連が認められる。その主な作用様式は、ナトリウム電流の阻害による反復的なニューロン放電の抑制である。本剤の薬理作用は複雑であり、半減期は長いですが、反復投与により短縮される。カルバマゼピンも肝臓のP450系で代謝されるため、他の多くの薬剤と相互作用する⁶⁶。

臨床試験のレビュー：カルバマゼピンの有効性を検討した2件の無作為対照試験（Level I）が本レビューの対象として適格であった^{40,41}。

Level I：Lundvallら⁴⁰：RLS（特発性か二次性かは示されていない）患者6例（女性2例、平均年齢53歳）を対象として、カルバマゼピン（200 mg、1日2回または1日3回）の有効性を検討した無作為・二重盲検・プラセボ対照・クロスオーバー試験。臨床的有効性は、特別に作成した日誌形式の主観的スケールで評価された。統計解析の記載はないものの、著者らはカルバマゼピンがプラセボよりも優れていると報告した。

Telstadら⁴¹：この5週間の無作為・二重盲検・並行群間試験は、臨床的にRLS（安静時、脚に不快な感覚があり、夜間に最も悪化する）と診断された患者174例（女性122例、年齢17～86歳）により完了した。評価項目はVASスコアと週あたりの発作回数である。プラセボとの比較において、カルバマゼピン（平均用量：239 mg）は発作回数を有意に減少させた。

結論：Level I試験は2件あるが、1件⁴⁰は統計解析の記載がなく、決定的な結果を示していないことから、作業部会はカルバマゼピンの評価を「おそらく有効」ととどめる。これらの試験は何年も前に実施されたものであり、当時、妥当性の確認された評価手段はなく、RLS診断基準の策定も完全ではなかった。ただし、Telstadらの試験で初めて指摘されたプラセボ効果は、比較的最近の大規模試験でも比較的一貫した特徴として認められてい

る。

臨床診療への提言：カルバマゼピンの安全性に関しては、抗痙攣薬に典型的な副作用が認められている。カルバマゼピン療法では、中毒性表皮壊死融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群、汎血球減少症、肝不全が稀に生じるため、かなり慎重なモニタリングが必要である。ただし、カルバマゼピンは非常に広範に臨床使用されており、このような使用経験が比較的稀な重篤有害事象の検出を促進した可能性がある。

臨床研究への提言：カルバマゼピンはRLSの治療に日常的に使用されているわけではない。RLSに対する本剤の明らかな有効性を確立するには、RLS治療での妥当性が確認された評価項目（すなわち、IRLSまたはPSG）が必要であるが、本剤の有害な転帰プロファイルを考慮すると、カルバマゼピンに関する試験を実施することは有用とは言えない。

バルプロ酸

基本的な薬理作用：バルプロ酸は単純な分岐鎖カルボン酸である。速やかに吸収され、半減期は約9～16時間であり、肝臓で代謝される。反復性のニューロン発火を抑制する働きをもち、様々なモデル系で放電の伝搬を低下させる。

臨床試験のレビュー：RLSにおけるバルプロ酸の有効性を検討しているのは、1件の無作為対照試験⁷である。

Level I : Eisensehrら⁷: 前述のL-ドパのセクション参照。

結論：作業部会は1件のLevel I比較試験⁷に基づき、バルプロ酸は特別なモニタリングを行えばRLS治療に「おそらく有効」と結論づける。指摘すべき点として、この試験ではバルプロ酸の持続放出性（徐放性）製剤が使用された。本製剤の半減期は長く、夜間と日中の両症状に対応できた可能性がある。

臨床診療への提言：バルプロ酸の安全性に関しては、抗痙攣薬に一般的な有害作用に加え、振戦が認められる。肝毒性、血小板減少症、凝固時間の延長が稀に報告されているため、定期的な血液モニタリングが推奨される。

臨床研究への提言：バルプロ酸の有効性を確立するには、さらなる研究が必要である。睡眠および周期性四肢運動に対する影響を特に検討する必要がある。しかし、本剤の有害な転帰プロファイルを考慮すると、カルバマゼピンの場合と同様、RLS治療に関してバルプロ酸をさらに研究するのは有用とは言えないと考えられる。

トピラマート

基本的な薬理作用：トピラマートはスルファミン酸で置換された単糖類の誘導体である。電位依存性ナトリウムチャネルを抑制するとともに、シナプス後のGABA受容体電流を増強し、AMPA/カニン酸型グルタミン酸受容体の活性化を抑制する。本剤は炭酸脱水酵素阻害剤でもある。吸収は良好であり、主に未変化体として尿中に排泄される。半減期は約24時間である。

臨床試験のレビュー：1件のプロスペクティブ試験⁴²（Level III）がレビューの対象となった。

Level III : Perez Bravo⁴² : 計19例の患者〔女性4例、平均年齢62歳、特発性RLS（ICSD基準）12例、詳細不明の二次性RLS7例〕を対象とした90日間のプロスペクティブ症例集積研究。トピラマート（42.1 mg/日±18.7 mg、可変用量）投与前に、1週間のウォッシュアウト期間が設定された。臨床的有效性はCGIおよびPGI、ならびに症状および睡眠時間の申告により評価された。CGIで評価した症状重症度は79%から37%に低下した。PGI値も73%から37%に低下した。患者17例中11例で感覚症状が改善し、運動症状も17例中11例で消失した。睡眠も改善したが、統計学的に有意ではなかった。患者2例が眠気を理由に試験から脱落し、別の1例の患者は異常感覚のために脱落した。

結論：トピラマートの有効性は「検討を要する」と考えられる。試験で検討された患者の大部分が男性であり、症状も主として足に限られていたことから、本患者サンプルにおける非定型的臨床特性の数を確認する必要がある。

臨床診療への提言：トピラマートは抗痙攣薬に典型的な副作用をもつ。本剤に特有の懸念材料はその炭酸脱水酵素阻害作用によるものであるが、有意なアシドーシスが生じるとの報告もあるため、予防的なモニタリングが必要である。

臨床研究への提言：トピラマートの有効性を確認するには、より大規模な多施設共同対照試験が必要である。

抗痙攣薬：臨床研究に対する一般的な提言

このグループに属する薬剤はドパミン作動薬の代替治療薬である。しかし、代替薬としての地位が明確に確立されるためには、なお多くの研究が必要である。未解決の問題として、抗痙攣薬は一般に疼痛（おそらく併存する末梢神経障害による）のある患者にのみ有効であり、

優れたドパミン作動薬ほど有効ではない。適切な条件範囲を満たす患者を登録し、適切なドパミン作動薬を用いた直接比較 (head-to-head) 試験により、この問題を解決していく必要がある。別の問題として抗痙攣薬と鎮静との関連がある。一方で、ドパミン作動薬にはない睡眠改善効果が得られることが、これらの薬剤の利点となる可能性がある。他方では、一部の薬剤の半減期はきわめて長く、日中の鎮静がより深刻な問題となる可能性がある。おそらく、新薬あるいは新製剤により、これらの問題が検討されるものと考えられる。

NMDA アンタゴニスト

アマンタジン

基本的な薬理作用：アマンタジンは当初、A型インフルエンザウイルスの複製阻害剤として抗ウイルス特性が注目された。しかし、アマンタジンはドパミン放出の促進剤および再取り込み阻害剤として、さらにはNMDA受容体の競合的阻害剤として、中枢神経系にも活性を示す。アマンタジンは経口投与後、良好に吸収され、半減期は12～18時間であり、未変化体として尿中に排泄される。このような吸収経路により、腎障害患者では残存時間が著しく延長する。

臨床試験のレビュー：1件のプロスペクティブ試験⁴³ (Level III) がレビューの対象となった。

Level III : Evidenteら⁴³: 特発性および二次性RLS (RLSの診断基準は明記されていない) 患者21例 (女性18例, 平均年齢70歳) を対象に、症状に応じた100～300 mg/日の可変用量による経口アマンタジンの有効性を検討したプロスペクティブ・オープンラベル症例集積研究。登録前にウォッシュアウト期間はなく、患者は他の薬剤 (L-ドパ10例, ペルゴリド1例, ベンゾジアゼピン4例, オピオイド2例, ガバペンチン1例, 非オピオイド鎮痛薬1例, 複数の薬剤タイプ4例) を継続投与できた。臨床的有効性は薬物療法に対する陽性反応 (> 25%の改善) で評価したが³, 他に10ポイントの治療反応評価 (≥ 25%の改善) と10ポイントのRLS評価スケール⁴⁶も使用した。患者21例中11例 (52%) でアマンタジンの主観的な有益性が認められ、治療反応群における平均奏効率は69%であった。総合RLSスコアは平均9.8から6.6に減少した ($p = 0.001$, Wilcoxon符号付き順位検定)。効果の持続期間は0～13ヵ月 (平均 3.6 ± 4.5 ヵ月) であった。患者2例が有害事象により試験から脱落し、下肢浮腫、

疲労、傾眠状態、体重減少などが認められた。

結論：1件のLevel III試験に基づくと、RLSにおけるアマンタジンの使用を支持するエビデンスは不十分と考えられる。既発表のエビデンスに基づき、事実上「検討を要する」と考えられる。

臨床診療への提言：アマンタジン投与患者の最大1/3に中枢神経系の有害作用が生じる可能性がある。高齢者では作用持続時間が延長するため、使用には注意が必要であり、腎不全患者では使用を制限する必要がある。

臨床研究への提言：アマンタジンの有効性ならびに高齢者における安全性は、適切にデザインされた対照試験で確立する必要がある。また今後の試験では、アマンタジンがドパミン作動性作用を示す可能性についても検討すべきである。

クロニジン

基本的な薬理作用：クロニジンは α アドレナリン作動性受容体を刺激する。本剤の降圧作用は、脳幹の α_2 受容体に対する作用によるものと考えられる。経口投与後の吸収は良好であり、その1/2は腎臓から排泄される。消失半減期は約12時間であるが、変動がきわめて大きい。RLSに有益性を発揮する機序は不明である。

臨床試験のレビュー：Level I : Wagnerら⁴⁴ : 特発性RLSと臨床的に診断された患者10例 (女性3例, 平均年齢44.5歳) を対象とした、4週間の無作為・二重盲検・クロスオーバー試験。主要評価項目は感覚症状および運動症状に関する主観的スケール (0～4), ならびに睡眠潜時, 睡眠効率および睡眠時周期性四肢運動に関するPSG測定値である。クロニジン (平均: 0.05 mg/日) による脚感覚 ($p = 0.02$) と運動性不穏状態 ($p = 0.001$) の改善が報告された。クロニジンはプラセボに比べ入眠を改善した [12分対30分, ベースライン時は47分 ($p = 0.006$)]。クロニジンの有益性が認められたのは覚醒時間と入眠のみであった。クロニジン群では、口内乾燥 (8例), 頭部ふらふら感 (6例), 思考減退 (6例), 傾眠 (5例), 便秘 (4例) など, 多くの軽症副作用が報告されたが, 有害事象による試験脱落例は報告されなかった。

結論：1件の小規模なLevel I試験では就寝時RLS症状に対する選択的有益性が示された。これに基づき、クロニジンは、主に就寝時の症状に悩まされている患者のRLSに対し「おそらく有効」と考えられる。

臨床診療への提言：クロニジンの主な副作用は口内乾燥と鎮静であり、一部の患者では精神状態の変化と頭痛がみられる。

臨床研究への提言：RLS、または就寝時に発現するRLS（RLSの下位区分）に対するクロニジンの有益性は、さらに適切にデザインされた大規模対照試験によって確立する必要がある。その副作用プロファイルに関し、クロニジンを将来のRLS試験対象として考慮すべきかどうかについては議論の余地がある。

ミネラルとビタミン

鉄剤：経口鉄剤

基本的な薬理作用：鉄は、ヘモグロビンやチロシン水酸化酵素など、多くのタンパク質および酵素の正常機能維持に必要な必須元素の1つである。おそらく未知の部位が複合的に作用することで、鉄は正常な発育と神経機能に不可欠な役割を果たしている。医療用の鉄は鉄塩として製剤化されている。鉄ではいくつかの異なる製剤が製造されているが、すべての試験で硫酸鉄が使用されていた。鉄欠乏の場合を除き、腸からの鉄吸収はわずか（<2%）である。一連の多くの研究により、中枢性の鉄欠乏がRLSのリスク因子であるという概念が支持されている。ドパミン系が適切なレベルで機能するには鉄が必要と考えられるが、このリスク因子が作用する正確な機序は現在のところ解明されていない。

臨床試験のレビュー：特発性および二次性RLS患者を対象とした1件の無作為対照試験⁴⁵（Level I）が本レビューの対象として適格であった。鉄欠乏は二次性RLSの主な原因の1つであるが、鉄は特発性RLSの病態生理にも関与している可能性がある。そのため、作業部会は特発性RLS（鉄欠乏に伴う二次性RLSではなく）患者で経口鉄剤の有効性を検討した症例集積研究（Level III）⁴⁶をレビュー対象とした。

Level I：Davisら⁴⁵：特発性および二次性RLS（4例を除く全例がIRLSSG基準に合致）患者28例（女性19例、平均年齢59.2歳）を硫酸鉄325mg（1日2回）またはプラセボの12週間投与に無作為に割り付け、RLSに対する経口硫酸鉄の有効性を検討した無作為・二重盲検・プラセボ対照試験。患者は既存の薬剤投与も継続した。臨床的有効性は、毎日の睡眠時間、RLS症状のある日数の割合、RLSの影響に関するVASの要約によって2週間にわたり評価した。いずれの評価項目でも、鉄群とプラセボ群と

の間に有意差は認められなかった。14週間の鉄投与を完了した患者8例では、RLSの影響が抑制された（ $p = 0.11$ ）。鉄群の患者3例は有害事象により試験から脱落した。

Level III：O’Keeffeら⁴⁶：この対照群のある症例集積研究では、臨床的に診断されたRLS患者18例（女性13例、年齢70～87歳）とこれに対応する対照被験者18例を対象に、固定用量（200mg、1日3回）の硫酸鉄を8～20週間経口投与した。臨床的有効性はPGI（最大スコア10）で評価された。ベースライン時において、RLS患者の血清フェリチン濃度は対照群よりも低かった（中央値33μg/L対59μg/L、 $p < 0.01$ ）。血清フェリチン濃度<45μg/Lの患者ではRLS症状が改善した。

結論：硫酸鉄の経口投与に関するこれらの2件の試験では、結論が若干異なっている。Davisらの試験⁴⁵は適切な対照を設定した試験であり、十分な体内貯蔵鉄をもつ患者では経口鉄剤投与が治療上の有益性を示す可能性は低いことが明らかになった。作業部会は、鉄が十分にある患者の場合、経口鉄剤はRLSに対する有効な治療法ではないと結論づける。これに対し、O’Keeffeらの試験⁴⁶には鉄欠乏患者が高い割合で含まれていた。この試験は、ある程度の鉄欠乏を伴うRLS患者の場合、経口鉄剤投与が有効な治療法である可能性を示している。ただし、この試験はLevel III試験である。作業部会は、鉄欠乏RLS患者の経口鉄療法に関し、現時点のエビデンスは「検討を要する」と結論づける。

臨床診療への提言：鉄の蓄積傾向がある患者、特にヘモクロマトーシス患者では、鉄過剰が生じる可能性がある。したがって、投与前および投与中も定期的に、鉄状態をモニタリングする必要がある。主な有害作用として胃腸不快感（特に便秘）があるが、悪心、胃酸逆流、腹痛、下痢なども生じている。

