



# Movement Disorders

## INCLUDED IN THIS ISSUE

### Full Articles

パーキンソン病における慢性疼痛：DoPaMiP 調査（フランスの横断的研究）

パーキンソン病治療のための補足運動野に対する高周波数 rTMS

### Abstracts

卵巣奇形腫関連の脳炎にみられる特徴的な運動障害

他 11 本収載

# Movement Disorders



Official Journal of the Movement Disorder Society

EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

BASIC SCIENCE REVIEWS  
SUB-SPECIALTY EDITOR

**Etienne Hirsch**  
Paris, France

HISTORICAL REVIEWS  
SUB-SPECIALTY EDITOR

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

CLINICAL REVIEWS  
SUB-SPECIALTY EDITOR

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

## INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

**Angelo Antonini**  
Monza, Italy

**Alim L. Benabid**  
Grenoble, France

**Catherine Bergeron**  
Toronto, Ontario, Canada

**Kailash Bhatia**  
London, United Kingdom

**Bastiaan Bloem**  
Nijmegen, The Netherlands

**Vincenzo Bonifati**  
Rotterdam, The Netherlands

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

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

**Carlo Colosimo**  
Rome, Italy

**Nico Diederich**  
Luxembourg City, Luxembourg

**Richard C. Dodel**  
Bonn, Germany

**Bruno Dubois**  
Paris, France

**Murat Emre**  
Istanbul, Turkey

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

**Victor Fung**  
Westmead, Australia

**Oscar Gershanik**  
Buenos Aires, Argentina

**Nir Giladi**  
Tel Aviv, Israel

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

**Donald Grosset**  
Glasgow, United Kingdom

**Regina Katzenschlager**  
Vienna, Austria

**Christine Klein**  
Luebeck, Germany

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

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

**Hiroshi Matsuda**  
Saitama, Japan

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

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

**Ludger Schoels**  
Tuebingen, Germany

**Anette Schrag**  
London, United Kingdom

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

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

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

**Yoshikazu Ugawa**  
Tokyo, Japan

**Francesc Valldeoriola**  
Barcelona, Spain

**Valerie Voon**  
Bethesda, Maryland, USA

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

 **WILEY-BLACKWELL**

Published by Blackwell Publishing KK

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

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

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

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

Japanese edition 2008

ISSN 1881-901X

© 2008 Blackwell Publishing KK

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

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

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

e-mail: [ProductionJapan@wiley.com](mailto: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.3 January 2009

<p>監修: <b>水野 美邦</b> 順天堂大学医学部附属 順天堂越谷病院院長</p>	<p>編集委員: <b>梶 龍兒</b> 徳島大学医学部神経内科教授 (五十音順) <b>近藤 智善</b> 公立大学法人和歌山県立医科大学 神経内科教授</p> <p><b>野元 正弘</b> 愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科教授</p> <p><b>服部 信孝</b> 順天堂大学医学部脳神経内科教授</p> <p><b>山本 光利</b> 香川県立中央病院神経内科主任部長</p>
--	---

## Full Articles

パーキンソン病における慢性疼痛: DoPaMiP 調査 (フランスの横断的研究) —————	2
パーキンソン病治療のための補足運動野に対する高周波数 rTMS —————	12

## Abstracts

卵巣奇形腫関連の脳炎にみられる特徴的な運動障害 ————	21	小脳性運動失調症は臓器特異的自己免疫疾患の可能性はある —————	32
パーキンソン病における自動車運転評価: 新たな能力予測因子か —————	22	性比の変化から喫煙とパーキンソン病との 関連が支持される —————	34
ハンチントン病の CAG リピート長と 臨床的進行との関連性 —————	24	パーキンソン病における生活の質: 各症状の相対的重要性 —————	36
加齢性の原発性進行性ミオクローヌス —————	26	パーキンソン病においてジスキネジアと疼痛は 同じ病態生理学的機序を共有しているか —————	38
パーキンソン病症状は REM 睡眠行動障害に 関連して変化する —————	28	本態性振戦患者におけるパーキンソン病の発症: 患者53例を対象とした臨床的相関の検討 —————	40
パーキンソン病患者の <i>Helicobacter pylori</i> 感染と motor fluctuation —————	29		
遅発性および無歯性口部ジスキネジアの 拡散強調画像と磁化移動画像 —————	30		

# パーキンソン病における慢性疼痛：DoPaMiP 調査 (フランスの横断的研究)

## Chronic Pain in Parkinson's Disease: The Cross-Sectional French DoPaMiP Survey

\*Laurence Nègre-Pagès, PhD, Wafa Reagraui, MD, Didier Bouhassira, MD, Hélène Grandjean, MD, and Olivier Rascol, MD, PhD, on behalf of the DoPaMiP Study Group (Investigators listed at end of report)

\*Department of Clinical Pharmacology, University Hospital, Toulouse, France, and LN-Pharma, Toulouse, France

疼痛はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の症状として一般的であるが、あまり研究はなされていない。DoPaMiP 調査の目的は、PD 患者における慢性疼痛の有病率を評価すること、慢性疼痛がある PD 患者の特徴を明らかにすること、鎮痛薬の使用状況を記録することである。横断的調査として、約 450 例の PD 患者を対象に構造化・標準化した診察を行い、自記式質問票調査を行った。あらかじめ設定した基準に従って、PD に関連する疼痛と PD に関連しない疼痛を特定した。PD 以外の慢性疾患がある患者 98 例についても検討し、PD 患者集団の疼痛の頻度がこの集団よりも高いかどうか評価した。慢性疼痛は PD 患者の 2/3 (450 例中 278 例) に認められた。非慢性疼痛 (持続期間 < 3 ヶ月) の PD 患者 25 例は以後の解析から除外した。PD 患者の 26% (425 例中 111 例) が PD に関連しない疼痛 (主に変形性関節症による「非 PD 性疼痛」) を有し、39.3% (425 例中 167 例) が PD に関連する慢性疼

痛 (「PD 性疼痛」) を有していた。後者の「PD 性疼痛」の患者群のうち、疼痛の原因が PD のみであったのは 103 例であり、他の 64 例では別の疾患 (主に変形性関節症) に起因する疼痛が PD によって間接的に増強されていた。「PD 性疼痛」がある PD 患者では、疼痛がない PD 患者もしくは「非 PD 性疼痛」の患者に比べ、PD 発症時年齢が低く、運動合併症が多く、抑うつ症状がより重度であった。「PD 性疼痛」は「非 PD 性疼痛」よりも激痛であったにもかかわらず ( $p = 0.03$ )、医師への報告頻度は低く ( $p = 0.02$ )、鎮痛薬の使用頻度も低かった。骨・関節関連併存疾患で補正すると、PD 患者では非 PD 患者よりも疼痛の頻度が 2 倍高かった [オッズ比 (odds ratio; OR) = 1.9, 95% CI = 1.2 ~ 3.2]。PD 患者では慢性疼痛の発現頻度が高いにもかかわらず、過小報告されている。この問題に関する認識を高め、鎮痛療法の評価を改善する必要がある。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 10, 2008, pp. 1361–1369