臨床研究への提言：特に鉄指標の低い患者における経口鉄剤投与の有効性と安全性は、適切にデザインされ、適切に対照が設定された試験でさらに確立する必要がある。フマル酸鉄やグルコン酸鉄など、硫酸鉄以外の様々な経口鉄製剤の検討も有用であろう。

鉄剤：静注用デキストラン鉄

基本的な薬理作用：鉄剤は静注用溶液または筋注用デポ製剤として調製できる。デキストラン鉄はオキシ水酸化第二鉄を高分子デキストランと結合させたコロイド状溶液である。体内注入後、このコロイド状溶液は細網

内皮系に取り込まれ、鉄はデキストランから切り離された後に放出される。これに続き、鉄はトランスフェリンにより利用部位に輸送される。

臨床試験のレビュー：1件の無作為対照試験⁴⁷と2件のLevel III試験が本レビューの対象として適格であった。Level I試験では二次性RLSのみが検討されていたため、特発性RLSに対する静注用鉄剤の有効性を検討した2件のLevel III試験^{48,49}もレビュー対象とした。

Level I：Sloandら⁴⁷：RLS症状に対する静注用デキストラン鉄の効果を検討する4週間の二重盲検・プラセボ対照試験。末期腎不全に伴う二次性RLS（IRLSSG基準）患者25例が、デキストラン鉄1,000 mg（試験的に30 mgを投与し、その1時間後に残りを3時間かけて投与；全11例、うち女性5例、平均年齢58歳、白人55%）投与、またはプラセボ投与（全14例、うち女性4例、平均年齢53歳、白人78%）のいずれかに無作為に割り付けられた。臨床的有効性は10ポイントスケールで評価した（症状の頻度：0～4、苦痛度：0～3、持続時間：0～3）。デキストラン鉄群では、ベースライン時に比べ第1週静注後（ $p = 0.03$ ）と第2週静注後（ $p = 0.01$ ）のRLS症状スコアに有意な改善が認められたが、プラセボ群では改善は認められなかった。第4週の時点で、デキストラン鉄群のRLS症状スコアの改善はなお続いていたものの、ベースライン時のスコアに戻りつつあった。患者1例が有害事象により試験から脱落した。

Level III：Nordlander⁴⁸：臨床的に特発性および二次性RLSと診断された患者21例（女性12例、年齢19～75歳）に静注用コロイド状鉄剤を1～数回投与（元素鉄として100～200 mgを1～4日ごとに投与）するオープンラベルの症例集積研究。主要評価項目はRLS症状の緩和である。試験期間は最長で12ヵ月であった。様々な回数による投与で、持続する完全な症状緩和が得られた患者は20例であった（17例は1～3回、3例は4回以上の注入を要した）。治療反応群の一部の鉄状態は正常であった。

Earleyら⁴⁹：特発性RLS（IRLSSG基準）の治療における静注用デキストラン鉄の安全性と有効性を検討するオープンラベルの症例集積研究。活動量測定検査による測定で周期性四肢運動/時間 > 20 であった患者10例（女性4例、年齢51～74歳）に静注用デキストラン鉄1,000 mgを単回投与した。有効性の主要評価項目は、活動量測定検査で測定した周期性四肢運動/時間、および重症度のPGIスケール（0～6）である。副次的評価項目は、

有症時間と睡眠時間に関する5日間の睡眠日誌で評価した総睡眠時間、ならびに核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging; MRI）で測定した中脳黒質の鉄濃度の変化である。患者10例中6例は注入後2週間の時点で奏効を報告し、他の治療を必要としなかった。第2週の時点では、全体として重症度のPGIの54（±41）%低下、周期性四肢運動/時間の28（±32）%減少、日誌における有症時間の57（±37）%減少、日誌で評価した総睡眠時間の18（±25）%増加が認められた。注入後第2週にMRIで測定した脳の鉄濃度は、黒質および前頭前皮質で上昇していた。患者1例では鉄30 mg注入後にアレルギー反応（息切れ）を生じる危険性が認められたため、この試験から除外された。

結論：1件のLevel I試験では、末期腎不全に伴う二次性RLSの治療に静注用デキストラン鉄が「おそらく有効」であることが示された。しかし、第4週時には有効性が弱まっていることから、忍容性が良好であれば反復投与する必要があると考えられる。腎不全のないRLS患者を対象とした静注用鉄剤の2つのLevel III試験では、肯定的な結果が示された。しかし対照試験がないことから、正常な腎機能のRLS患者に対する静注用鉄剤はなお「検討を要する」と判断され、特別なモニタリングも必要である。

臨床診療への提言：経口鉄剤では消化器症状という顕著な副作用を伴うが、静注用鉄剤では消化器症状は生じない。しかし、経口剤より顕著ではないにしても、有毒な鉄負荷の問題が同等に認められる。またデキストラン製剤では、投与患者の3%にアナフィラキシー様反応が生じるリスクがある。自己免疫疾患またはリウマチ様疾患がすでに存在している患者ではそのリスクが高い。経口鉄剤の場合と同様に、患者がヘモクロマトーシスを起こす可能性に十分留意しつつ、治療の一環として鉄過剰症および/または毒性の発現を長期的にモニタリングしなければならない。

臨床研究への提言：静注用鉄剤の有効性と安全性は、適切にデザインされた対照試験で確立する必要がある。特に効果の持続時間と、反復投与が鉄蓄積の有害作用をもたらすかどうかを検討課題である。他の静注用製剤（グルコン酸第二鉄ナトリウムやショ糖鉄）は高分子デキストランを含んでおらず、これまでアナフィラキシーとの関連は報告されていない。リスクを軽減できる可能性もあることから、これらの製剤についても検討が必要であ

ろう。全般的な課題として、RLS患者で鉄がどのように処理されているか（多くの患者において主な異常は鉄処理に関連している可能性がある）、また脳の鉄欠乏が症状発現にどのように関与するかについて、さらに理解する必要がある。

葉酸

基本的な薬理作用：葉酸は必須栄養素であり、代謝された後、DNA合成などの多くの合成過程に必要な不可欠な中間化合物を形成する。葉酸がRLS症状を緩和する機序は不明である。

臨床試験のレビュー：1件の症例集積研究（Level III）がレビューの対象となった⁵⁰。

Level III：Botezら⁵⁰：臨床基準（夜間に運動衝動を伴う両脚の不快感があり、運動により軽快する）を用いて診断した葉酸欠乏RLS患者16例（女性12例、年齢26～76歳）を対象とした症例集積研究。患者は6～12ヵ月にわたり葉酸3mg/週の筋注または30mg1日1回の経口投与を受けた。臨床の有効性は症状全般を評価して検討した。患者16例中15例が葉酸投与により寛解に達した。

結論：唯一のLevel III試験に基づき、葉酸はRLSに対して「検討を要する」と考えられる。

臨床診療への提言：一般に、葉酸の経口投与は正常治療域において注意すべき副作用を伴わない。本剤は特別なモニタリングをせずに投与可能である。

臨床研究への提言：RLS治療薬としての葉酸の有効性を確立するには、適切にデザインされた無作為対照試験が必要である。

マグネシウム

基本的な薬理作用：マグネシウムは、何千もの酵素反応（Na/K ATPase 酵素系の機能発現など）の共同因子として働く必須ミネラルである。血清マグネシウム濃度は腎臓と消化管によって維持されている。マグネシウム欠乏（体内貯蔵と血清濃度の両者の欠乏）により、精神状態の変化とニューロンの過興奮が生じうる。通常、マグネシウム欠乏に直面した場合（子癇など）、マグネシウム製剤が膜の安定化に使用される。RLSに対する作用様式は不明である。初期の試験ではRLS患者のマグネシウム欠乏が示唆されたが、Hornyakら⁵¹が検討した患者ではマグネシウム欠乏はみられなかった。

臨床試験のレビュー：1件の症例集積研究（Level III）⁵¹

が本レビューの対象として適格であった。

Level III：Hornyakら⁵¹：睡眠時周期性四肢運動に伴う不眠（4例）または軽症～中等症RLS〔6例、IRLSSG基準および覚醒を伴う周期性四肢運動指数<30〕の患者10例（女性4例、平均年齢57歳）に対し、酸化マグネシウム（12.4 mmol/夜間）を4～6週間（平均5.1週間）経口投与したオープン症例集積研究。臨床転帰は周期性四肢運動指数、覚醒を伴う周期性四肢運動指数、PSQI、睡眠に関する質問票（朝回答）、治療反応に関するPGI-changeで評価した。RLS患者6例中4例で覚醒を伴う周期性四肢運動指数が50%を超えて低下し、RLS患者6例中5例がPGI-changeの改善を報告した。10例のすべての被験者で周期性四肢運動指数と覚醒を伴う周期性四肢運動指数が低下し、睡眠効率は有意に上昇した。PSQIあるいは睡眠に関する質問票（朝回答）について有意な変化はみられなかった。

結論：唯一のLevel III試験に基づき、マグネシウムはRLSに対して「検討を要する」と考えられる。

臨床診療への提言：経口マグネシウム剤は治療量の服用では一般に無害である。腎不全患者の場合、マグネシウムが蓄積して神経筋ブロックをきたすおそれがある。機能が正常なRLS患者では、この治療法は特別なモニタリングをせずに実施可能である。

臨床研究への提言：RLSに対する治療としてのマグネシウムの有効性を確立するため、適切にデザインされた無作為対照試験が必要である。マグネシウムに関する妥当な試験1件が最近実施されたが、その結果は査読誌に発表されていないため、今回の報告では検討できなかった。

その他

運動療法：基本的な機序

運動は体重管理に役立つだけでなく、代謝を全般的に支え、筋肉および心肺機能を改善すると考えられている。一部の研究では運動不足とRLSとが関連づけられたが、運動療法がRLSを緩和する機序は不明である。素因をもつ者では急激な運動がRLS症状の促進因子となることが事例的に報告されている。

臨床試験のレビュー：1件の無作為対照試験⁵²が本レビューの対象として適格であった。

Level I：Aukermannら⁵²：特発性RLS（IRLSSG基準）患者に対する運動プログラムの有効性を検討するための

無作為・対照試験。対象患者の重症度は、薬物療法に関する大半の試験よりも低かった。被験者は運動群（全 11 例、うち女性 4 例）または対照群（全 17 例、うち女性 13 例）に無作為に割り付けられた。運動群では、有酸素トレーニングと下半身筋力トレーニングを週 3 日実施した。主要評価項目は IRLS と PGI である。第 12 週の時点において、運動群では対照群に比べ症状の有意な改善がみられた（IRLS に関して $p = 0.001$ 、順序スケールに関して $p < 0.001$ ）。PGI は 1.7（第 6 週）から 2.0（第 12 週）に低下したが、対照群では低下は認められなかった。対照群の 2 例はプラミペキソール、運動群の 2 例はガバペンチン投与を受けていた。対照群にプラセボ処置は行っていない。

結論：1 件の Level I 試験に基づき、上記の運動療法は RLS 症状の軽減に関して「検討を要する」と考えられる。

臨床診療への提言：運動療法は体力が減退している患者では困難であり、様々なけがを引き起こす可能性もある。したがって、運動プログラムを実行するすべての患者を対象に、けがや過度の運動による損傷のリスクが高くないことを確認するため、スクリーニングを行う必要がある。

臨床研究への提言：1 件の試験で有望な結果が示されていることから、Level I の質をもつ確認試験を追加実施することが重要であろう。運動は多くの要素からなり、1 日の様々な時間帯に行うことができる。したがって、運動のどの側面が RLS の緩和に寄与するのか、また 1 日のうちのどの時間帯が運動に最適かを明確にすることも重要であろう。

体外カウターパルセーション (external counterpulsation)

基本的な機序：体外カウターパルセーションは心拡張期の静脈還流を促進し、心充満を増大させ、心機能を補助する目的で行われる。この治療法が RLS を改善する機序は不明である。

臨床試験のレビュー：Level I: Rajaram ら⁵³: RLS (IRLSSG 基準) 患者 6 例 (いずれも女性、平均年齢 58.7 歳) を対象に、強化体外カウターパルセーションの有効性を検討した無作為・並行群間・二重盲検・プラセボ対照試験。患者は強化体外カウターパルセーション (最大圧までカフを膨張) またはプラセボのいずれかに無作為に割り付けられ、1 日 1 時間、週 5 日、7 週間の治療を受け、

6 ヶ月後の時点で追跡調査が行われた。臨床の有効性は IRLS スコア、PSG、臨床追跡調査、投与薬剤の減少で評価した。IRLS 総合スコアの減少に関し、2 群間に有意差は認められなかった (実治療: -10, プラセボ: -9)。治療群においてベースライン時と比較したところ、REM および徐波睡眠の量あるいは睡眠効率の変化は認められなかった。周期性四肢運動指数はプラセボ群に比べて治療群で低下していたが、覚醒を伴う睡眠時周期性四肢運動指数は治療群の方が高かった。6 ヶ月後の臨床追跡調査で症状の改善は認められず、投与薬剤の減少もみられなかった。

結論：1 件の Level I 試験に基づき、体外カウターパルセーションは RLS に「無効」である。

臨床診療への提言：体外カウターパルセーションに重大な安全性の問題は認められない。

臨床研究への提言：RLS 治療における体外カウターパルセーションの有効性を確立するには、適切にデザインされた無作為対照試験が必要であるが、初期の試験結果は否定的なものであり、有望とは言えない。しかし、非常に小規模な試験であり、有益性を除外するのに十分な検出力はない。

第 2 部：オーギュメンテーション

本セクションは非系統的な検索に基づき、1996 年における RLS オーギュメンテーションの最初の報告⁵⁸以降に発表された全レベルの臨床データ (Level I ~ III) を組み入れた。本セクションには、当該論文内にオーギュメンテーションの定義と評価法が記載され、当該試験におけるオーギュメンテーション発生率の臨床関連情報が示された、すべての報告が含まれている。因果関係の可能性の有無にかかわらず、すべての症例を示す。エビデンスレベルはいずれも低いため、評価しなかった。

RLS 患者のドパミン作動薬投与に伴う潜在的な重篤有害作用の 1 つとしての RLS オーギュメンテーションが認識されるようになったのは 1996 年⁵⁸以降であるが、残念ながら、系統的な評価はきわめて稀である。オーギュメンテーションの定義は 1996 年の最初の論文⁵⁸に基づいているが、最近新しい基準が発表され、オーギュメンテーションがより正確に定義されている⁵⁴。オーギュメンテーションの主な特徴として治療に対する逆説的な反応があり、用量が高いほど症状が強くなる。典型例では比較的

早期の症状発現がみられ、これに加え、症状の重症化、他の身体部位への症状の広がり、その他の評価尺度の悪化（治療開始前の臨床状態と比較）が認められる場合がある。現在のところ、オーギュメンテーション診断のゴールドスタンダードは臨床面接である。標準化面接の妥当性の確認が現在進められている。

当初、L-ドパ投与に伴うオーギュメンテーションは頻度が高く（73%が経験）、重症である（50%が薬剤変更を要する）と報告されたが⁵⁸、ドパミンアゴニストのプラミベキソールの場合、頻度および重症度とも低いと考えられる^{75,76}。残念なことに、適切に対照を設定した治療試験でオーギュメンテーションが評価されることは稀であった。その一因として、オーギュメンテーションは明らかに長期投与に伴って発現する傾向があり、1年未満の試験期間ではオーギュメンテーションの発現には本質的に時間が十分ではないことが挙げられる。近年策定された Augmentation Severity Rating Scale⁷⁷ とオーギュメンテーションの改訂臨床基準⁵⁴ は、将来の研究に役立つと考えられる。しかし、これらは非常に新しく、現在のところ既発表の試験では使用されていない。さらに深刻な点は、オーギュメンテーションの同定に高い信頼性を有し妥当性の確認された手段がないことで、これが依然として研究の妨げになっている。ある薬物療法に伴うオーギュメンテーションの相対リスクと重症度を評価するには、一貫性が高く妥当性が確認されている方法と、1年以上（できれば2～3年）の試験期間がぜひとも必要である。現状ではこの両者が欠けているため、RLS患者の医原性オーギュメンテーションの問題については、きわめて限られた評価しかできない。オーギュメンテーションの発現によって、すべてのRLS主要症状に寄与する病理学的所見の悪化が示唆されるため、これはとりわけ不幸な状況と思われる。このような変化は予想外の長期的結果を招くおそれがあり、ドパミン作動性治療に対し、現在までのところ最も深刻な制限を課していることは確かである。高用量の長時間作用型ドパミン作動薬を使用することで表面上は治療できるとしても、医師自身がRLSの病理学的所見を増やしているかもしれないと考え、やや不本意と言わざるをえない。

Table S4 に要約した関連文献には、様々な投与期間（>4週間）の症例集積に基づくオーギュメンテーションの最初の報告に続き、5件の小規模L-ドパ試験³⁻⁷を挙げた。しかし、これらの試験は、すべてのオーギュメンテーショ

ン発現を検討するには試験期間が短すぎ（3～4週間）、オーギュメンテーションの評価を特に目的とした試験でもなかった。L-ドパ投与を30週間継続した別の試験では、患者の14.2%にオーギュメンテーションが生じ、患者の9.8%がオーギュメンテーションにより試験から脱落したことが報告されている⁹。この試験の期間は、完全なオーギュメンテーションが発現するには短すぎたが、L-ドパ投与患者での高い脱落率はその臨床的重大性を実証している。

前述の30週間試験では、L-ドパと長時間作用型ドパミンアゴニストのカベルゴリンとが比較された。カベルゴリンのオーギュメンテーション発生率はL-ドパよりも有意に低かったが（5.6%対14.2%）、投与期間が短かったことを考慮すれば、これも比較的高い発生率と言える。他の2件のカベルゴリン試験^{29,78}はいずれも短期間（5週間と26週間）であり、オーギュメンテーションの特異的評価は行われていない。どちらの試験でもオーギュメンテーションは認められなかった。1件の長期（47週間）オープンラベル継続試験では、レトロスペクティブな診療録調査の結果、カベルゴリン投与患者における3～9%のオーギュメンテーション発生率が認められている²⁸。

12週間のロピニロール試験3件^{12,14,16}ではオーギュメンテーションは報告されなかったが、これらの試験期間は十分ではなく、適切なオーギュメンテーション評価法も使用していなかった。1件の対照離脱試験では、202例の患者にロピニロールを最長で36週間投与し、そのうち3例にオーギュメンテーションが発生したと報告している⁶⁹。また、1件のlisuride試験ではオーギュメンテーションの報告はなかったが、この試験もあまりにも短く（1週間）、妥当とは言えない³¹。Piribedil投与患者13例を対象とした小規模試験の場合、特発性RLS患者はわずか3例であり、オーギュメンテーションは報告されなかったが、適切な評価とするには明らかに患者数が少なすぎる。一方、プラミベキソールについては、十分なサンプルサイズで、投与期間も比較的長く（5～15ヵ月、ただし被験者の大部分は12ヵ月未満の試験に参加）、多少のオーギュメンテーション評価も実施された5件のオープンラベル試験がある。しかし、オーギュメンテーション評価に関しては、定義が明確ではなく、明らかに臨床試験とは別の時期に評価されていた。これらの試験のうち3件ではオーギュメンテーションの報告例はなかったが^{20,79,80}、1件⁸¹では8.3%の患者にオーギュメンテーションが発現したことが

報告されている。一連のプラミペキソール投与患者（4 ヶ月以上、一部では 46 ヶ月の投与）で構成される別々の臨床症例集団においてオーギュメンテーションを検討した 2 件のレトロスペクティブ評価では、オーギュメンテーションの発生率は 32～33%と報告されている^{75,76}。これらのレトロスペクティブな症例集積研究では用量と投与法が様々であるため、同一ドパミンアゴニストに関する異なる試験間で、あるいは異なるドパミンアゴニストに関する試験間で結果を比較することはできない。ただし、どのドパミンアゴニストによるオーギュメンテーション発生率も、L-ドパで報告されているほど高い発生率でないことは指摘できる。1 件の試験⁷⁵において、プラミペキソールによるオーギュメンテーションの発生率は投与 1 年後 20%であったが、投与 2 年後には 30%となった。このことから、オーギュメンテーション発生率を評価するには、2～3 年間の長期試験が必要である。

少数のトラマドール投与患者におけるオーギュメンテーション発現を報告する研究が 1 件あるが⁸²、これを除くと、非ドパミン作動薬の RLS 治療に伴うオーギュメンテーションの報告例はない。

現時点において、これらの薬剤による RLS オーギュメンテーションについて言えることは非常に少ない。オーギュメンテーションが生じるのはほぼドパミン作動薬に限定され、おそらくドパミンアゴニストよりも L-ドパの方が状況は不良と考えられる。また、オーギュメンテーションは長時間作用型の薬剤ほど発生率が低く、用量が高いほど発生率が高い可能性がある。オーギュメンテーションのリスクを抑えるための一般的な指針として、本リスクの高い L-ドパの投与量を極力制限し、規制上承認された限度を超えない範囲で、最も低い有効用量のドパミンアゴニストを使用すべきである。

おわりに

RLS の最大の治療目標は症状を軽快させることである。本疾患の病態生理はなお不明であり、疾患修飾に向けた戦略もみつかっていない。RLS に対する臨床的有益性を得るには具体的にどの部位が重要であるかも不明である。したがって、医師および研究者は、現在の治療法が対症的であり、RLS 患者における作用様式も明確に特定されていないことを理解する必要がある。RLS 治療に関する大規模臨床試験は主として最近 10 年間に実施されてきたが、様々な小規模試験も行われており、多種多様な RLS

の治療選択肢が提供されている。これらの試験で得られたエビデンスに加え、医療提供者による多くの様々な判断材料、すなわち二次的な障害の治療、オーギュメンテーションなどの特異的副作用、長期 QOL に及ぼす影響を考慮する必要がある。したがって本作業部会の目的は、(1) 「検討を要する」、すなわち RLS 患者で十分に検討されていない治療法、(2) 「無効」な治療法、(3) 特別なモニタリングが必要な治療法について、知識を提供することにある。

本レビューでは、RLS 治療に関する臨床的エビデンスを要約したが³、この結論には次の因子による制約がある。(1) 試験がレビュー対象となるには適格基準を満たす必要があり、下記および緒言に示した基準に従ってエビデンスを選択している。(2) 発表バイアスがあり、主として治療結果が「有効」であった報告が選択される傾向にあった。(3) データベース解析が 2006 年 12 月末までにオンラインまたは印刷物で発表されたものに限定されたため、治療勧告を変えるような研究であっても、ごく最近の介入法は検討されなかった。(4) 英語および主要ヨーロッパ言語（ドイツ語、イタリア語、フランス語、ポルトガル語、スペイン語）の出版物しかレビューせず、他の言語で書かれた小規模試験の報告は除外したため、若干の言語バイアスが存在する可能性がある。

カルバマゼピン、ベンゾジアゼピン、オピオイドなど、初期の RLS 治療試験で検討された比較的古い薬剤については、使用された試験方法や対象患者数が臨床的エビデンスとするには不適切であり、現在の大規模試験よりもはるかに説得力が低かった。疼痛治療に広く使用されているオピオイドなどの一部の薬物については、RLS 治療を適応とする認可取得において、現在のところ明らかな経済的利益が認められない。その結果、有効性に関する本作業部会の結論は、オピオイドや他の薬剤よりも、最近上市されたドパミン作動薬に有利なものとなっている。このような結論は、真の臨床的な違いよりも、むしろ歴史的な要因を反映している。その他の治療選択肢として、鉄補充療法がある。現在入手可能な論文によれば、長期の鉄補充療法は RLS 患者の一部に有益である可能性がある。ただし、利用可能なのは症例報告のみである⁴⁹。以上の知見を Table 1 に要約する。これには、2006 年末までの発表論文を対象とする文献検索に基づき、様々なレベルのエビデンスが反映されている。

追跡調査期間の短い最近の薬剤に比べると、長年にわ

たる使用実績のある古い薬剤の方が安全性に関する信頼度は高い。作業部会は本レビューを通じ、安全性よりも有効性の証明に重点を置いて結論を示した。例外として、オーギュメンテーションという特異的な安全性の問題を取り上げ、他と分けて解析した。作業部会は、PD患者で使用・検討されてきたドパミン作動薬など、特定薬剤の既知の副作用については詳しく触れないこととした。また、ある介入法に伴う有害反応（特に発現頻度の低いもの）の検討において、無作為対照試験の解析は最適な方法ではない。有効性に関して「検討を要する」または「エビデンス不十分」と記載した場合、単なるエビデンスの不足を示しているにすぎないことを明記しておきたい。その多くは、大規模試験または無作為対照試験のデータ不足を意味している。つまり、その薬剤が文字通り「無効」ということではない。

臨床診療では併用療法を使用する RLS 患者数が増えているが、現時点において、単独療法と対比した同時併用療法のデータはない。同様に単独療法間の比較についてもデータがない。したがって、同等の治療選択肢間の比較について、臨床的エビデンスに基づく勧告を行うことはできない。今後もこのような治療選択の問題は、その大半が臨床経験および個人の好みの問題に左右されるものと考えられる。別の重要点として、RLS 症状に対する間欠治療の問題がある。RLS 症状の重症度は患者間で大きく異なることが知られているが、現行の治療試験では、就寝時の単回用量を用いた RLS の連日治療のみが検討されている。すべての認可薬は現在、単回用量投与による RLS 治療にのみ承認されており、どの薬剤でも分割投与法は登録されていない。しかし、この投与法は広く使用されており、本レビューの適格基準は満たしていないものの、分割投与を用いたいくつかの臨床試験がすでに実施されている。また、特記すべき事項として、ドパミンアゴニストのロピニロールとプラミペキソールは中等症～重症 RLS 治療にのみ認可されており、夕方または夜間の投与を必要とする患者は、定義により試験プログラムから除外されている。

長期投与については、必要時に投与する間欠療法がテーラーメイド治療として長期合併症を低減させるかどうかを検討する必要がある。RLS 治療に関する試験の大部分は過去 10 年間に実施されており、大規模試験は過去 3 年間に発表されたものだけであることから、長期転帰およびオーギュメンテーションなどの副作用に関するデー

タ不足が、RLS 治療のエビデンスを確立する上で重大な障害となっている。不眠症や睡眠時無呼吸など、他の睡眠障害では膨大な疫学的データが存在する一方、RLS では長期 QOL および社会経済学的データは得られていない。

以下のパラグラフでは、レビュー対象の締切日である 2006 年 12 月 31 日以降に発表され、前述の試験適格基準を満たさなかった新しい RLS 治療試験または治療アプローチのうち、重要なものを選択して説明する。これらの出版物では、EBM の基準に従った有効性および安全性評価は示されていない。

ドパミン作動薬について新しい試験が 4 件発表されている⁸³⁻⁸⁶。Polo ら⁸³は無作為・二重盲検・クロスオーバー・プラセボ対照試験（28 例）を実施し、L-ドパ+カルビドパ+エンタカポンを成分とする新規 L-ドパ製剤が、RLS に対する L-ドパの作用を改善するかどうか検討した。ただし、この 3 剤の合剤と L-ドパ/カルビドパの徐放製剤とは比較されていない。この新規製剤は周期性四肢運動を用量相関的に軽減した。また、RLS に対する L-ドパの使用を検討する別の EBM のレビューが最近発表されている。このレビューでは 9 件の試験が検討され、短期間の L-ドパ投与は周期性四肢運動の治療に有効かつ安全であり、長期試験が必要であると結論づけられた⁸⁷。

ロピニロールについては、Garcia-Borreguero ら⁸⁴が 52 週間の多施設共同・オープンラベル継続試験を実施している。その結果、ロピニロール（平均：1.90 mg/日）が睡眠および QOL の評価を改善し、忍容性も良好であったことが認められている。プラミペキソールについては Manconi ら⁸⁵が RLS 治療薬使用歴のない患者を対象とした単盲検プラセボ対照試験において、標準低用量プラミペキソールの急性効果を評価した。プラミペキソール（0.25 mg）は、初めて投与した夜から RLS の治療に有効であった。Oertel ら⁸⁶は 6 週間のプラセボ対照試験（341 例）において、低用量 rotigotine（0.5～2 mg/日）が RLS 患者に用量依存的な有益効果を示すことを報告した。また、rotigotine の維持用量の範囲が 1～3 mg/日であることを明らかにした。Trenkwalder ら⁸⁸は 6 ヶ月の無作為・二重盲検・プラセボ対照試験を実施し、1～3 mg の rotigotine が RLS の夜間および日中症状の軽減に有効であることを確認している。ドパミン作動性治療に伴うオーギュメンテーションに関しては、Trenkwalder ら⁸⁹は RLS のオーギュメンテーションが血清フェリチン低値と関連

することから、このマーカーがドパミン作動性治療におけるオーギュメンテーション発現のバイオマーカーとなりうることを見出した。

静脈内投与による鉄療法に関しては、Earleyら⁹⁰が無作為・二重盲検・プラセボ対照試験を実施している。RLS患者に対するシヨ糖鉄 1,000 mg の単回静脈内投与について、臨床的に有意な有益性は証明されなかった。

新規の薬理学的な予備試験としては、RLS治療に対する pregabalin (平均: 305 mg/日) の有効性を検討した Sommerら⁹¹の観察試験などがある。患者の自己評価により、pregabalin が RLS 症状の緩和に有効であることが報告されている。

Hornyakら⁹²が実施した proof-of-concept 試験では、集団で行う認知行動療法が、患者の RLS 関連 QOL と精神健康状態を有意に改善することが報告された。

RLS の病態生理学的機序、遺伝的背景、分子機構に関する現在進行中の研究により、治療選択肢が充実するとともに、科学界および製薬業界による RLS の適切な試験の実施促進が期待される。最近発表された全ゲノム関連解析研究 2 件では、RLS 患者^{93,94} および周期性四肢運動のある RLS 患者^{93,94} において、3 つの遺伝子領域に共通変異が同定されている。こうした研究により、RLS 患者のより良いケアを可能とするテーラーメイドの新薬開発が大きく前進するであろう。

謝 辞

RLS EBM 作業部会は本レビューのスポンサーとなった製薬会社 (Boehringer Ingelheim GmbH, Hoffmann-LaRoche Ltd., Orion Pharma, GlaxoSmithKline, Schwarz Pharma AG) に謝意を表す。また、Anne-Marie Williams の卓越した編集作業にも深く感謝する