**Key Word** パーキンソン病, 慢性疼痛, 横断的調査

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における疼痛は、十分に認識されていない。PD 患者の疼痛を扱った研究は少なく、三次医療施設の少数例を対象とした研究に限られており、比較対照群が設定されていないほか、様々なタイプの慢性疼痛に関する標準的定義の規定もなく、系統的評価も行われていない<sup>1-4</sup>。DoPaMiP (Douleur et maladie de Parkinson en Midi-Pyrénées) 調査の目的は、(1) 妥当性が確認されている定義を用いて一般的な PD 患者集団における慢性疼痛の有病率を評価すること、(2) 疼

痛がある PD 患者と疼痛がない PD 患者の症状と治療法を比較すること、(3) PD 患者集団における疼痛の頻度が PD 以外の慢性疾患の患者集団よりも高いかどうかを検討することである。

## 方法

### 試験デザインおよび対象集団

Midi-Pyrénées Region の神経内科医 95 名のうち 28 名が

開業する外来クリニックにおいて、受診順に連続 25 例の PD 患者に対し、本横断的調査への参加を呼びかけた。適格基準は、UK PD Society Brain Bank の診断基準を満たし<sup>5</sup>、年齢 ≥ 18 歳、Mini Mental State Examination (MMSE) スコア > 24<sup>6</sup>、深部脳刺激なし、重篤で緊急を要する致死の疾患がないこととした。疼痛有病率を比較するため、PD 以外の理由で一般開業医 (general practitioner; GP) を受診した外来患者も登録した。

## 患者評価

構造化面接により、社会人口学的特徴、PD の病歴、併存疾患、治療に関する情報を収集した。神経内科医 (本調査のための事前研修を受けた) が詳細な神経学的検査を行い、国際疼痛学会 (International Association for the Study of Pain; IASP) の定義 (実際の組織損傷または潜在的な組織損傷を伴うか、このような組織損傷と関連して報告される不快な感覚的および情動的経験で、3 ヶ月を超えて持続するもの<sup>7</sup>) に従って、慢性疼痛がある患者とない患者 (「非疼痛」群) を特定した。疼痛の強度は、100 mm の視覚的アナログ尺度 (visual analog scale; VAS) (0 = 無痛, 100 = 想像できる最悪の疼痛) で評価した<sup>8</sup>。DoPaMiP 調査に参加する専門医の総意に基づき、疼痛の特性に関する所定の具体的情報、すなわち疼痛と PD との関連に関する患者の意見、部位、持続期間、頻度、増悪因子、PD 症状との時間的・部位的関連 (発現の時期と部位)、運動合併症の影響 (motor fluctuation, 「off」期ジストニア, 「on」期ジスキネジア)、抗パーキンソン病治療薬に関する情報を収集した。神経内科医は、これらの情報ならびに各自の最善の臨床判断により、慢性疼痛を「非 PD 性疼痛」(PD とは別の原因による疼痛で、PD によって増強されていない疼痛) と「PD 性疼痛」(PD を原因とする疼痛、もしくは PD によって増強された疼痛) の 2 つのカテゴリーに分類した。さらに後者のカテゴリーは、(1) PD と直接的に関連した疼痛 (「直接的 PD 性疼痛」): 病歴、診察所見、検査所見または画像所見から疼痛が他の健康問題に起因するとは考えられない場合、(2) PD と間接的に関連した疼痛 (「間接的 PD 性疼痛」): 疼痛の原因は別にあるが (例えば変形性関節症)、固縮や姿勢異常または運動異常のために PD が疼痛を増強している場合、の 2 つに分けた。複数の疼痛がある患者は、最も重度の疼痛についてまず説明することとした。

パーキンソニズムは、Unified Parkinson's Disease Rating

Scale (UPDRS)<sup>9</sup> と Hoehn and Yahr (HY) scale<sup>10</sup> を用いて「on」状態で評価した。

PD 患者は、(1) 抑うつおよび不安症状 (Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS)<sup>11</sup>、(2) 睡眠の質 (Pittsburgh Sleep Quality Index; PSQI)<sup>12</sup>、(3) 健康関連の QOL (PD Questionnaire; PDQ-39)<sup>13</sup> を評価する各質問票に回答した。PD 患者の全般的活動性、気分、歩行能力、通常の仕事 (normal working)、他者との関係、睡眠、生きる喜びに対する慢性疼痛の影響度は、Brief Pain Inventory (BPI) の疼痛の悪影響に関する項目 (0: 悪影響なし ~ 10: 全面的な悪影響を受けている) を用いて評価した<sup>14</sup>。疼痛の感覚的および情動的側面は、フランス語版<sup>15</sup>の簡易 (short form; SF) -McGill Pain Questionnaire<sup>16</sup> を用いて評価した。さらに慢性疼痛がある患者には、疼痛を医師に報告したかどうか、また疼痛に使用した鎮痛薬の種類を尋ねた。

GP は PD 以外の疾患の患者群も同様に評価したが、PD に特異的な評価項目は除外した。これらの患者は調査終了時に組み入れ、PD 患者群と年齢範囲 (平均 = 70 歳) および性別 (男性 55%) を一致させた。

## データ管理と品質管理

データは Toulouse Clinical Pharmacology Unit で保管した。患者サンプルの 10% を対象に無作為かつ独立したモニタリングを行った。欠測値やデータの不一致については試験担当医師間で協議した。一貫性を保つため、2 名の PD 専門医 (OR, WR) が全症例を再検討した。本プロトコルは、データ保護委員会を含むフランス規制当局の承認を受けた。本研究は、Guidelines for Good Epidemiology Practice および ADELFF (Association Française des Epidémiologistes de Langue Française) の勧告に従って実施した。全患者から文書によるインフォームドコンセントを取得した。

## 検討した変数

PD 症状の評価に使用した UPDRS スコアは、総合スコア [Part II (ADL) + Part III (運動能力)、最重症スコア = 108]、 「ドバ反応性」サブスコア [振戦 (項目 20) + 無動 (項目 23 ~ 26 + 31) + 固縮 (項目 22)、最大スコア = 76]、 「体幹」サブスコア [転倒、すくみ現象、言語、姿勢、姿勢の安定性 (項目 13 + 14 + 18 + 28 + 30)、最大スコア = 20] である。HADS サブスコアは 2 つ [1

つは抑うつ症状 (HADS-D) で、もう1つは不安症状 (HADS-A)、それぞれ最重症スコア = 21] 使用したが、サブスコア > 7 は、不安症状あるいは抑うつ症状の疑いがあるか、同症状がほぼ確実であることを示す<sup>11,17</sup>。「睡眠の質が不良な」患者の定義として、PSQI スコア > 5 を用いた<sup>12</sup>。健康関連の QOL は、PDQ-39 の総合スコアならびに各サブスコアで評価した<sup>13</sup>。

併存疾患は、6 つの WHO カテゴリー (心血管、代謝、骨・関節、睡眠、気分、「その他」)<sup>18</sup> に分類した。前月に使用した薬剤は、解剖学的作用部位・薬効・化学構造別 (anatomical therapeutic chemical; ATC) 分類<sup>19</sup> のコーディングシステムを用いて解析した。鎮痛薬は、WHO の 3 段階分類システム<sup>20</sup> を用いて分類した。各患者のレボドパ換算 1 日用量 (ドパミンアゴニスト、COMT 阻害剤、MAO-B 阻害剤について) は既報<sup>21</sup> に従って計算した。