REFERENCES

1. Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic leg movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology* 1988; 12:1845-1848.
2. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher T, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995;18:681-688.
3. Walker SL, Fine A, Kryger MH. L-Dopa/carbidopa for nocturnal movement disorders in uremia. *Sleep* 1996;19:214-218.
4. Staedt J, Wassmuth F, Ziemann U, Hajak G, Ruther E, Stoppe G. Pergolide: treatment of choice in restless legs syndrome (RLS) and nocturnal myoclonus syndrome (NMS). A double-blind randomized crossover trial of pergolide versus L-dopa. *J Neural Transm* 1997;104:461-468.
5. Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, et al. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology* 1999;52:285-290.
6. Benes H, Kurella B, Kummer J, Kazenwadel J, Selzer R, Kohnen R. Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. *Sleep* 1999;22:1073-1081.
7. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge Solti S, Noachtar S. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *J Neurol* 2004;251:579-583.
8. Micozkadioglu H, Ozdemir FN, Kut A, Sezer S, Saatci U, Haberal M. Gabapentin versus levodopa for the treatment of Restless Legs Syndrome in hemodialysis patients: an open-label study. *Ren Fail* 2004;26:393-397.
9. Trenkwalder C, Benes H, Grote L, et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord* 2007;22:696-703.
10. Happe S, Sauter C, Klosch G, Saletu M, Zeitlhofer J. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 2003;48:82-86.
11. Adler CH, Hauser RA, Sethi K, et al. Ropinirole for restless legs syndrome: a placebo-controlled crossover trial. *Neurology* 2004; 62:1405-1407.
12. Allen R, Becker PM, Bogan R, et al. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 2004;27:907-914.
13. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, et al. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from a 12-week, randomised, placebo-controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:92-97.
14. Walters AS, Ondo WG, Dreykluft T, Grunstein R, Lee D, Sethi K. Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2004;19:1414-1423.
15. Bliwise DL, Freeman A, Ingram CD, Rye DB, Chakravorty S, Watts RL. Randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial of ropinirole in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2005;6:141-147.
16. Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, Carson SW, Ritchie SY. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006;81:17-27.
17. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52:938-943.
18. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, et al. Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study—the PRELUDE study. *Sleep Med* 2006;7:407-417.
19. Winkelmann JW, Sethi KD, Kushida CA, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006; 67:1034-1039.
20. Trenkwalder C, Stiasny-Kolster K, Kupsch A, Oertel WH, Koester J, Reess J. Controlled withdrawal of pramipexole after 6 months of open-label treatment in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2006;21:1404-1410.
21. Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergtholdt B, et al. Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: a six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study). *Mov Disord* 2007;22:213-219.
22. Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Schollmayer E, Moller JC, Oertel WH. Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of restless legs syndrome: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mov Disord* 2004;19:1432-1438.
23. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.
24. Walters AS, Hening WA, Kavey N, Chokroverty S, Gidro-Frank S. A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1988;24:455-458.
25. Earley CJ, Yaffee JB, Allen RP. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pergolide in restless legs syndrome. *Neurology* 1998;51:1599-1602.
26. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, et al. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:944-950.

27. Trenkwalder C, Hundemer HP, Lledo A, et al. Efficacy of pergolide in treatment of restless legs syndrome: the PEARLS Study. *Neurology* 2004;62:1391-1397.
28. Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I, et al. Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2004;63:2272-2279.
29. Oertel WH, Benes H, Bodenschatz R, et al. Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome: a placebo-controlled study with polysomnography (CATOR). *Neurology* 2006;67:1040-1046.
30. Tergau F, Wischer S, Wolf C, Paulus W. Treatment of restless legs syndrome with the dopamine agonist alpha-dihydroergocryptine. *Mov Disord* 2001;16:731-735.
31. Benes H. Transdermal lisuride: short-term efficacy and tolerability study in patients with severe restless legs syndrome. *Sleep Med* 2006;7:31-35.
32. Walters AS, Wagner ML, Hening WA, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993;16:327-332.
33. Ondo WG. Methadone for refractory restless legs syndrome. *Mov Disord* 2005;20:345-348.
34. Lauerma H, Markkula J. Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study. *J Clin Psychiatry* 1999;60:241-244.
35. Boghen D, Lamothe L, Elie R, Godbout R, Montplaisir J. The treatment of the restless legs syndrome with clonazepam: a prospective controlled study. *Can J Neurol Sci* 1986;13:245-247.
36. Montagna P, de Bianchi LS, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E. Clonazepam and vibration in restless leg syndrome. *Acta Neurol Scand* 1984;69:428-430.
37. Bezerra ML, Martinez JV. Zolpidem in restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2002;48:180-181.
38. Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:104-108.
39. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59:1573-1579.
40. Lundvall O, Abom PE, Holm R. Carbamazepine in restless legs. A controlled pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:323-324.
41. Telstad W, Sorensen O, Larsen S, Lillevoed PE, Stensrud P, Nyberg-Hansen R. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:444-446.
42. Perez Bravo A. Topiramate use as treatment in restless legs syndrome. *Actas Esp Psiquiatr* 2004;32:132-137.
43. Evidente VG, Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Gwinn-Hardy K. Amantadine is beneficial in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15:324-327.
44. Wagner ML, Walters AS, Coleman RG, Hening WA, Grasing K, Chokroverty S. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome. *Sleep* 1996;19:52-58.
45. Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2000;43:70-75.
46. O'Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23:200-203.
47. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, Monk RD. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004;43:663-670.
48. Nordlander NB. Therapy in restless legs. *Acta Med Scand* 1953;145:453-457.
49. Earley CJ, Heckler D, Allen RP. The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. *Sleep Med* 2004;5:231-235.
50. Botez MI, Fontaine F, Botez T, Bachevalier J. Folate-responsive neurological and mental disorders: report of 16 cases. *Eur Neurol* 1977;15:230-246.
51. Hornyak M, Voderholzer U, Hohagen F, Berger M, Riemann D. Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. *Sleep* 1998;21:501-505.
52. Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M, Tudiver F, Thorp L, Bailey B. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2006;19:487-493.
53. Rajaram SS, Rudzinskiy P, Walters AS. Enhanced external counter pulsation (EECP) for restless legs syndrome (RLS): preliminary negative results in a parallel double-blind study. *Sleep Med* 2006;7:390-391.
54. Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohlen R, et al. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a world association of sleep medicine—international restless legs syndrome study group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med* 2007;8:520-530.
55. Ekblom KA. Astenia crurum paraesthetica ("Irritable legs"). *Acta Med Scand* 1944;148:197-209.
56. Sackett DL, Straus S, Richardson S, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 2nd ed. London, UK: Churchill Livingstone; 2000.
57. Lang AE, Lees A. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 4):S1-S166.
58. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-213.
59. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-119.
60. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes B. Synthesis of best evidence for clinical decisions. In: Mulrow CD, Cook DJ, editors. Systematic reviews, synthesis of best evidence for health care decisions. Philadelphia: American College of Physicians; 1998. p. 5-12.
61. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997;315:640-645.
62. Gregoire G, Derderian F, Le Lorier J. Selecting the language of the publications included in a meta-analysis: is there a Tower of Babel bias? *J Clin Epidemiol* 1995;48:159-163.
63. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 1994;309:1286-1291.
64. Woolf SH, Battista RN, Anderson GM, Logan AG, Wang E. Assessing the clinical effectiveness of preventive maneuvers: analytic principles and systematic methods in reviewing evidence and developing clinical practice recommendations. A report by the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *J Clin Epidemiol* 1990;43:891-905.
65. Kaufman DW, Shapiro S. Epidemiological assessment of drug-induced disease. *Lancet* 2000;356:1339-1343.
66. Goodman LS, Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2001.
67. Danoff SK, Grasso ME, Terry PB, Flynn JA. Pleuropulmonary disease due to pergolide use for restless legs syndrome. *Chest* 2001;120:313-316.
68. Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2007;20:484-492.
69. Montplaisir J, Karrasch J, Haan J, Volc D. Ropinirole is effective in the long-term management of restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *Mov Disord* 2006;21:1627-1635.
70. Stiasny K, Moller JC, Oertel WH. Safety of pramipexole in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2000;55:1589-1590.
71. Garcia-Borreguero D, Winkelmann J, Adams A, et al. Efficacy and tolerability of sumanirole in restless legs syndrome: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Sleep Med* 2007;8:119-127.
72. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, et al. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord* 2001;16:1105-1109.
73. Morgenthaler TI, Silber MH. Amnestic sleep-related eating disorder associated with zolpidem. *Sleep Med* 2002;3:323-327.
74. Tsai MJ, Tsai YH, Huang YB. Compulsive activity and anterograde amnesia after zolpidem use. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:179-181.
75. Silber MH, Girish M, Izurieta R. Pramipexole in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep* 2003;26:819-821.

76. Winkelman JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5:9–14.
77. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Hogl B, et al. Validation of the Augmentation Severity Rating Scale (ASRS): a multicentric, prospective study with levodopa on restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;8:455–463.
78. Benes H, Heinrich CR, Ueberall MA, Kohnen R. Long-term safety and efficacy of cabergoline for the treatment of idiopathic restless legs syndrome: results from an open-label 6-month clinical trial. *Sleep* 2004;27:674–682.
79. Montplaisir J, Denesle R, Petit D. Pramipexole in the treatment of restless legs syndrome: a follow-up study. *Eur J Neurol* 2000;7(Suppl 1):27–31.
80. Becker PM, Ondo W, Sharon D. Encouraging initial response of restless legs syndrome to pramipexole. *Neurology* 1998;51:1221–1223.
81. Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome augmentation and pramipexole treatment. *Sleep Med* 2002;3(Suppl):S23–S25.
82. Earley CJ, Allen RP. Restless legs syndrome augmentation associated with tramadol. *Sleep Med* 2006;7:592–593.
83. Polo O, Yla-Sahra R, Hirvonen K, Karvinen J, Vahteristo M, Ellmen J. Entacapone prolongs the reduction of PLM by levodopa/carbidopa in restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:335–344.
84. Garcia-Borreguero D, Grunstein R, Sridhar G, et al. A 52-week open-label study of the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;8:742–752.
85. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, et al. First night efficacy of pramipexole in restless legs syndrome and periodic leg movements. *Sleep Med* 2007;8:491–497.
86. Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, et al. Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, six-week dose-finding trial in Europe. *Sleep Med* 2008;9:228–239.
87. Conti CF, de Oliveira MM, Andriolo RB, et al. Levodopa for idiopathic restless legs syndrome: evidence-based review. *Mov Disord* 2007;22:1943–1951.
88. Trenkwalder C, Benes H, Poewe W, et al. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:595–604.
89. Trenkwalder C, Hogl B, Benes H, Kohnen R. Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin. *Sleep Med* 2007;9:572–574.
90. Earley CJ, Horska A, Mohamed MA, Barker PB, Beard JL, Allen RP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron sucrose in restless legs syndrome. *Sleep Med* (in press).
91. Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, Schindehutte J, Tings T, Paulus W. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand* 2007;115:347–350.
92. Hornyak M, Grossmann C, Kohnen R, et al. Cognitive behavioral group therapy to improve patients scoping strategies with restless legs syndrome: a proof-of-concept trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:823–825.
93. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 2007;39:1000–1006.
94. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007;357:639–647.

日本語版略語一覧

略語	英語 (Full Spelling)	和訳
CGI	clinical global impressions	担当医による全般的印象
CGI-I	clinical global impressions-improvement	担当医による全般的印象 - 改善度
PGI	patient global impression	患者による全般的印象
PGI-I	patient global impression of improvement	患者による全般的印象 - 改善度
EBM	evidence-based medicine	エビデンスに基づく医療
ICSD	International Classification of Sleep Disorders	睡眠障害国際分類
IRLS	International Restless Legs Syndrome Severity Scale	国際 RLS 研究グループ重症度スケール
IRLSSG	International Restless Legs Syndrome Study Group	国際レストレスレッグス症候群研究グループ
LOCF	last observation carried forward	—
MOS	medical outcomes study	—
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
MSLT	multiple sleep latency test	睡眠潜時反復検査
NMDA	<i>N</i> -Methyl-D-Aspartic Acid	—
PSG	polysomnography	終夜睡眠ポリグラフィー検査
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index	ピッツバーグ睡眠質問票
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度

Abstract

起立性振戦に対する視床での深部脳刺激の有効性

Successful Thalamic Deep Brain Stimulation for Orthostatic Tremor

*, **, ***Jorge Guridi, MD, Maria C. Rodriguez-Oroz, MD, Javier Arbizu, MD, Manuel Alegre, MD, Elena Prieto, MD, Ignacio Landeche, MD, Miguel Manrique, MD, Julio Artieda, MD, and Jose A. Obeso, MD

*Department of Neurology, Neurophysiology and Neurosurgery, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

**Neurosciences Area, CIMa, Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

***Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Spain

本稿では、薬物療法不応性の重度の起立性振戦 (orthostatic tremor; OT) が、視床〔視床中間腹側核 (ventralis intermedius nucleus; Vim)〕における深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) で4年間にわたり良好にコントロールできた1症例について報告する。脳波 (EEG) back-averaging とフルオロデオキシグル

コース (fluoro-deoxy-glucose; FDG) -PET で確認された OT に伴う皮質活動も、振戦の停止に伴って抑制された。本症例から、OT による高度の身体能力障害を伴う患者に対し、Vim に対する DBS が有用な治療手段である可能性が示唆される。

Movement Disorders Vol. 23, No. 13, 2008, pp. 1808–1811

Key Word 起立性振戦, 深部脳刺激, 視床中間腹側核, ポジトロン放射断層撮影 (PET)

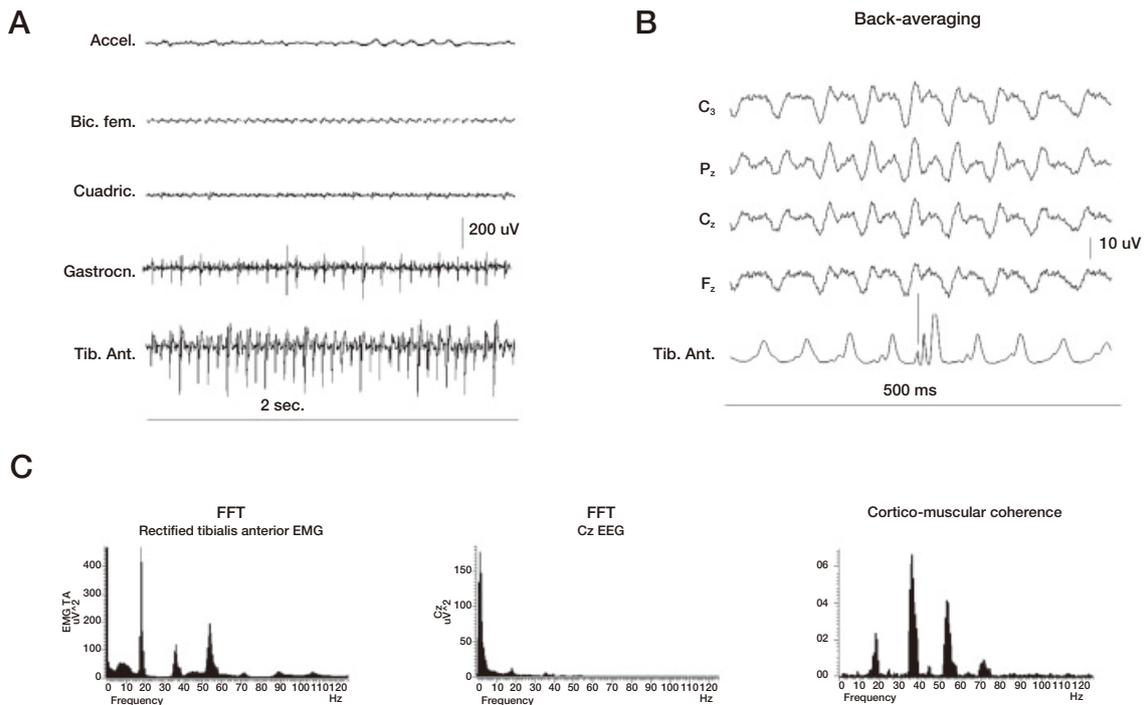


Figure 1 A : 16 Hz の放電を示す立位下肢筋の筋電図 (EMG) 記録。Accel : 加速度計, Bic. Fem. : 大腿二頭筋, Quad : 大腿四頭筋, Gastro : 腓腹筋。B : 下肢の振戦と同期した律動活動を示す頭皮 EEG back-averaging 記録 (EEG 10-20 法) (Tib. Ant. : 前脛骨筋)。C : 整流 EMG シグナルのパワースペクトル (前脛骨筋), 正中中心部 (Cz) における EEG のパワースペクトル, 皮質-筋間コヒーレンス (いずれも立位)。両方のパワースペクトルにおいて振戦周波数 (最大ピーク) と高調波にピークが認められる。コヒーレンス解析では、振戦周波数の 2 倍の周波数に最大ピークが認められ、振戦周波数と高調波にも明確なピークが確認できる。