## 統計解析

人口学的・臨床的特徴は、頻度、割合または平均値 ± 標準偏差 (standard deviation; SD) と 95% 信頼区間 (confidence interval; CI) で示した。

385 例という PD 患者のサンプルサイズを用いた場合、50% の慢性疼痛有病率 (精密度 = 0.05) の検出が可能であり (この仮説は文献<sup>2</sup> と一致)、疼痛がない患者群での頻度が 20% と推定される関連因子については、オッズ比 (odds ratio; OR) 2 を証明することができる ( $\alpha = 5\%$ ,  $\beta = 80\%$ )。疼痛が非 PD 患者群の 30% にみられ<sup>22</sup>、PD 患者群の方が疼痛頻度が 2 倍高いと仮定すると、各群 90 例というサンプルサイズにより、疼痛有病率の群間差 (PD 患者群と非 PD 患者群の差) を検出することができる ( $\alpha = 5\%$ ,  $\beta = 80\%$ )。以上の推定に基づき、欠測データが生じても検出力を確保できるよう、PD 患者群 450 例、PD でない慢性疾患患者群 100 例を組み入れる計画とした。

複数の慢性疼痛を報告した患者 (93 例) では、最も重度かつ厄介な疼痛に限定して解析した。非慢性疼痛 (持続期間 < 3 ヶ月) の患者 (25 例) は、最初の集団全体に関する包括的記述にのみ含めた。これらの症例は短期の急性症候群、または慢性症候群の初期相に該当する可能性があったため、以後の解析から除外した。疼痛に関して異なる特徴をもつ PD 患者群 [疼痛なし、非 PD 性疼痛、PD 性疼痛 (直接のおよび間接的)] については、ANOVA 検定と Student *t* 検定を用いて比較した。2 変量の  $\chi^2$  検

定により有意水準は 0.05 とした。PD に伴う疼痛の発現を最も良好に予測する因子を特定するため、変数減少ロジスティック回帰分析を実施した。この分析では疼痛のない患者との比較において、背景因子の偏りを除外する際の *p* 値の閾値を 0.05 とした<sup>23</sup>。有意と判明した関連因子は、説明変数としてモデルに組み入れた。これらの変数は中央値またはカットオフ値により類別した。これらのモデルの質の検討には Hosmer-Lemeshow 検定と尤度比検定を用いた。2 つのモデルにおいて潜在的な相互作用の可能性についても検討したが、そのような相互作用は認められなかった。

統計解析は Windows 用 SAS ソフトウェア version 9.1 で行った。

## 資金提供元の役割

本調査は French Programme Hospitalier Regional de Recherche Clinique の助成と複数の製薬会社からの無拘束の資金供与を受けた。これらの資金提供元が、試験デザイン、データ解析あるいは論文作成に関して何らかの介入を行うことはなかった。

## 結 果

合計で PD 患者 450 例および非 PD 患者 98 例を組み入れた。両者の主要な社会人口学的特徴は同等であった。患者の登録方法から予想できるように、身体的併存疾患 [心血管系疾患 (高血圧および不整脈)、代謝性疾患 (脂質異常症)、変形性関節症] の頻度は非 PD 患者群の方が高かった (これらの患者は PD 以外の疾患のために GP を受診した)。PD 患者群では、すでに報告されているように睡眠の質、不安および抑うつの各スコアが不良であった (Table 1)。

## PD 患者群に認められた慢性疼痛のタイプ (Figure 1 参照)

PD 患者 450 例のうち 147 例 (32.6%) では疼痛が報告されず、278 例 (61.8%) で慢性疼痛が認められた。残りの 25 例では疼痛が報告されたが、IASP の定義を満たさなかったため (持続期間 < 3 ヶ月)、以後の解析から除外した。

慢性疼痛があった PD 患者 278 例中 167 例 (60.1%) では、PD が疼痛の少なくとも一因となっていた (PD 性

**Table 1** PD 患者群および PD 以外の疾患の患者群の主な人口学的・臨床的特徴

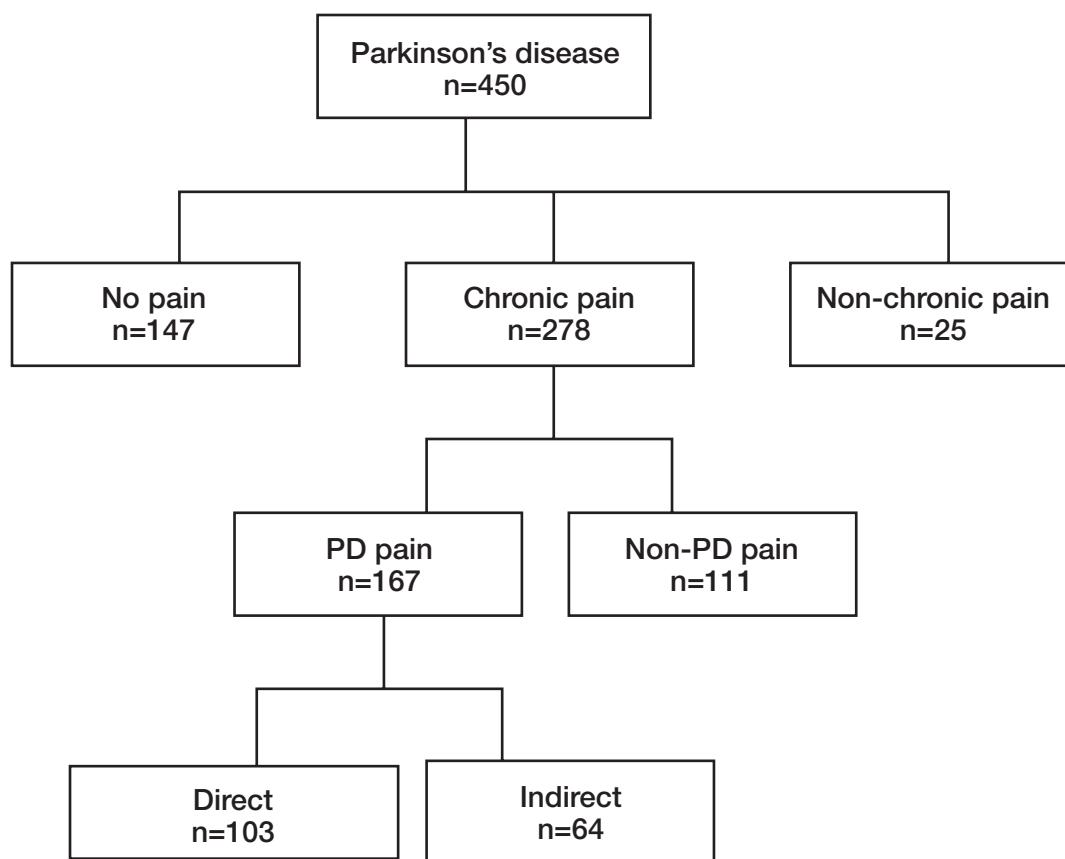
	Parkinsonian patients (n = 450)	Patients with disorders other than PD (n = 98)	P value
Age (years)	68.8 ± 9.7	70.3 ± 9.3	0.17
Sex (% male)	254 (56.4%) [52–61]	53 (54.1%) [44–64]	0.67
Age at which left education (years)	17.5 ± 5.9	16.9 ± 4.3	0.21
PSQI score	7.6 ± 4	6.1 ± 3.8	0.002
HADS-D score	6.6 ± 3.8	3.9 ± 3.2	<0.0001
HADS-A score	8.2 ± 3.9	6.5 ± 3.2	<0.0001
Comorbidities (%)	364 (80.9%) [77–85]	93 (94.9%) [91–99]	0.0007
Cardiovascular	178 (39.6%) [34–44]	62 (63.3%) [54–73]	<0.0001
Metabolic	145 (32.2%) [28–37]	54 (55.1%) [45–65]	<0.0001
Osteoarticular	111 (24.7%) [21–29]	43 (43.9%) [34–54]	<0.0001

データは平均値 ± SD または例数 (%) [95% CI]。

HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety (サブスコア), HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression (サブスコア), MMSE = Mini-Mental State Examination, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

疼痛群)。これらの患者のうち、PD 以外には疼痛原因を特定できなかったのは 103 例 (直接的 PD 性疼痛群) で、他の原因 (主に変形性関節症) による疼痛が PD によって増強されていたのは 64 例であった (間接的 PD 性疼痛群)。疼痛の特性に関する具体的情報によれば、直接的 PD 性疼痛群は均質ではなかった。すなわち、20 例では

疼痛が運動異常 (「off」期ジストニア) に関連していたが、別の 14 例では感覚検査所見が正常にもかかわらずニューロパチー性疼痛に類似した疼痛がみられ、さらに 4 例ではアカシジアとの関連を認めた。また、その他の多くの症例 (63 例) では、疼痛の説明があまり明確ではなく、深部痛、筋痛、痙攣、硬直、関節や腹部の不快感など、様々

**Figure 1** DoPaMiP 調査で PD 患者が報告した疼痛のタイプ

**Table 2** 疼痛がないPD患者群, PDに関連する慢性疼痛 (PD性疼痛) があるPD患者群, PDに関連しない慢性疼痛 (非PD性疼痛) があるPD患者群の人口学的・臨床的特徴

	No pain (n = 147)	PD-pain (n = 167)	Non-PD-pain (n = 111)	P value
Pain intensity (VAS)	—	6.5 ± 2.0 [6.2–6.8]	6.0 ± 2.2 [5.6–6.4]	0.03
SF-McGill score	—	16 ± 9.4 [14.4–17.5]	12.3 ± 8.3 [10.8–13.9]	0.002
Sensory score	—	6.9 ± 4.1 [6.3–7.6]	6.3 ± 4.3 [5.5–7.1]	0.25
Emotional score	—	9.1 ± 6.8 [8–10.1]	6.2 ± 5.1 [5.2–7.2]	0.0003
Sex (% male)	61.2% [53–69]	53.9% [46–61]	51.4% [42–61]	0.24
Age (years)	69.7 ± 10.4 [68–71.4]	66.4 ± 9.8 [64.9–67.9]	71.7 ± 7.7 [70.3–73.1]	<0.0001 <sup>†††,◇◇◇</sup>
MMSE score	28.0 ± 2.2 [27.6–28.3]	27.9 ± 2.6 [27.5–28.3]	28.0 ± 1.8 [27.6–28.3]	0.98
PD duration (years)	5.1 ± 5.5 [4.2–6.0]	7.1 ± 4.9 [6.3–7.8]	5.0 ± 4.4 [4.2–5.9]	0.0004 <sup>†††,◇◇◇</sup>
Age at PD onset (years)	65.1 ± 11.5 [63.2–67]	59.8 ± 10.1 [58.3–61.4]	67.2 ± 8.7 [65.6–68.9]	<0.0001 <sup>†††,◇◇◇</sup>
UPDRS (II+III) ON score	25.6 ± 13.9 [23.2–27.9]	32.3 ± 16.4 [29.7–34.9]	26.5 ± 13.5 [23.8–29.1]	0.0002 <sup>†††,◇◇◇</sup>
UPDRS axial subscore	3.8 ± 3.3 [3.2–4.4]	4.9 ± 3.4 [4.4–5.5]	3.9 ± 3.0 [3.4–4.5]	0.006 <sup>††</sup>
UPDRS dopa-responsive subscore	13 ± 7.6 [11.7–14.3]	15 ± 8.6 [13.6–16.3]	12.1 ± 7.3 [10.7–13.5]	0.01 <sup>†,◇◇</sup>
Hoehn and Yahr stage	2.1 ± 0.8 [2.0–2.3]	2.4 ± 0.8 [2.3–2.5]	2.1 ± 0.7 [2.0–2.3]	0.002 <sup>††,◇◇</sup>
Patients with motor fluctuations	19.1% [13–25]	44.9% [37–52]	19.8% [12–27]	<0.0001 <sup>†††,◇◇◇</sup>
Patients with dyskinesia	16.3% [10–22]	38.3% [31–46]	16.2% [9–23]	<0.0001 <sup>†††,◇◇◇</sup>
PSQI score	7.6 ± 3.9 [6.8–8.3]	7.8 ± 3.8 [7.2–8.4]	7.7 ± 4.3 [6.7–8.6]	0.89
Levodopa equivalent dose (mg/day)	771 ± 657 [661–882]	1175 ± 877 [1038–1311]	819 ± 674 [687–950]	<0.0001 <sup>†††,◇◇◇</sup>
Dopatherapy duration (years)	4.7 ± 4.6 [3.9–5.6]	6.1 ± 4.5 [5.4–6.8]	4.5 ± 4.2 [3.7–5.4]	0.01 <sup>†,◇◇</sup>

データは平均値±SD [95% CI] または% [95% CI]。

† p < 0.05, †† p < 0.01, ††† p < 0.001 (PD性疼痛 vs 疼痛なし)

◇ p < 0.05, ◇◇ p < 0.01, ◇◇◇ p < 0.001 (PD性疼痛 vs 非PD性疼痛)

非PD性疼痛と疼痛なしの比較において統計学的有意差なし。

MMSE = Mini-Mental State Examination, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

な感覚が報告されていた。

慢性疼痛があった残りのPD患者111例(39.9%)では、疼痛の原因はPD以外の疾患(111例中88例では変形性関節症)にあり、患者と神経内科医によれば、疼痛発現に対するPDの影響はなかった。

### 疼痛がないPD患者群, PD性疼痛があるPD患者群, 非PD性疼痛があるPD患者群の比較

VASおよびSF-McGill Pain Questionnaireの平均スコアは、非PD性疼痛患者よりもPD性疼痛患者で有意に高かった(Table 2)。全体として、PD性疼痛患者の年齢は疼痛がない患者や非PD性疼痛患者よりも低かった。また、PD性疼痛患者は、PD発症時年齢がより低く、PDはより重度(罹病期間とドパ療法実施期間がより長期、UPDRSおよびHY scaleのスコアが不良、運動合併症が高頻度、L-ドパ1日量が高用量)であった(Table 2)。これに対して、睡眠の質に関するスコアに差はなかった。