Figure 2 DBS オフの OT 発生時 (A) および DBS オンの OT 抑制後 (B) の FDG-PET 横断像と冠状断像。本患者の MRI に重ね合わせたサブトラクション像 (DBS オフから DBS オンを差し引いたもの) は、ゼロを 2 SD 超, 上回る値を閾値としたボクセル強度の分布を示している (C)。

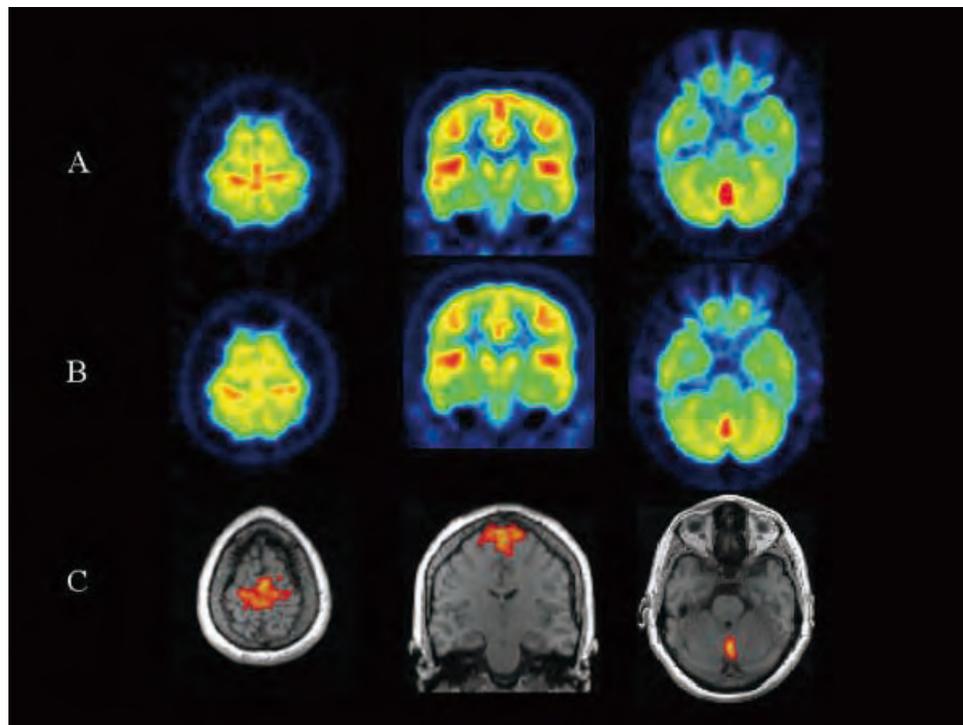


Table 1 FDG 取り込みに対する視床 DBS の効果

Location	X peak (extent)	Y peak (extent)	Z peak (extent)
Paracentral right	4 (16, 0)	-25 (-15, -39)	74 (58, 80)
Paracentral Left	-8 (-17, 0)	-28 (-14, -40)	74 (51, 78)
Cerebellar	-2 (4, -10)	-52 (-46, -75)	-17 (-6, -40)

最大活動 (2 SD を上回る) を示す皮質領域と MNI 座標上のクラスターの広がり。OT およびその抑制に伴う脳糖代謝の変化を示している。

Abstract

薬剤性パーキンソニズムにおける $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT SPET 所見

$[^{123}\text{I}]$ FP-CIT SPET Imaging in Drug-Induced Parkinsonism

*. **Michele Tinazzi, MD, Sarah Ottaviani, MD, Ioannis U. Isaias, MD, Isabella Pasquin, MD, Maria Steinmayr, MD, Claudio Vampini, MD, Manuela Pilleri, MD, Giuseppe Moretto, MD, Antonio Fiaschi, MD, Nicola Smania, MD, Piergiorgio Giorgetti, MD, and Angelo Antonini, MD

*Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Università di Verona, Italy

**Unità Operativa Neurologia OC Borgo Trento, Verona, Italy

ドパミン受容体遮断薬 (dopamine receptor blocking agent; DRBA) を投与され、薬剤性パーキンソニズム (drug-induced parkinsonism; DIP) を発症した患者において、ドパミン神経終末の状態を評価した。DRBA を少なくとも 6 カ月間投与され、錐体外路徴候を発現した連続症例 32 例に対し、 $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT SPET を実施した。臨床的重症度は Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動能力) を用いて評価した。年齢と性別を一致させた健常被験者 26 例を対照群とした。被験者の $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT SPET は 14 例では低下して

おり、残りの 18 例では正常であった。これらの異常所見がみられた患者群と正常所見の患者群とを比較すると、年齢、DRBA 投与期間、UPDRS Part III (運動能力) の上肢と下肢に関する振戦・固縮・動作緩慢サブスコアに差は認められなかった。これに対し、対称性のパーキンソン徴候と頬-舌-咀嚼ジスキネジアは、トレーサー結合所見が正常な患者群で高頻度に存在した。ドパミントランスポーターの画像所見は、ドパミン神経終末の喪失に続発した DIP 患者の同定に役立つ可能性がある。

Movement Disorders Vol. 23, No. 13, 2008, pp. 1825–1829

Key Word $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT SPET, パーキンソン病, 薬剤性パーキンソニズム, ドパミントランスポーター

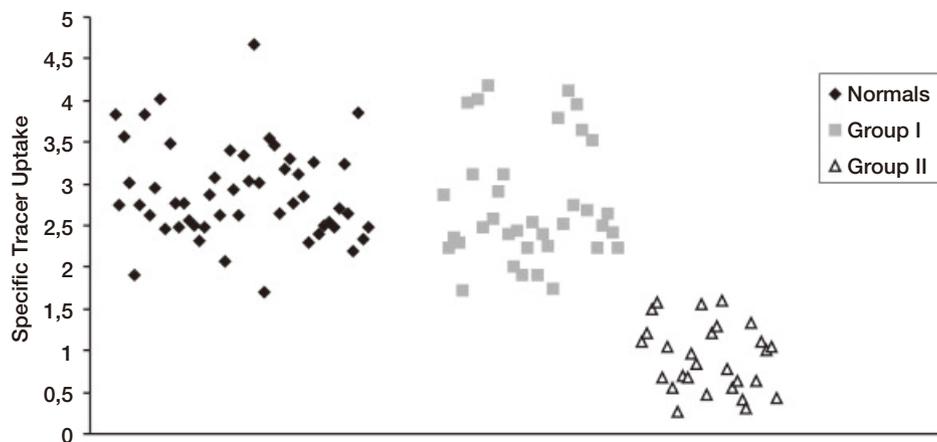


Figure 1 健常被験者、I 群 (正常所見) 患者、II 群 (異常所見) 患者の左右被殻におけるドパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) 特異的取り込みの分布

Table 1 DRBA 投与患者の臨床的特徴

Patient no.	Sex	Age (yr)	Diagnosis	Disease duration (yr)	DRBA type	UPDRS III right side; Items 20–26 (from 0 to 36)	UPDRS III left side; Items 20–26 (from 0 to 36)	Symmetry of signs	Presence of oral dyskinesias
Group I: Normal DAT Scan									
1	F	74	Dysthymic disorder	20	Amisulpride	3	4	Bilateral	Yes
2	F	82	Dyspepsia	1	Levosulpiride	4	3	Bilateral	No
3	F	72	Shizophrenia paranoid type	20	Haloperidol	5	7	Bilateral	No
4	F	79	Dyspepsia	5	Levosulpiride	2	3	Bilateral	No
5	F	74	Dysthymic disorder	20	Amisulpride	2	2	Bilateral	Yes
6	F	24	Delusional disorder	0.5	Haloperidol	4	5	Bilateral	No
7	F	79	Shizophrenia paranoid type	25	Fluphenazine	15	19	Unilateral	Yes
8	M	65	Delusional disorder	3	Haloperidol	3	2	Bilateral	No
9	M	73	Delusional disorder	8	Haloperidol	3	3	Bilateral	Yes
10	F	63	Generalized anxiety disorder	15	Perphenazine	9	7	Bilateral	No
11	F	75	Major depressive disorder	10	Haloperidol	7	7	Bilateral	Yes
12	F	57	Bipolar disorder	20	Haloperidol	5	5	Bilateral	No
13	M	83	Major depressive disorder	20	Haloperidol	6	7	Bilateral	Yes
14	M	70	Delusional disorder	6	Clotiapine	5	5	Bilateral	No
15	M	62	Major depressive disorder	6	Promazine	7	10	Bilateral	No
16	F	65	Schizophrenia	40	Promazine	7	9	Bilateral	Yes
17	F	66	Schizophrenia	20	Thioridazine	16	15	Bilateral	No
18	F	80	Anxiety disorder	2	Perphenazine	6	7	Bilateral	No
<i>Mean</i>		<i>69.1</i>		<i>13.4</i>		<i>6.1</i>	<i>6.7</i>		
<i>SD</i>		<i>13.5</i>		<i>10.5</i>		<i>3.9</i>	<i>4.5</i>		
Group II: Abnormal DAT Scan									
1	M	80	Schizophrenia	30	Haloperidol	14	13	Bilateral	Yes
2	F	79	Dysthymic disorder	12	Amisulpride	7	6	Bilateral	No
3	F	74	Dyspepsia	2	Levosulpiride	0	4	Unilateral	No
4	M	55	Dysthymic disorder	2	Amisulpride	9	4	Unilateral	No
5	F	78	Schizophrenia	20	Promazine	12	12	Bilateral	No
6	F	74	Anxiety disorder	3	Perphenazine	6	2	Unilateral	No
7	M	63	Major depressive disorder	10	Haloperidol	4	8	Unilateral	No
8	F	65	Schizophrenia	30	Thioridazine	9	9	Bilateral	No
9	F	47	Dysthymic disorder	1	Amisulpride	5	9	Unilateral	No
10	F	60	Dysthymic disorder	5	Amisulpride	6	2	Unilateral	No
11	F	85	Anxiety disorder	20	Promazine	5	7	Bilateral	No
12	M	51	Anxiety disorder	5	Perphenazine	6	2	Unilateral	No
13	F	75	Delusion disorder	6	Haloperidol	15	15	Bilateral	No
14	F	74	Anxiety disorder	26	Perphenazine	5	9	Unilateral	No
<i>Mean</i>		<i>68.6</i>		<i>12.3</i>		<i>7.4</i>	<i>7.3</i>		
<i>SD</i>		<i>12.2</i>		<i>10.4</i>		<i>4.2</i>	<i>4.4</i>		

Abstract

パーキンソン病における臭気同定障害および臭気識別障害に関する比較試験

A Comparative Study of Odor Identification and Odor Discrimination Deficits in Parkinson's Disease

*Sanne Boesveldt, MSc, Dagmar Verbaan, MSc, Dirk L. Knol, PhD, Martine Visser, PhD, Stephanie M. van Rooden, MSc, Jacobus J. van Hilten, MD, PhD, and Henk W. Berendse, MD, PhD

*Department of Neurology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

本試験は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の大規模集団で臭気識別障害 (odor discrimination deficit) と臭気同定障害 (odor identification deficit) の特徴を比較し、どちらの嗅覚検査が PD 患者と対照被験者の鑑別に優れているかを明らかにすることを目的に行った。PD 患者 404 例と対照被験者 150 例の嗅覚を、Sniffin' Sticks 検査の臭気同定パートおよび臭気識別パートを用いて評価した。PD 患者は、対照群に比べ臭気同定スコアおよび臭気識別スコアの平均値が有意に低かった。95%信頼区間を用いた線形回帰分析では、対照群の成績に比べると、PD 患者の 65.0%が臭気同定障害を示したのに対し、臭気識別障害が認められたの

は 42.1%であった。受信者動作特性 (ROC) 曲線から、PD 患者と対照被験者との鑑別において、臭気同定スコアの方が臭気識別スコアよりも感度、特異度とも高いことが明らかになった。PD 患者の臭気識別能力は罹病期間が長いほど低下したが、臭気同定能力は病期または罹病期間とは相関していなかった。PD 患者では、臭気同定障害の方が臭気識別障害よりも頻度が高く、臭気同定障害は患者と対照被験者との鑑別においてより優れている。一般に臭気同定障害は疾患の進行とは独立した関係にあると考えられるが、臭気識別障害は罹病期間とともに悪化するとと思われる。

Movement Disorders Vol. 23, No. 14, 2008, pp. 1984–1990

Key Word パーキンソン病, 嗅覚, 臭気同定, 臭気識別, ROC 曲線

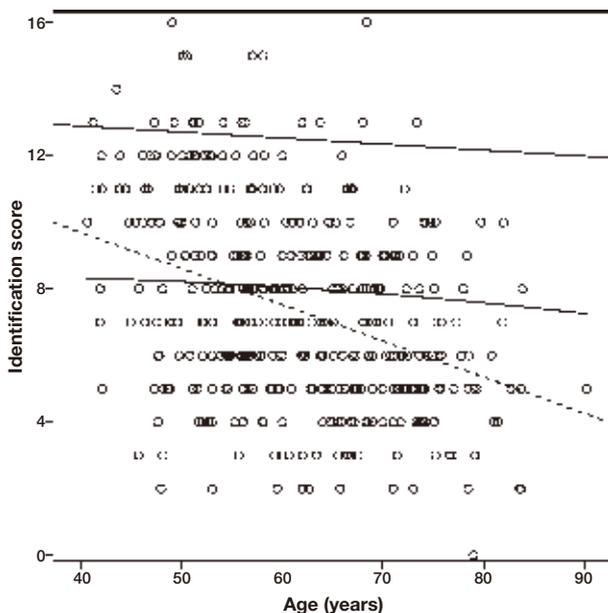


Figure 1 年齢に対してプロットしたパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の臭気同定スコア。実線は健常被験者の回帰直線と 95%予測区間の下限である。点線は PD 患者の回帰直線である。

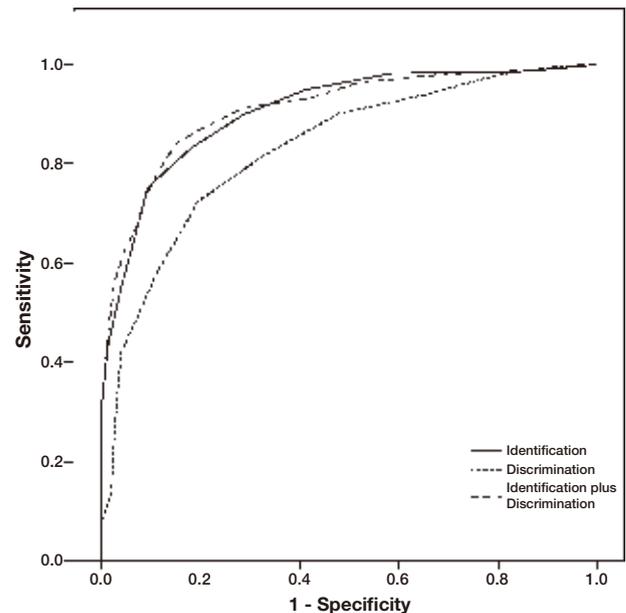


Figure 2 受信者動作特性 (receiver operating characteristic; ROC) 曲線。臭気同定スコア, 臭気識別スコア, 臭気同定スコア+臭気識別スコアの感度および特異度。