PD (PDQ-39) または慢性疼痛 (BPI) に関連したいくつかの健康関連のQOLに関する項目、また不安/抑うつスコアでは、他の患者群とPD性疼痛患者群との間に有意な差が認められた (Table 3)。多変量ロジスティック回帰分析によると、PD性疼痛に関連する因子は、PD発症時年齢 ≤ 65 歳、motor fluctuation の存在、抑うつ症状 (HADS-D > 7) であった (Table 4)。

鎮痛薬の使用は、PD性疼痛患者群の方が非PD性疼痛患者群やPD以外の疾患による慢性疼痛患者群(98例中57例)よりも少なかった (Table 5)。

### 慢性疼痛のサブタイプ (直接的PD性疼痛, 間接的PD性疼痛, 非PD性疼痛) によるPD患者の比較

直接的PD性疼痛(疼痛の原因はPDのみと考えられる)患者群は、他の2つの疼痛サブタイプの患者群と多くの点で異なっていた (Table 6)。すなわち、直接的PD性疼痛の発症時期は比較的最近であり、PD発症前の疼痛発現はそれほど多くはなかった。また、直接的PD性疼痛は身体的労作で悪化することは少なく、「off」期エピソード中に悪化することが多かったが、抗パーキンソン病薬による改善率は高かった。また、直接的PD性疼痛は下肢で頻繁に発現したが、医師への報告頻度は低かった。

直接的か間接的かを問わず、PD性疼痛は、非PD性疼痛に比べ不安/情動により悪化したり、「off」期エピソード中に増悪することが多く、抗パーキンソン病薬による改善率が高かった。

### PD患者群とPD以外の疾患の患者群における慢性疼痛有病率の比較

慢性疼痛は、PD患者450例中278例(61.8%)、PD以



**Table 3** PD 性疼痛または非 PD 性疼痛を伴う PD 患者群の不安と抑うつに関する HADS スコアおよび QOL

	No pain (n = 147)	PD-pain (n = 167)	Non-PD-pain (n = 111)	P value
<b>PDQ-39 total score</b>	24 ± 14 [21–26]	32 ± 14 [30–34]	27 ± 13 [25–30]	<0.0001 <sup>†††,◇◇</sup>
Mobility	27 ± 26 [22–31]	38 ± 25 [34–42]	32 ± 25 [27–37]	0.0005 <sup>†††</sup>
Activities of daily living	24 ± 23 [20–28]	34 ± 23 [30–37]	29 ± 21 [25–33]	0.0006 <sup>†††</sup>
Emotional well being	26 ± 20 [23–29]	37 ± 21 [33–40]	31 ± 22 [27–35]	<0.0001 <sup>†††,◇</sup>
Stigma	24 ± 24 [20–27]	27 ± 24 [24–31]	22 ± 24 [17–26]	0.14
Social support	9 ± 17 [7–12]	12 ± 18 [10–15]	8 ± 16 [5–12]	0.14
Cognitive impairment	26 ± 18 [23–29]	31 ± 19 [28–34]	29 ± 18 [25–32]	0.03 <sup>††</sup>
Communication	24 ± 21 [21–28]	29 ± 21 [26–32]	22 ± 21 [18–26]	0.02 <sup>†,◇◇</sup>
Bodily discomfort	30 ± 20 [27–34]	49 ± 18 [46–52]	44 ± 18 [40–47]	<0.0001 <sup>†††,§§§,◇</sup>
<b>BPI scores</b>				
General activity	–	3.7 ± 3.1 [3.2–4.2]	2.7 ± 2.8 [2.2–3.2]	0.007
Mood	–	2.7 ± 2.8 [2.3–3.2]	1.7 ± 2.6 [1.2–2.2]	0.004
Walking ability	–	3.1 ± 3.1 [2.6–3.6]	2.8 ± 3.3 [2.2–3.5]	0.47
Normal working	–	3.6 ± 3.1 [3.1–4.1]	3.3 ± 3.1 [2.7–3.8]	0.39
Relations with other people	–	2.2 ± 2.8 [1.8–2.7]	1.4 ± 2.4 [1.0–1.9]	0.02
Sleep	–	2.1 ± 3.0 [1.6–2.5]	1.6 ± 2.7 [1.1–2.1]	0.15
Enjoyment of life	–	2.6 ± 3.0 [2.1–3.1]	1.2 ± 2.2 [0.8–1.6]	<0.0001
<b>HADS-D score</b>	5.9 ± 4 [5.2–6.5]	7.5 ± 3.7 [6.9–8.1]	6.8 ± 3.6 [6.0–7.5]	0.002 <sup>†††</sup>
<b>HADS-A score</b>	7.3 ± 3.9 [6.7–8.0]	9.1 ± 3.8 [8.5–9.7]	8.0 ± 3.6 [7.3–8.7]	0.0003 <sup>†††,◇</sup>

データは平均値 ± SD [95% CI]。

HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety (サブスコア), HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression (サブスコア), BPI = Brief Pain Inventory

†  $p < 0.05$ , ††  $p < 0.01$ , †††  $p < 0.001$  (PD 性疼痛 vs 疼痛なし)

◇  $p < 0.05$ , ◇◇  $p < 0.01$ , ◇◇◇  $p < 0.001$  (PD 性疼痛 vs 非 PD 性疼痛)

§  $p < 0.05$ , §§  $p < 0.01$ , §§§  $p < 0.001$  (非 PD 性疼痛 vs 疼痛なし)

外の疾患の患者 98 例中 57 例 (58.2%) に認められた ( $p = 0.51$ )。両群ともに変形性関節症が疼痛の重要な原因であったが、変形性関節症の有病率は PD 以外の疾患の患者群の方が有意に高かった。骨・関節関連併存疾患で補正すると、PD 患者で慢性疼痛が生じる確率は、PD 以外の疾患の患者よりも 2 倍高かった (OR = 1.9, 95% CI =

1.2 ~ 3.2)。

## 考 察

DoPaMiP 調査は、一般の神経内科医を受診する大規模 PD 患者集団を対象に慢性疼痛を検討した最初の横断的調査である。今回得られた PD 患者における慢性疼痛の推定有病率 (61.8%) は、同有病率を 30 ~ 85% とした従来の報告<sup>1,2,24-28</sup> の範囲内であった。このような報告間のばらつきは、慢性疼痛の定義の違い、PD に関連する疼痛と PD に関連しない疼痛が区別されていないこと、専門的な三次医療機関における登録バイアスによって説明できると考えられる。

今回の調査は地域住民を対象としたものではないが、患者は Midi-Pyrénées 地域の神経内科医の 30% によって連続的に登録されている。フランスでは PD と診断された患者の 80% 超が 1 人の神経内科医による治療を受けている。DoPaMiP 調査の対象集団は Midi-Pyrénées 地域の全 PD 患者集団の 6% に相当し<sup>29,30</sup>、その人口学的特徴は他の研究<sup>31</sup> で報告された歩行可能な PD 患者集団と類似していた。したがって、今回の患者は一般的な PD 患者集団を代表しており、PD 患者の 2/3 が慢性疼痛に苦しんでいるとの推定は妥当なものと考えられる。