Abstract

Movement Disorder Society による Unified Parkinson's Disease Rating Scale の改訂 (MDS-UPDRS) : 概要と臨床測定試験の結果

Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results

*Christopher G. Goetz, Barbara C. Tilley, Stephanie R. Shaftman, Glenn T. Stebbins, Stanley Fahn, Pablo Martinez-Martin, Werner Poewe, Cristina Sampaio, Matthew B. Stern, Richard Dodel, Bruno Dubois, Robert Holloway, Joseph Jankovic, Jaime Kulisevsky, Anthony E. Lang, Andrew Lees, Sue Leurgans, Peter A. LeWitt, David Nyenhuis, C. Warren Olanow, Olivier Rascol, Anette Schrag, Jeanne A. Teresi, Jacobus J. van Hilten, and Nancy LaPelle, for the Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force

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

Movement Disorder Society (MDS) は Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) を改訂した。我々は、この改訂版 (Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MDS-UPDRS) の臨床測定評価を行ったので報告する。MDS-UPDRS 作業部会は、既発表の評論に記載した勧告に基づき、UPDRS を改訂・増補した。MDS-UPDRS は、Part I: Non-motor Experiences of Daily Living, Part II: Motor Experiences of Daily Living, Part III: Motor Examination, Part IV: Motor Complications の 4 部門で構成されている。患者 / 介護者に対する質問は 20 項目に及ぶ。各項目に指示書きがあり、MDS-UPDRS を補完する追加尺度を示した付録も添付されている。運動障害専門医と試験コーディネー

ターは、英語を話す (78%が非ラテン系白人) パーキンソン病患者 877 例 (39 施設) に UPDRS (55 項目) と MDS-UPDRS (65 項目) を適用した。我々はこの 2 つの尺度を相関解析と因子分析を用いて比較した。MDS-UPDRS は高い内部整合性を示すとともに (Cronbach の α 係数: 各 Part で 0.79 ~ 0.93), UPDRS (オリジナル版) との相関も認められた ($\rho = 0.96$)。MDS-UPDRS の各 Part 間の相関係数は 0.22 ~ 0.66 であった。各 Part の因子構造の信頼性は高く (各パートの比較適合度指標 > 0.90), 全 Part の総合スコアよりも、Part ごとの合計スコアの使用が推奨される。本研究で得た総合的な臨床測定結果から、PD 評価における MDS-UPDRS の妥当性が裏付けられた。

Movement Disorders Vol. 23, No. 15, 2008, pp. 2129–2170

Key Word パーキンソン病, 評価尺度, UPDRS, 臨床測定

Table 1 UPDRS (オリジナル版) および MDS-UPDRS の項目/スコアの概念的対応表

MDS-UPDRS item	Original UPDRS item	General concepts for mapping ratings from the original UPDRS to MDS-UPDRS (UPDRS→MDS-UPDRS)
Part I		
Cognitive impairment	Intellectual impairment	In the MDS-UPDRS, the conceptual construct focuses on the impact rather than the presence of symptoms, and whereas there is a general parallelism between UPDRS and MDS-UPDRS, this emphasis needs to be considered at all times by the rater and/or patient. General conceptual comparison, although the emphasis is different in the two versions: 0→0; 1→2 (option 1 on MDS-UPDRS is new and not captured in original scale); 2→3; 3→4; 4→4
Hallucinations and psychosis	Thought disorder	0→0; 1→0 (vivid dreams not part of this question in MDS-UPDRS); 2→1 or 2; 3→3; 4→4
Depressed mood	Depression	General conceptual comparison, although the emphasis is different in the two versions: 0→0; 1→1; 2→2; 3→3; 4→4
Anxious mood ^a	Motivation/initiative	New item: No comparison
Apathy		General conceptual comparison, although the emphasis is different in the two versions: 0→0; 1→1; 2→2; 3→3; 4→4
Features of dopamine dysregulation syndrome ^a	Sleep disturbances	New item: No comparison
Nighttime sleep problems ^a		0→0; 1 on UPDRS could be 0 (if the patient had only daytime sleepiness) or any of the available ratings on the MDS-UPDRS
Daytime sleepiness ^a	Sleep disturbances	0→0; 1 on UPDRS could be 0 (if the patient had only nighttime sleep problems) or any of the available ratings on the MDS-UPDRS
Pain and other sensations	Sensory complaints related to parkinsonism	General conceptual comparison, although the emphasis is different in the two versions: 0→0; 1→1; 2→2; 3→3; 4→4
Urinary problems ^a	Symptomatic orthostasis	New item: No comparison
Constipation problems ^a		New item: No comparison
Lightheadedness on standing ^a		0→0; 1→1,2,3,4 depending on severity
Fatigue ^a		New item: No comparison
Part II		
Speech	Speech	0→0; 1→1; 2→2, 3→3, 4→4
Salivation and drooling	Salivation	0→0; 1→2 (option 1 on MDS-UPDRS new and not captured in original scale); 2→3; 3→3; 4→4
Chewing and swallowing	Swallowing	General conceptual comparison, although the emphasis is different in the two versions: 0→0; 1→3 (options 1 and 2 on MDS-UPDRS are new and not captured well by the original scale); 2→3; 3→2; 4→4
Eating tasks	Cutting food and handling utensils	0→0; 1→1; 2→2; 3→3; 4→4
Dressing	Dressing	0→0; 1→1; 2→2; 3→3; 4→4
Hygiene	Hygiene	Although MDS-UPDRS focuses on all tasks and does not limit questions to tasks mentioned in UPDRS, general parallelism exists for the two: 0→0; 1→1; 2→2; 3→3; 4→4
Handwriting	Handwriting	The MDS-UPDRS emphasizes clarity of writing, not size, but a general parallelism exists for the two scales: 0→0; 1→1; 2→1; 3→2 or 3; 4→4
Doing hobbies and other activities ^a		New item: No comparison
Turning in bed	Turning in bed and adjusting bed clothes	The MDS-UPDRS emphasizes regularity of help needed, but a general parallelism exists for the two scales: 0→0; 1→1; 2→2 or 3; 3→3 or 4; 4→4
Tremor	Tremor	The MDS-UPDRS emphasizes interference from tremor, but a general parallelism exists for the two scales: 0→0; 1→1; 2→2; 3→3; 4→4
Getting out of bed, car, or deep chair ^a		New item: No comparison
Walking and balance	Walking	0→0; 1→1; 2→1 or 2; 3→3 or 4; 4→4
Freezing	Freezing when walking	Conceptually, the focus of the MDS-UPDRS is different from the UPDRS because the need for assistance is emphasized in the MDS-UPDRS rather than the consequence (falls) that will depend on availability of help. Only partial parallelism can be drawn on this question: 0→0; 1→1; 2→2,3, or 4; 2→2, 3, or 4; 4→2, 3, or 4
	Falls	This item is not part of the MDS-UPDRS because it is not a normal "experience of daily living." Falling is assessed in Part III

Table 1 (つづき)

MDS-UPDRS item	Original UPDRS item	General concepts for mapping ratings from the original UPDRS to MDS-UPDRS (UPDRS→MDS-UPDRS)
Part III		
Speech	Speech	0→0; 1→1; 2→2; 3→3 or 4; 4→4
Facial expression	Facial expression	0→0; 1→1; 2→2; 3→3; 4→4
Rigidity of neck and four extremities ^b	Rigidity	Conceptually, the focus of the question has been changed to emphasize resistance to passive movement with greater clarity. Partial parallelism can be suggested: 0→0; 1→1; 2→2; 3→2; 4→3; 4 rating on the MDS-UPDRS is not captured by the original UPDRS
Finger taps ^b	Finger taps	The original UPDRS had descriptors (mild, moderate, severe), that fit better with the current designations of slight, mild and moderate, creating difficulties with a direct parallelism, but the task descriptions allow parallelism: 0→0; 1→1 or 2; 2→2 or 3; 3→3; 4→4
Hand movements ^b	Hand movements	See “finger taps” for explanation: 0→0; 1→1 or 2; 2→2 or 3; 3→3; 4→4
Pronation/supination ^b	Pronation/supination	See “finger taps” for explanation: 0→0; 1→1 or 2; 2→2 or 3; 3→3; 4→4
Toe tapping ^b		New item; no comparison
Leg agility ^b	Leg agility	See “finger taps” for explanation: 0→0; 1→1 or 2; 2→2 or 3; 3→3; 4→4
Arising from chair	Arising from chair	0→0; 1→1; 2→2; 3→3; 4→4
Gait	Gait	0→0; 1→1; 2→2; 3→3 or 4; 4→4
Freezing of gait ^a		New item: no comparison from original scale
Postural stability	Postural stability	0→0; 1→1 or 2; 2→3; 3→4; 4→4
Posture	Posture	0→0; 1→1; 2→2 or 3; 3→4; 4→4
Global spontaneity of movement	Body bradykinesia	0→0; 1→1; 2→2; 3→3; 4→4
Postural tremor of hands ^{a,b}	Action/postural tremor	The MDS-UPDRS separates these two forms of tremor and focuses only on amplitude, so there is no parallelism between the original and new versions Re-emergent tremor is rated as part of postural tremor (see Discussion)
Kinetic tremor of hands ^{a,b}	Action/postural tremor	
Rest tremor amplitude ^b		The MDS-UPDRS separates two features of rest tremor (amplitude and consistency), so there is no parallelism between the original and new versions
Constancy of rest tremor ^a		New item: no comparison. Tremor consistency was considered in original UPDRS but combined with amplitude, making the assessment ambiguous
Part IV		
Time spent with dyskinesia	Dyskinesia duration	0→0; 1→1; 2→2; 3→3; 4→4
Functional impact of dyskinesias		MDS-UPDRS provides written anchors whereas the UPDRS uses only “mild, moderate, severe, marked.” 0→0; 1→2 (option 1 on MDS-UPDRS new and not captured in original scale); 2→3; 3→4; 4→4
Time spent in the OFF state	Off duration	0→0; 1→1; 2→2; 3→3; 4→4
Functional impact of fluctuations		New item: no comparison. Written to run in parallel with Function impact of dyskinesias
Complexity of motor fluctuations ^a	Offs predictable (yes/no) Offs unpredictable (yes/no) Offs sudden (yes/no)	MDS-UPDRS consolidates concepts covered by several yes/no questions on UPDRS. There is no simple mapping for this reason
Painful OFF-state dystonia	Presence of early morning dystonia (yes/no)	0→0; 1→1, 2, 3, or 4

MDS-UPDRS の多くの項目で評価の重点が変更されているが、この対応表は2つの採点法の背景にある一般的概念を示すものであり、参考資料として使用できる。この対応表は指針であり、一方の尺度で得たスコアをもう一方のスコアに自動変換するための使用は推奨されない。網かけ（灰色）で示した項目は、評価担当者が直接入力するのではなく、患者/介護者が質問票を通じて回答する。

^a これまで0～5のスコアで評価されなかった領域。

^b 左右別に評価する項目。

Abstract

パーキンソン病における無感情 (apathy) および無快感症 (anhedonia) の評価尺度：批評と勧告

Apathy and Anhedonia Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations

*Albert F.G. Leentjens, MD, PhD, Kathy Dujardin, PhD, Laura Marsh, MD, Pablo Martinez-Martin, MD, PhD, Irene H. Richard, MD, Sergio E. Starkstein, MD, Daniel Weintraub, MD, Cristina Sampaio, MD, Werner Poewe, MD, Oliver Rascol, MD, Glenn T. Stebbins, PhD, and Christopher G. Goetz, MD

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

無感情 (apathy) はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者によくみられる状態の1つで、一般に意欲の欠如と定義される。apathyに伴い、さらに重度の認知機能障害や日常生活動作 (activity of daily living; ADL) 能力の低下がみられる。無快感症^{*} (anhedonia) は喜びを感じられない状態を指し、抑うつ症候群および無感情症候群 (apathetic syndrome) の一症状となりうる。The Movement Disorder Society (MDS) は本作業部会に対し、PD患者における apathy 評価尺度と anhedonia 評価尺度について、臨床測定上の特性を評価するよう要請した。本作業部会は系統的に文献をレビューし、PD患者で妥当性が確認されている尺度およびPD患者に実際に使用されている尺度を特定した。検討対象として特定された apathy 評価尺度は、Apathy Evaluation Scale (AES), Apathy Scale (AS), Apathy Inventory (AI), Lille Apathy Rating Scale (LARS) であった。これらに加え、Unified Parkinson's

Disease Rating Scale (UPDRS) の項目4 (意欲/自発性) と、Neuropsychiatric Inventory (NPI) の項目7 (apathy) も検討した。検討対象として特定された anhedonia 評価尺度は、Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) と身体的・社会的 anhedonia に関する Chapman 尺度であった。PD患者の apathy 評価尺度として「推奨 (recommended)」されるのは AS のみであった。UPDRS の項目4も「推奨」基準を満たしているが、単一の評価項目のみで構成されているという明らかな欠点があるため、スクリーニング専用の評価尺度として考える必要がある。anhedonia の評価尺度としては SHAPS のみが「準推奨 (suggested)」の基準を満たした。apathy および anhedonia には統一された診断基準がないため、これらの評価尺度の妥当性に関する情報は限られている。

^{*} 出典：日本医学会医学用語管理委員会『日本医学会医学用語辞典 英和』南山堂

Movement Disorders Vol. 23, No. 14, 2008, pp. 2004–2014

Key Word

無感情 (apathy), 無快感症 (anhedonia), 抑うつ, パーキンソン病, 臨床測定, 精神測定, 評価尺度, 妥当性, 信頼性

Table 3 検討した尺度と分類の概要

Scale	Used in PD	Used in PD beyond original developers	Successful clinimetric testing in PD	Classification
AES	X	X	0	Suggested
AS	X	X	X	Recommended
AI	X	0	0	Listed
LARS	X	0	X	Suggested
UPDRS item 4	X	X	X	Recommended ^a
NPI section 7	X	X	0	Suggested
SHAPS	X	X	0	Suggested
Chapman	X	^b	0	Listed

分類の説明は本文参照。

^a 単一の評価項目のみで構成されているため、UPDRS の項目4を「尺度」とみなすことはできない。使用目的を大まかなスクリーニングに限る必要がある。

^b Chapman 尺度は最初の開発者以外による1件の研究でPD患者に使用されたが、本尺度は有用ではないと結論付けられた。したがって本尺度は「推奨されない (listed)」に分類した。

Table 4 パーキンソン病における apathy および anhedonia 評価尺度の特性

Scale	Sensitivity*	Specificity*	Cut-off for screening in non-PD**	Cut-off for screening in PD**	Sensitivity to change†
AES	NA	NA	37/38	37/38 ^a	+
AI	NA	NA	NA	NA	NA
AS	NA	NA	13/14	13/14	+
LARS	NA	NA	16/17	16/17	NA
NPI item 7	NA	NA	NA	NA	NA
UPDRS item 4	NA	NA	-	2/3	+
SHAPS	NA	NA	2/3	2/3	++
Chapman	NA	NA	18/19 physical 12/13 social	NA	NA

* 感度と特異度はゴールドスタンダードとの比較で評価されていない。

** カットオフ値は「臨床的に問題となる apathy の症状」のスクリーニングを目的としたものである。

† 変化に対する感度が正式に評価された尺度はなかった。「+」または「++」を付けた尺度は治療試験で比較的以前から使用されており、変化に対する感度に関し、ある程度の臨床的エビデンスが得られている。

^a41/42 とする意見もある (AES proforma 参照)。

評価尺度の解説 (本文より抜粋)

無感情 (apathy) 評価尺度	
Apathy Evaluation Scale (AES)	4 ポイントの Likert 尺度で採点される 18 項目からなり、スコアが高いほど apathy が重度であることを示す。18 項目の中には患者評価のみの 4 項目の自己評価項目と、評価担当者による患者見解の評価が必要な 1 項目が含まれる。患者評価、医師評価、情報提供者評価の各バージョンがある。
Apathy Scale (AS)	4 ポイントの Likert 尺度で回答する質問形式の 14 項目からなる。オリジナルの患者自己評価バージョンでは検査者が患者に質問を読み聞かせるが、介護提供者が評価を行うバージョンも利用できる。Marin による AES は検査の負担が大きすぎるということで、本尺度は特に PD 患者向けに開発されたものである。AS は AES の簡略・修正バージョンである。
Apathy Inventory (AI)	患者自己評価バージョンは 3 項目からなる。患者はまず、各自の行動に何らかの変化が生じたかどうかについて回答し、回答が肯定的な場合には、その変化を 12 ポイントの Likert 尺度で評価するよう求められる。情報提供者が評価するバージョンも同じ 3 項目からなる。回答者が「はい」と答えた場合には、症状の頻度と程度を評価する 2 つの質問が追加される。
Lille Apathy Rating Scale (LARS)	最近開発された評価尺度であり、9 領域に分割された 33 項目からなる。定型的な面接形式で患者に質問する。最初の 3 つの質問は 5 ポイントの Likert 尺度で採点されるが、残りの項目は「はい」または「いいえ」で回答する。LARS の総スコアの範囲は -36 ~ +36 であり、正のスコアは apathy がより重度であることを示す。
Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の項目 4 (意欲 / 自発性)	UPDRS は PD で最も広く使用されている評価尺度で、4 つのセクションからなる。Part I は気分、精神機能および行動を評価するもので 4 項目からなる。項目 1 ~ 3 は知的機能障害、思考障害、抑うつ状態を評価するが、ここでは触れないこととする。項目 4 は意欲 / 自発性を評価するもので、本レビューの対象としている領域である。本項目は 0 ~ 4 の 5 ポイントの尺度で評価し、スコアが高いほど意欲および / または自発性の低下が大きいことを示す。本項目は特に活動性に関連し、apathy の情動面の状態は対象としない。
Neuropsychiatric Inventory (NPI) の項目 7 (apathy)	認知症患者にみられる 10 種類の行動障害、すなわち妄想、幻覚、興奮 / 攻撃性、抑うつ、不安、多幸感 / 上機嫌、apathy、脱抑制、刺激性 / 情動不安定、異常運動行動を評価するため、医師が行う定型的面接として開発された。その後、睡眠障害と食欲障害も含む 12 項目のバージョンが開発された。本レビューで評価したのは項目 7 (apathy) のみである。項目 7 を含むすべての項目はスクリーニング目的の質問からなり、肯定的な回答が得られた場合には、症状の頻度と程度を評価するための追加質問が実施される。apathy 関連項目の場合、このスクリーニング目的の試験は 4 つの質問からなる。
無快感症 (anhedonia) 評価尺度	
Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS)	14 項目の文章からなる自己評価尺度で、患者は 4 ポイントの Likert 尺度を用い、その内容に当てはまるか当てはまらないかを回答する。したがって本尺度はある 1 つの症状についてその有無と程度を評価するものである。従来法よりも簡潔で、「社会的地位、性別、年齢、食習慣、国籍に左右されにくい、より簡便な anhedonia の評価尺度」を作成することを目指して開発されたものである。
身体的・社会的 anhedonia に関する Chapman 尺度	統合失調症や抑うつ障害などの精神疾患患者にみられる anhedonia の評価において、おそらく最も広く使用されている評価尺度である。オリジナルの尺度は 88 項目の〇×式質問からなり、次の 2 つのサブスケールに分けられる。すなわち、身体的 anhedonia に関する 40 項目のサブスケールと社会的 anhedonia に関する 48 項目のサブスケールである。スコアが高いほど anhedonia が重度であるが、イタリア語翻訳版は例外で、スコアが高いほど anhedonia は逆に軽度である。身体的 anhedonia に関する尺度は 61 項目の構成に改訂され、社会的 anhedonia の尺度とは独立に使用されることも多い。時間枠は明確に定義されていない。

Abstract

深部脳刺激の作用機序に関する最新の見解

Latest View on the Mechanism of Action of Deep Brain Stimulation

*Constance Hammond, PhD, Rachida Ammari, Bernard Bioulac, MD, PhD, Liliana Garcia, PhD

*Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED, U901), Unité mixte Inserm-Université Aix Marseille II, Marseille Cédex 9, France

大脳皮質－大脳基底核－視床－大脳皮質ループの様々な部位に 100 Hz 以上の高周波刺激 (stimulation at high frequency; HFS) を与える深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) は、パーキンソン病、ジストニア、強迫性障害 (OCD) などの神経疾患症状をどのような機序で緩和するのだろうか。HFS で得られる効果のすべてまたは大部分が、刺激した脳構造に対する局所作用に起因するのであろうか。それとも、HFS が遠隔の脳構造にも作用し、その作用も介して効果が発揮されるのであろうか。実際のところ、HFS は細胞外刺激として、求心性軸索および遠心性軸索の両サブセットを活性化し、発生中の自発的スパイクと衝突する逆方向性スパイクと、標的ニューロンにシナプス応答を誘発する

順方向性スパイクを発生させると考えられている。本総説では、HFS が脳内ネットワークのいくつかの節点 (nodal point) に規則的な活動を誘発することで、自発的に生じている病的パターンが抑制される可能性を提唱する。したがって、HFS 電極挿入部位として最適なのは、別の副作用を引き起こすことなく、発火リズムに障害のある特定ニューロン集団の大部分に HFS 誘発性活動を広められるような領域であろう。最大の難問は、自発的な病的神経活動を抑制する規則的な HFS 誘発性活動が、大脳皮質－大脳基底核－視床－大脳皮質ループにおけるニューロンのプロセッシングを回復させる機序であるが、上記の知見はこの課題への取り組みに役立つと考えられる。

Movement Disorders Vol. 23, No. 15, 2008, pp. 2111–2121

Key Word DBS, 電気生理学, 逆方向性スパイク, パーキンソン, ジストニア, OCD

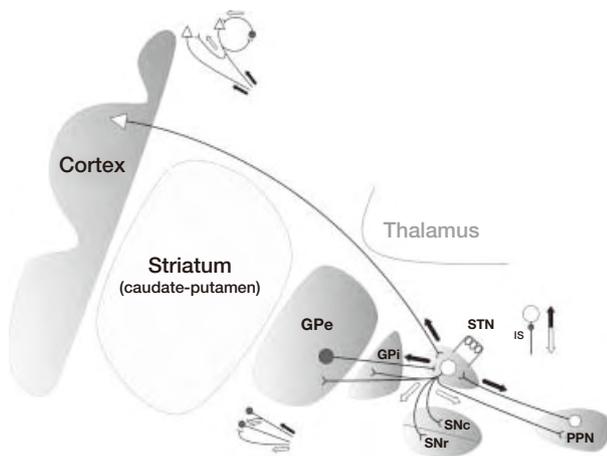


Figure 1 視床下核 (subthalamic nucleus; STN) および大脳基底核のネットワーク。STN-HFS は軸索を選択的に刺激し、逆方向性 [STN, 運動皮質, 淡蒼球外節 (external pallidal segment; GPe), 大脳脚橋核 (pedunculopontine nucleus; PPN) の細胞体に向かう], および順方向性 [GPe, 淡蒼球内節 (internal pallidal segment; GPi), 黒質網様部 (substantia nigra pars reticulata; SNr), 黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta; SNc), PPN に向かう] に伝搬するスパイクを発生させる。スパイクが通過する神経線維も活性化される。この結果、黒質 (substantia nigra; SN) や淡蒼球 (globus pallidus; GP) などの大脳基底核は、運動皮質野とともに STN-HFS の直接的影響を受ける。線条体はドパミン作動性 SNc ニューロンや皮質求心性神経の変化を介し、主に間接的な影響を受ける。逆方向性スパイクはある構造に戻ってくると、細胞体および軸索側枝に侵入し、他の投射ニューロンや局所存在ニューロンが存在する場合にはこれらも活性化する。皮質ネットワーク (上) と GPe ネットワーク (下) の簡略図を示す。■: STN-DBS の直接的影響を受けるニューロン集団, □: STN-DBS の間接的影響を受けるニューロン集団, →: 逆方向性の軸索活性化, ⇨: 順方向性の軸索活性化, ●—: GABA 作動性ニューロン, ○—: グルタミン酸作動性ニューロン

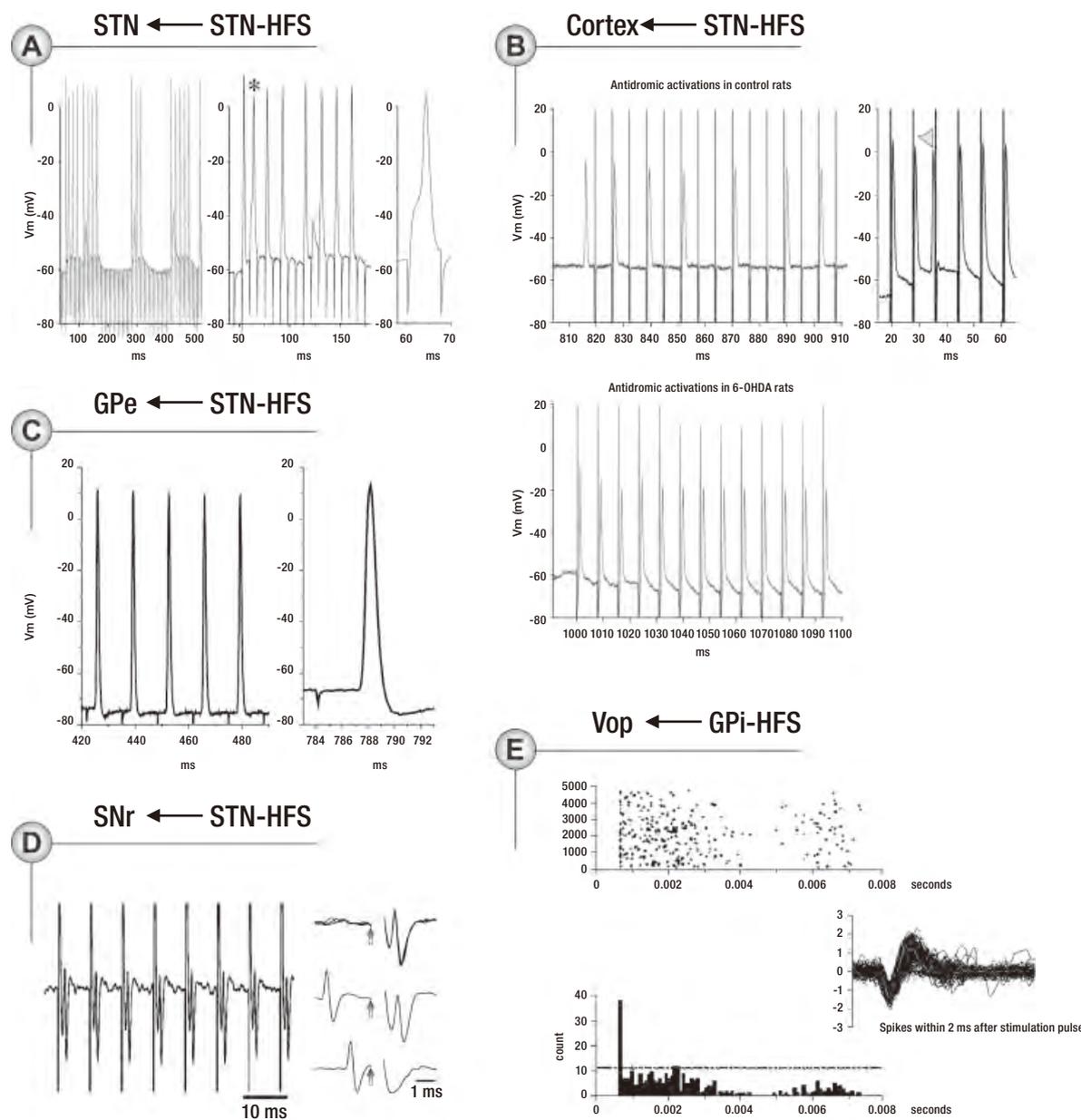


Figure 2 HFS 誘発性の逆方向性スパイク。(A) STN-HFS に反応した STN ニューロンの局所的活性化〔注: $t = 120$ ms における軸索起始部 (initial segment; IS) スパイク (中央図) と軸索起始部-細胞体樹状突起 (initial segment-somatodendritic; IS-SD) における中断 (break) (右図)〕 (Garcia ら, 未発表図)。(B) STN-HFS に反応した運動皮質ニューロンに対する逆方向性の侵入〔矢頭は衝突を示す (右図)〕。(C) STN-HFS に反応した GPe ニューロン (Ammari ら, 未発表データ)。(D) STN-HFS に反応した SNr ニューロン〔注: 衝突 (右図, 最下段の波形)〕。(E) GPI-HFS に反応した視床の後側腹側核 (ventral oralis posterior nuclei; Vop) ニューロン〔刺激後のラスタプロット (上図), ヒストグラム (下図), 逆方向性スパイク (右図)〕。

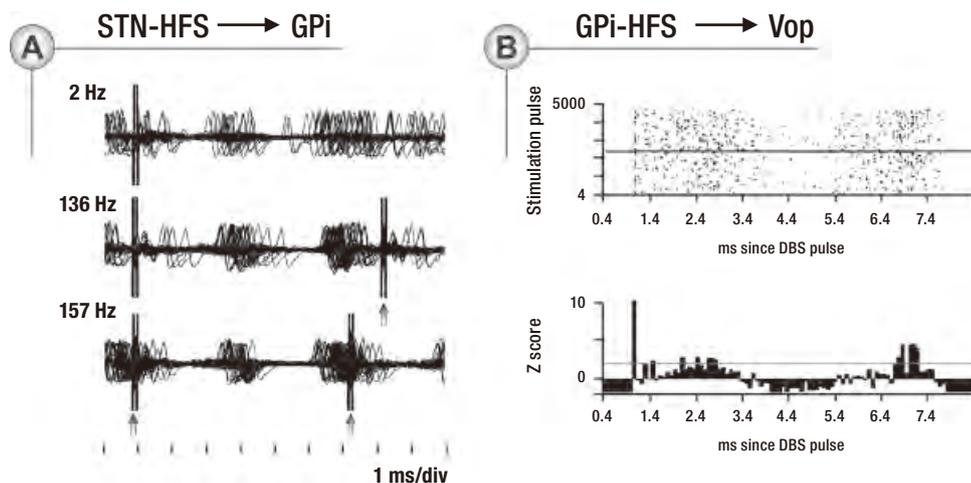


Figure 3 HFS 誘発性の順方向性反応。(A) STN-HFS に反応した GPi ニューロン (興奮-阻害-興奮の複雑なシーケンス), (B) GPi-HFS に反応した視床 Vop ニューロン〔逆方向性の活性化に続く興奮-阻害-興奮の複雑なシーケンス, 刺激後ラスタプロット (上図), ヒストグラム (下図)〕の順方向性反応。