**Table 4** PD 性疼痛と有意に関連する因子のロジスティック回帰モデル (疼痛がない PD 患者を対照群とした場合)

	OR [95% CI]	Adjusted OR [95% CI]*
Age at PD onset		
≤65 years	3 [1.9–4.8]	3 [1.7–5.4]
>65 years	1	1
Motor fluctuations		
Presence	3.5 [2.1–5.8]	2.8 [1.5–5.1]
Absence	1	1
Depressive symptoms (HADS-D > 7)		
Yes	2.1 [1.3–3.4]	2 [1.1–3.6]
No	1	1

補正  $R^2$  値 = 0.23

適合度に関する Hosmer and Lemeshow 検定<sup>19</sup> –  $\text{Pr} > \chi^2 : 0.8039$

\* 発症時年齢, PD 罹病期間, motor fluctuation, ジスキネジア, UPDRS Part II (ADL) + Part III (運動能力), ドパ療法期間, HADS-A, HADS-D で補正した OR。

HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression (サブスコア), HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety (サブスコア), UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, OR = オッズ比

**Table 5** PDに関連する慢性疼痛 (PD 性疼痛) がある PD 患者群, PD に関連しない慢性疼痛 (非 PD 性疼痛) がある PD 患者群, 慢性疼痛がある PD 以外の疾患の患者群における前月の鎮痛薬使用状況 (あり/なし)

	PD-pain (n = 167)	Non-PD-pain (n = 111)	Patients with disorders other than PD and chronic pain (n = 57)	P value
Any analgesic	50.3% [43–58] <sup>◇, ††</sup>	67.6% [59–76]	70.2% [58–82]	0.003
Level I*	34.1% [27–41] <sup>◇, †††</sup>	48.6% [39–58]	61.4% [49–74]	0.0007
Level II*	9.6% [5–14]	15.3% [9–22]	10.5% [3–19]	0.33
Level III*	0.6% [0–2]	0	0	–
Co-analgesic*	10.8% [6–16]	16.2% [9–23]	15.8% [6–25]	0.36

データは% [95% CI]。

\* WHO の 3 段階分類システム (第 1 段階: 非オピオイド鎮痛薬, 第 2 段階: 弱オピオイド鎮痛薬, 第 3 段階: 強オピオイド鎮痛薬, 第 1 ~ 第 3 段階の鎮痛併用薬: 三環系抗うつ薬, 抗てんかん薬, 催眠薬/抗不安薬)<sup>20</sup>。本 Table には, 患者が他の目的ではなく, 慢性疼痛の治療に使用した薬剤のみを示す。

◇  $p < 0.05$ , †  $p < 0.01$  (PD 性疼痛 vs 非 PD 性疼痛)

††  $p < 0.01$ , †††  $p < 0.001$  (PD 性疼痛 vs 慢性疼痛がある PD 以外の疾患の患者)

PD 以外の理由で GP を受診した患者を本調査に登録し, PD 患者集団と他集団で疼痛有病率を比較したことに関しては議論もあろう。しかし, もし PD 患者とその配偶者とを比較すれば, 介護者が抱える負担によるバイアスが生じるおそれがある。また, 慢性疾患のない 70 歳の被験者を登録すれば, あまりにも不自然な比較対照群を設定することになる。したがって, 本研究では, 各群を比較する際に有痛性の併存疾患 (変形性関節症) を補正する必要があり, この補正を行った上で PD 患者の方が非 PD 患者よりも慢性疼痛の頻度が高いことを示した。

ある患者の疼痛を PD 特性の一部とみなすべきかどうかを判定する際, 妥当性が確認されたツールはない。多

くの PD 患者は, 変形性関節症などの PD 以外の疾患による疼痛に苦しんでいると思われるが, その一方で明らかに PD を原因とする患者もいるであろう。これらの病態を区別することは重要である。我々はこの問題に対処するため, 患者の評価にあたる神経内科医に対し, 入念な診察, 専門医の総意に基づく具体的な質問, 最善の臨床判断により, 疼痛を分類するよう要請した。このような方法は選択バイアスを引き起こすおそれがある。ただし, 神経内科医は, DoPaMiP 調査対象の PD 患者の約 25% が PD 以外の原因による慢性疼痛を有すると結論付けており, この結果は一般集団を対象とした従来の調査<sup>32-34</sup>と矛盾しない。一方で, PD 患者集団のほぼ 40% に PD 関

**Table 6** PD に関連しない慢性疼痛 (非 PD 性疼痛), PD に間接的に関連する慢性疼痛 (間接的 PD 性疼痛), PD に直接的に関連する慢性疼痛 (直接的 PD 性疼痛) がある PD 患者間の慢性疼痛特性の比較

	Non-PD-pain (n = 111)	PD-pain indirect (n = 64)	PD-pain direct (n = 103)	P value
Pain duration (years)	10.2 ± 12.7 [7.8–12.6]	9.3 ± 11 [6.6–12.0]	3.7 ± 3.8 [3.0–4.5]	<0.0001 <sup>†††, ††††</sup>
Patients with pain onset preceding PD diagnosis	60.4% [51.3–69.5]	48.4% [36.2–60.7]	10.7% [4.7–16.6]	<0.0001 <sup>†††, ††††</sup>
Pain activating factor				
Effort	69.4% [60.8–77.9]	67.2% [55.7–78.7]	48.5% [38.9–58.2]	0.004 <sup>††, †</sup>
Anxiety	11.7% [5.7–17.7]	26.6% [15.7–37.4]	30.1% [21.2–39]	0.003 <sup>†††, †</sup>
Emotions	9.0% [3.7–14.3]	25% [14.4–35.6]	29.1% [20.4–37.9]	0.0007 <sup>†††, ††</sup>
Pain worsened during off episodes	0.9% [0–2.7]	18.8% [9.2–28.3]	24.3% [16.0–33.2]	<0.0001 <sup>†††, ††††, †</sup>
Pain improved by antiparkinsonian drugs	3.6% [0–7]	12.5% [4.0–21.2]	47.6% [38.1–57.0]	<0.0001 <sup>†††, †, ††††</sup>
Pain topography				
Head	12.6% [6.4–18.8]	10.9% [3.3–18.6]	8.7% [3.3–14.2]	0.66
Back	44.1% [34.9–53.4]	60.9% [49–72.9]	12.6% [6.2–19]	<0.0001 <sup>†††, †, ††††</sup>
Upper limbs	23.4% [15.5–31.3]	14.1% [5.6–22.6]	21.4% [13.4–29.3]	0.32
Lower limbs	31.5% [22.9–40.2]	29.7% [18.5–40.9]	67% [57.9–76.1]	<0.0001 <sup>†††, ††††</sup>
Pain mentioned to GP or neurologist	85.6% [79.1–92.1]	82.8% [73.6–92.1]	68.0% [59–77]	0.004 <sup>††, †</sup>