Abstract

ノルディックウォーキングはパーキンソン病患者の運動能力を改善する

Nordic Walking Improves Mobility in Parkinson's Disease

*Frank J.M. van Eijkeren, PT, Ruud S.J. Reijmers, PT, Mirjam J. Kleinveld, PT, Angret Minten, RN, Jan Pieter ter Bruggen, MD, PhD, and Bastiaan R. Bloem, MD, PhD

*Department of Neurology, Jeroen Bosch Hospital, 's-Hertogenbosch, The Netherlands

ノルディックウォーキングはパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の運動能力 (mobility) を改善する可能性がある。本研究では、ノルディックウォーキングの有益な効果がトレーニング期間後も持続するかどうかを検討した。PD 患者 19 例〔男性 14 例, 平均年齢 67.0 歳 (範囲 58 ~ 76 歳), Hoehn and Yahr 病期 I ~ III〕に対し, 6 週間のノルディックウォーキング運動プログラムを実施した。トレーニング前 (T1), トレーニング期間直後 (T2), そして 9 例のサブグループではトレーニング期間の 5 カ月後 (T3) にも運動能

力を評価した。T2 の時点では, 10 m 歩行速度, timed get-up-and-go-test (TUG), 6 分間歩行試験, 生活の質 (PDQ-39) に有意な改善が認められた。すべての効果が T3 の時点でも持続して認められた。コンプライアンスは非常に良好であり, 有害作用もなかった。これらの予備的な試験結果から, ノルディックウォーキングは PD 患者の運動不足を解消し, 生活の質を改善する上で, 楽しく安全かつ有効な方法である可能性が示唆される。大規模な無作為臨床試験の実施が望まれる。

Movement Disorders Vol. 23, No. 15, 2008, pp. 2239–2243

Key Word パーキンソン病, 運動, ノルディックウォーキング, 理学療法



Figure 1 ノルディックウォーキングの方法と用具 (写真は 2 名の健常成人)

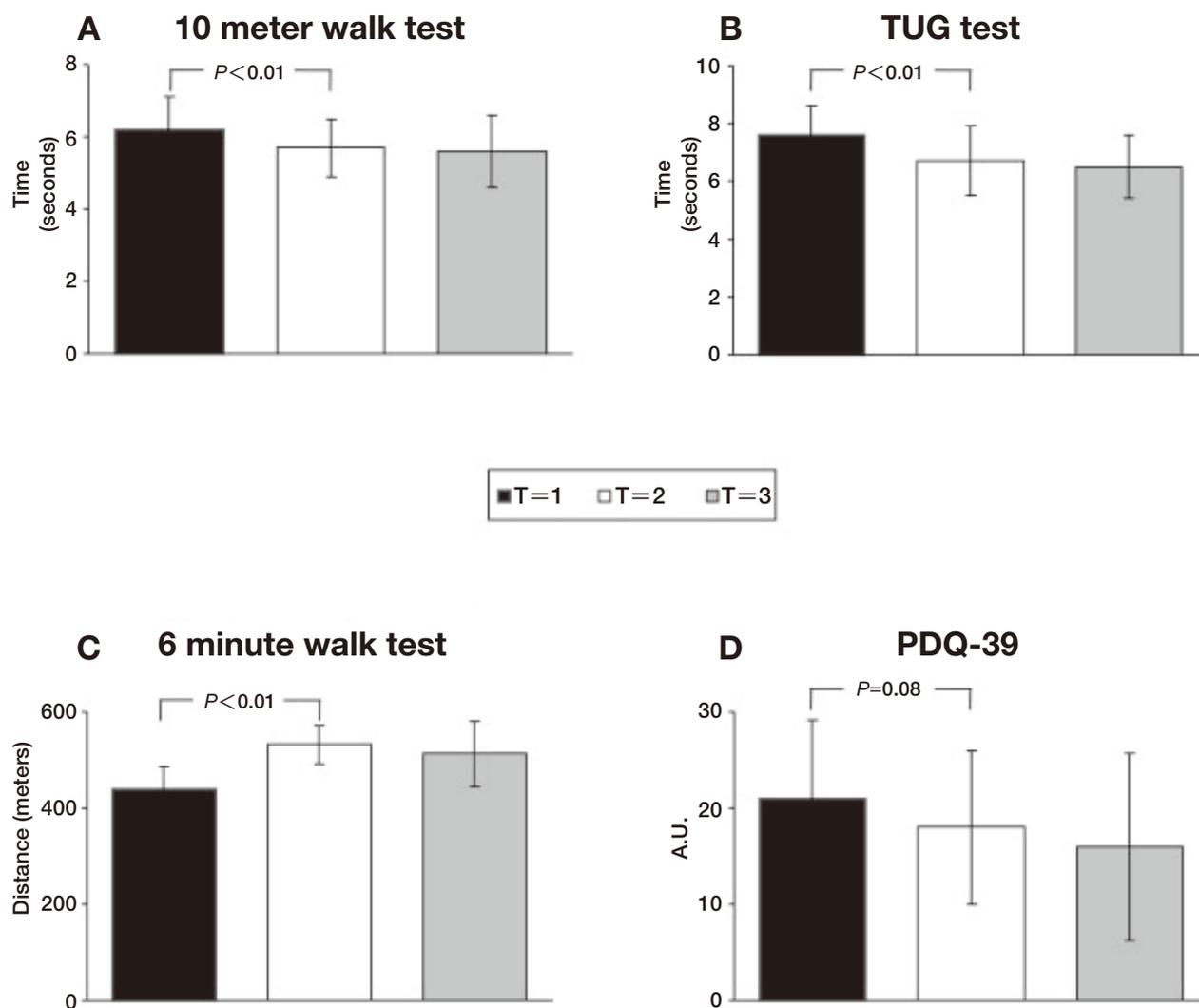


Figure 2 トレーニング前のベースライン時 (T1)、トレーニング期間直後 (T2)、トレーニング期間の5ヵ月後 (T3) における4つの転帰評価項目〔10 m 歩行速度, timed get-up-and-go-test, 6分間歩行試験, 生活の質 (PDQ-39)〕の結果。3時点の評価をすべて完了した患者サブグループ9例の結果を示したが、T1 および T2 間の差は患者群全体 (19例) と同程度であった。PDQ-39の差は患者サブグループ9例では有意の傾向があったが有意差はなく ($p = 0.08$)、患者群全体では有意差がみられた ($p < 0.01$)。

Abstract

幻覚を伴うパーキンソン病患者の複雑視覚刺激に対する脳反応：機能的磁気共鳴画像による研究

Brain Response to Complex Visual Stimuli in Parkinson's Patients with Hallucinations: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study

* **Blanca Ramírez-Ruiz, PhD, María-José Martí, MD, PhD, Eduardo Tolosa, MD, PhD, Carlos Falcón, PhD, Nuria Bargalló, MD, PhD, Francesc Valldeoriola, MD, PhD, and Carme Junqué, PhD

*Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Barcelona, Spain

**Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における幻視 (visual hallucination; VH) は、視覚連合野における灰白質の減少や、後頭葉および前頭葉における異常な脳活性化パターンと関連することが報告されている。しかし、これまでに行われたすべての機能的磁気共鳴画像 (fMRI) 研究で使用されているのは単純視覚刺激である。これらを踏まえ、one-back face detection task における脳活性化パターンの比較を目的に本研究を実施した。VHのあるPD患者10例、VHのないPD患者10例、年齢と学歴を一致させた対照被験者10例を対象とした。fMRI撮影時の課題 (one-back face detection task) では、21枚の顔写真で構成される3ブロックの刺激 (活性化条件) と、モザイク模様のカラールパターン21枚で構成される3ブロックの対照刺激 (対

照条件) を使用した。被験者には、同じ刺激が2回連続して現れた場合に「キー」を押すよう求めた。顔写真で刺激した条件下では、VHのあるPD患者はVHのない患者に比べ、下前頭回 [Brodmann野 (Brodmann area; BA) 10,47], 上前頭回 (BA 6/8), 中前頭回 (BA 8), 前帯状回 (BA 31/32) など、いくつかの右前頭前野の活性化が有意に低下していた。対照条件下では、VHのあるPD患者はVHのない患者に比べ、右下前頭回の活性化亢進が認められた。注意制御を司る前頭野に機能障害があると、その視覚刺激が何らかの情報をもっているか否かにかかわらず、脳内の視覚刺激処理に異常が生じ、VHが出現しやすくなる可能性が考えられる。

Movement Disorders Vol. 23, No. 16, 2008, pp. 2335–2343

Key Word パーキンソン病, 幻視, fMRI, 注意, 顔認識, 前頭前皮質

Table 3 顔対比検出課題で対照課題を上回る活性化が認められ、群間に有意差があった座標位置と Brodmann 野 (Brodmann area; BA)

Locations	Talairach coordinates				Cluster size*
	x	y	z	t	
PD + VH < PD without VH					
Right inferior frontal gyrus pars orbitalis (BA 10)	54	28	15	6.58	276 ^a
Right inferior frontal gyrus (BA 47)	50	25	2	4.85	
Right superior frontal gyrus (BA 6/8)	20	18	51	5.75	1043 ^a
Right cingulate gyrus (BA 31)	12	-4	46	4.69	
Right middle frontal gyrus (BA 8)	40	21	36	4.56	
Left caudate	-16	22	19	3.95	42
Left superior frontal gyrus (BA 6/8)	-10	23	41	3.83	32
Left superior frontal gyrus (BA 6)	-10	-6	47	3.75	102
Left middle frontal gyrus (BA 6)	-24	9	42	3.65	
Left superior frontal gyrus (BA 6)	-22	6	53	3.59	
PD without VH > Healthy controls					
Right superior frontal gyrus (BA 6/8)	16	12	44	4.08	328 ^a

* $p < 0.001$ を有意とした (ボクセルレベル, 未補正)。

^aFWE (family-wise error) による多重比較の補正後, $p < 0.05$ でお有意性が認められたクラスター。

Table 2 各群において対照課題に比べ顔対比検出課題で有意な活性化が認められた座標位置と Brodmann 野 (Brodmann area; BA)

Locations	Talairach coordinates			<i>t</i>	Cluster size*
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		
Controls					
Frontal lobe					
Right anterior cingulate (BA 31/32)	-10	45	0	6.76	240
Parietal lobe					
Bilateral supramarginal gyrus (BA 40)	48 -49	-61 -57	25 16	7.09 6.68	378 504
Temporo-occipital lobe					
Right inferior occipital gyrus (BA 19)/fusiform gyrus	44	-67	-12	8.66	473
PD patients without hallucinations					
Frontal lobe					
Right middle frontal gyrus (BA 46)/inferior frontal gyrus (BA 10)	49	7	33	10.83	881
Parietal lobe	-	-	-	-	-
Temporo-occipital lobe					
Right fusiform gyrus (BA 37)	44	-73	9	12.03	1309
Left middle occipital gyrus (BA 19)	-49	-66	7	11.16	790
PD patients with visual hallucinations					
Frontal lobe	-	-	-	-	-
Parietal lobe					
Right supramarginal gyrus (BA 40)	51	-60	7	10.24	259
Temporo-occipital lobe					
Left fusiform gyrus (BA 37)	-36	-69	-13	9.08	320

* $p < 0.001$ を有意とした (ボクセルレベル, 未補正)。FWE (family-wise error) による多重比較の補正後, $p < 0.05$ でなお有意性が認められたクラスターのみを示す。

Table 4 顔対比検出課題で対照課題を上回る活性化が認められ, VH のある PD 患者群と VH のない PD 患者群との間で有意差があった座標位置と Brodmann 野 (Brodmann area; BA) (抗精神病薬の服用を共変量とした)

Locations	Talairach coordinates			<i>t</i>	Cluster size*
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		
PD + VH < PD without VH					
Right inferior frontal gyrus pars orbitalis (BA 10)	54	28	13	7.95	345 ^a
Right middle frontal gyrus (BA 10)	42	39	2	5.18	
Right superior frontal gyrus (BA 6/8)	20	16	53	5.20	118
Right inferior frontal gyrus (BA 44)	57	1	20	4.57	114
	30	25	37	4.27	
Right middle frontal gyrus (BA 8)	40	21	36	4.01	140
	36	21	27	3.81	

* $p < 0.001$ を有意とした (ボクセルレベル, 未補正)。

^aFWE (family-wise error) による多重比較の補正後, $p < 0.05$ でなお有意性が認められたクラスター。

Abstract

パーキンソニズムおよびハンチントン病における拍手徴候 (applause sign)

Applause Sign in Parkinsonian Disorders and Huntington's Disease

*Laura J.C. Wu, MD, PhD, Oraporn Sitburana, MD, Anthony Davidson, BS, and Joseph Jankovic, MD

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

拍手徴候 (applause sign) は、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) などの神経変性疾患を示す徴候としてすでに報告されている。疾患の識別における拍手徴候の感度、特異度、陽性適中度を評価するため、PSP 患者、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者、多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) 患者、大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD) 患者、ハンチントン病 (Huntington's disease; HD) 患者の拍手徴候を検討した。まず評価担当者が実演してみせ、続いて被験者に手を3回たたかよう指示した。被験者の拍手について、3 = 3回のみ手をたたき、2 = 4回手をたたき、1 = 5 ~ 10回手をたたき、0 = 11回以上手をたたき、

として採点した。この拍手試験 (clap test) の様子をビデオテープに録画し、評価した。CBD 患者、MSA 患者、PSP 患者では、正常対照群と比較して拍手試験スコアに有意差が認められた。この拍手試験により、CBD 患者を PD 患者 ($p < 0.005$) および HD 患者 ($p < 0.005$) と鑑別できたが、PSP 患者を他のパーキンソニズム患者群と識別することはできなかった。パーキンソニズム患者と正常被験者との鑑別における拍手徴候の特異度は 100% であり、CBD 患者で最も感度が高かった。拍手徴候はパーキンソニズムにきわめて特異的な徴候であると結論づけられるが、PSP に特異的な徴候とは言えない。拍手徴候は CBD に対する感度が最も高いと考えられる。

Movement Disorders Vol. 23, No. 16, 2008, pp. 2307–2311

Key Word 拍手徴候 (applause sign), パーキンソン病, 進行性核上性麻痺, 多系統萎縮症, ハンチントン病

Table 4 諸々のパーキンソニズム (PD, CBD, MSA, PSP) および HD における拍手徴候の感度, 特異度, 陽性適中度の比較

Compared to all other group	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)
PD	12.5	49.0	10.3
CBD	77.8	66.7	24.1
MSA	53.9	64.5	24.1
PSP	52.6	66.1	34.5
HD	20.0	58.5	6.9

PD: パーキンソン病, CBD: 大脳皮質基底核変性症, MSA: 多系統萎縮症, PSP: 進行性核上性麻痺, HD: ハンチントン病, NC: 正常対照, PPV: 陽性適中度



ビ・シフロールの広告ビジュアルが変わりました。

ドパミン作動性パーキンソン病治療剤

ビ・シフロール[®]錠 0.125mg
0.5mg

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

劇薬、処方せん医薬品^注)

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

薬価基準収載

※「効果・効能」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、2008年9月改訂添付文書をご参照ください。

製造販売 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

資料請求先 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower
☎0120-189-779(受付時間：9:00～18:00土・日・祝日・弊社休業日を除く)



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社