データは平均値 ± SD [95% CI] または% [95% CI]。

VAS = Visual Analog Scale

†  $p < 0.05$ , ††  $p < 0.01$ , †††  $p < 0.001$  (間接的 PD 性疼痛 vs 非 PD 性疼痛)

‡  $p < 0.05$ , ‡‡  $p < 0.01$ , ‡‡‡  $p < 0.001$  (直接的 PD 性疼痛 vs 非 PD 性疼痛)

‡‡‡  $p < 0.05$ , ‡‡‡†  $p < 0.01$ , ‡‡‡††  $p < 0.001$  (直接的 PD 性疼痛 vs 間接的 PD 性疼痛)

連の慢性疼痛があったと結論付けている。これらの2つの患者群（PD 性疼痛群および非 PD 性疼痛群）では、PD 発症時年齢、運動合併症の有病率、QOL、情動スコアに差があったことから、このような区別には臨床的意義があり、PD 性疼痛が特異的な病態として確かに存在することが示唆される。

PD 性疼痛を直接的 PD 性疼痛と間接的 PD 性疼痛に細分類する際も、専門医の臨床的判断に委ねた。これらの2つのサブタイプ間には、臨床的特徴に多くの差（疼痛の発症時期、疼痛部位、疼痛の活性化因子、抗パーキンソン病薬の効果、患者から医師への報告など）がみられたことから、この分類にも臨床的意義があり、直接的 PD 性疼痛が独立した病態であることが示唆される。ただし、直接的 PD 性疼痛群は、疼痛の具体的情報に関して均質ではなかったことを強調しておきたい。「off」期ジストニアに伴う疼痛や、他覚的な感覚障害がないにもかかわらずニューロパチー性疼痛症候群に類似する異常感覚として報告された疼痛など、本調査で報告された PD 性疼痛のサブクラスの一部は、これまでの研究と合致していた<sup>2,8</sup>。しかし、症例の大部分は周知の症候群には該当せず、漠然とした有痛感覚として報告されている。このような不均質性についてはさらに研究する必要があるが、おそらく疼痛の根底にあるメカニズムの多様性が反映されていると考えられる。

一部の患者ではボツリヌス毒素が鎮痛効果を示すことから<sup>35</sup>、筋収縮、ジストニア、異常姿勢など、末梢性の機械的因子がある種の役割を果たしている可能性がある。また一方では、いくつかの解剖学的、電気生理学のおよび薬理学的論拠から、PD 性疼痛と中枢性ドパミン欠乏との関連が指摘されているが<sup>36-40</sup>、中枢性の非ドパミン作動性メカニズムが関与する可能性も除外できない<sup>41</sup>。DoPaMiP 調査では、PD 性疼痛が「off」期エピソード中に悪化することと抗パーキンソン病薬で改善することが確認されており、知見の一部はドパミン作動性仮説に適合する。さらに、PD 性疼痛患者は PD 発症時年齢が低く、「ドパ反応性」UPDRS サブスコアが不良であり、motor fluctuation の頻度が高かったが、これらの因子はドパミン欠乏がより重度であることを示している。若年であること（ただし発症時年齢が低いわけではない）と運動合併症が PD における疼痛と関連することは、すでに示され

ている<sup>2,4</sup>。

DoPaMiP 調査の結果、PD 患者では疼痛に関連して抑うつスコアと健康関連の QOL のスコアが高くなることが明らかになった。疼痛を伴う PD 患者では、抑うつがより重症化することがすでに報告されているが、これらの患者における抑うつの総有病率は、疼痛がない患者に比べ高くはなかった<sup>4,42</sup>。睡眠障害は、疼痛の有無を問わず PD 患者で多く報告されている<sup>42</sup>。PD 患者では非 PD 患者よりも睡眠時間が少ないのが通例だが、今回の調査では PD 患者の3群間で睡眠の質に大きな違いはなかった。この知見から、PD 患者の睡眠の質には、疼痛以外の因子が大きく影響している可能性が示唆される。一方、他の因子を補正すると、疼痛がない患者を対照群とした場合、抑うつ症状（疑いあり／ほぼ確実）と PD 性疼痛との間には有意な相関が認められた。現時点では、疼痛が抑うつの要因なのか、あるいはその逆なのかは明らかでない。

最後に指摘すべき点は、DoPaMiP 調査が PD 患者における鎮痛薬の使用を評価した最初の研究であるということである。PD 性疼痛がある PD 患者のほぼ50%が、その前月に少なくとも1種類の鎮痛薬を服用していた。PD 性疼痛がある患者では、疼痛の程度や健康関連の QOL に対する影響度が非 PD 性疼痛患者（および PD 以外の疾患の患者）よりも大きかったにもかかわらず、鎮痛薬の使用は少なかった。このように鎮痛薬の使用が少なかった背景として、非 PD 性疼痛とは反対に、患者が PD 性疼痛を担当医に報告する頻度が低かったことが考えられる。この観察結果は記憶バイアスで説明することもできるが、面接調査を行った患者数が多かったことを考えると、その可能性はなさそうである。疼痛の根底にあるメカニズムについてはまだ不明な点があるため、このような状況における鎮痛薬の有効性に疑念が生じたか、ドパミン作動薬の用量調整など、他の管理手段が選択されたことも考えられる。この問題はさらなる研究に値する。これまで PD 患者において特に鎮痛薬の有効性が評価されることはなく、PD 性疼痛を伴う PD 患者のほぼ50%が鎮痛薬を使用していたことを考えれば、この集団を対象として鎮痛薬の作用を評価する必要があるだろう。このような評価は、鎮痛薬投与が PD 患者に有益かどうか、すなわち、全 PD 患者の半数が潜在的に有用な治療を逸しているかどうかを明らかにするのに役立つであろう。

## 謝 辞

本試験への参加に同意した患者諸氏に感謝する。本プロジェクトは *Programme Regional Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) 2002* の助成、ならびに以下の製薬会社からの無拘束の資金供与を受けた：Boehringer Ingelheim, Eisai, Faust Pharmaceuticals, Fertizin, Euthérapie, GlaxoSmithKline, Pierre Fabre Médicaments, Solvay Pharma, Wyeth Lederlé, UPSA Pain Institute。また、本原稿の編集および書式の設定には J George の助力を受けた。

## 利害の衝突

L Nègre-Pagès は Boehringer Ingelheim, Eisai, Faust Pharmaceuticals, Fertizin, GlaxoSmithKline, Pierre Fabre Médicaments, Solvay Pharma と提携関係にある新興企業を所有している。O Rascol は Boehringer Ingelheim, Eisai, Euthérapie, GlaxoSmithKline, Pierre Fabre Médicaments, Solvay Pharma を含む製薬会社の技術顧問として活動してきた。D Bouhassira は Pfizer および Eli Lilly の顧問として活動してきた。H Grandjean に関する利害の衝突はない。

## 支援提供元

Programme Regional Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), Boehringer Ingelheim, Eisai, Faust Pharmaceuticals, Euthérapie, GlaxoSmithKline, Pierre Fabre Médicaments, Solvay Pharma, Wyeth Lederlé, UPSA Pain Institute

## 役割分担

L Nègre-Pagès と O Rascol は本研究のプロトコル作成、調査の管理、データの収集・分析を行うとともに、論文の作成および投稿に関して責任を負った。Toulouse University Hospital の M Aristin と C Hurault は、L Nègre-Pagès と O Rascol の指示の下、統計解析を実施した。H Grandjean と D Bouhassira はデータ解析ならびに論文作成に関与した。

## DoPaMiP 研究グループ

### 運営委員会

N Attal, S Andrieu, D Bouhassira, F Chollet, JF Demonet, A Fourrier, I Gasquet, H Grandjean, M Lapeyre Mestre, Y Lazorthes, JP Lepine, JL Montastruc, L Nègre Pagès, O Rascol, JM Senard, M Tiberge

### 試験担当医師委員会

G Angibaud, F Attané, F Azais, C Azais Vuillemin, JP Balagué, M Barreda, M Benazet, F Bonenfant, JM Boulesteix, C Carel, D Castan, M Chapelle, MC Chopin, V Cochen, C Colombier, L Damase, A Danielli, R Darmanaden, J David, W Delage, JM Fauchoux, S Fontayne Aguié, C Guiraud Chaumeil, P Henry, B Jardillier, W Regragui, J Rey Zermati, JR Rouane, MH Rougié, AM Salandini, A Senard, J Siboni, X Soulages, N Stambouli

### 管理委員会

M Aristin, C Hurault (生物統計学), S Bonenfant (データ収集), M De Llobet (PHRC 運営), E Guillaud (事務局), ME Llau (PHRC 運営), A Mabialah (データ管理), A Milhet (支援業務)

## REFERENCES

1. Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 1976;26:423–429.
2. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986;1:45–49.
3. Karlsten KH, Larsen JP, Tandberg E, Maeland JG. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:431–435.
4. Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:822–825.
5. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745–752.
6. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The mini-mental state examination. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:812.
7. International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain* 1986;(Suppl 3):S1–S226.
8. Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. Haute Autorité de Santé, Février 1999. Available at: [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
9. Fahn S, Elton RL, UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ, USA: Macmillan; 1987. p 153–164.
10. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427–442.
11. Marinus J, Leentjens AF, Visser M, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Evaluation of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:318–324.
12. Buysse DJ, Reynolds CF, III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193–213.
13. Fitzpatrick R, Peto V, Jenkinson C, Greenhall R, Hyman N. Health-related quality of life in Parkinson's disease: a study of outpatient clinic attenders. *Mov Disord* 1997;12:916–922.
14. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:129–138.
15. Boureau F, Luu M, Doubrère JF. Comparative study of the validity of four French McGill Pain Questionnaire (MPQ) versions. *Pain* 1992;50:59–65.
16. Melzack R, Katz J, Jeans ME. The role of compensation in chronic pain: analysis using a new method of scoring the McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1985;23:101–112.
17. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the hospital anxiety and depression scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002;52:69–77.
18. World Health Organization (WHO). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)*, 10th ed. Geneva: WHO; 1993.
19. European Pharmaceutical Marketing Research Association (EPMRA). *Anatomical Classification Guidelines*. Available at: [www.ephmra.org](http://www.ephmra.org), accessed 2004.
20. World Health Organization (WHO). *Cancer pain relief*. Geneva: WHO; 1986.
21. Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 1999;53:85–90.
22. Hasselström J, Liu-Palmgren J, Rasjö-Wraak G. Prevalence of pain in general practice. *Eur J Pain* 2002;6:375–385.
23. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. Wiley: Toronto; 1989.
24. Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:957–959.
25. Mott S, Kenrick M, Dixon M, Bird G. Pain as a sequela of Parkinson disease. *Aust Fam Physician* 2004;33:663–664.
26. Etchepare F, Rozenberg S, Mirault T, et al. Back problems in Parkinson's disease: an underestimated problem. *Joint Bone Spine* 2006;73:298–302.
27. Giuffrida R, Vingerhoets FJ, Bogousslavsky J, Ghika J. Pain in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:407–418.
28. Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:462–469.
29. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. *Neurology* 2000;54(11, Suppl 5):S21–S23.
30. National Institute for Statistics and Economic Studies (INSEE). France in facts and figures. Available at: [www.insee.fr](http://www.insee.fr), accessed 2003.
31. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001;56:730–736.
32. Verhaak PF, Kerssens JJ, Dekker J, Sorbi MJ, Bensing JM. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain* 1998;77:231–239.
33. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287–333.
34. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380–387.
35. Limousin P, Memin B, Pollak P. Treatment of dystonia occurring in parkinsonian syndromes by botulinum toxin. *Eur Neurol* 1997;37:66–67.
36. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995;60:3–38.
37. Bassett A, Remick RA, Blasberg B. Tardive dyskinesia: an unrecognized cause of orofacial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;61:570–572.
38. Ford B, Greene P, Fahn S. Oral and genital tardive pain syndromes. *Neurology* 1994;44:2115–2119.
39. Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:2171–2175.
40. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005;20:1557–1563.
41. Brotchie JM. Nondopaminergic mechanisms in levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord* 2005;20:919–931.
42. Goetz CG, Wilson RS, Tanner CM, Garron DC. Relationships among pain, depression, and sleep alterations in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987;45:345–347.
43. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998;5:63–72.

# パーキンソン病治療のための補足運動野に対する高周波数 rTMS

## High-Frequency rTMS over the Supplementary Motor Area for Treatment of Parkinson's Disease

\*Masashi Hamada, MD, Yoshikazu Ugawa, MD, PhD, and Sadatoshi Tsuji, MD, PhD, and The Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group, Japan

\*Department of Neurology, Division of Neuroscience, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

大脳基底核－視床皮質運動回路の障害は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の運動症状を説明する基本モデルである。本研究では、補足運動野 (supplementary motor area; SMA) に対する高周波数の反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) を用いて、SMA の興奮性を制御することにより PD の運動症状を治療できるかどうかを検討した。この二重盲検プラセボ対照試験には 99 例の患者を登録し、SMA 刺激群と擬似 (sham) 刺激群に無作為に割り付けた。SMA 刺激は、5 Hz の経頭蓋磁気刺激 50 回を 1 train として 1 回のセッションあたり 20 train 実施し、強度は下肢筋肉の活動時運動閾

値の 110% に設定した。擬似刺激群には、頭部に固定した電極を通して 20 train の電気刺激を与え、rTMS 時の皮膚感覚に似た状態を作った。各介入セッションは最初の 8 週間に週 1 回実施した。SMA 刺激では、擬似刺激とは異なり Unified Parkinson's Disease Rating Scale の総合スコアと運動スコアに有意な改善が得られた。運動スコアの平均改善度は、SMA 刺激群では 4.5 ポイントであったのに対し、擬似刺激群では -0.1 ポイントであった。本研究の結果は、SMA に対する 5 Hz の rTMS が PD 患者の運動症状をやや改善することを示しており、SMA は PD 治療に有効な刺激部位となる可能性がある。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 11, 2008, pp. 1524–1531

**Key Word** パーキンソン病, 反復経頭蓋磁気刺激, 補足運動野

反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) はヒトの脳を非侵襲的に刺激する方法で、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) を含む様々な神経疾患の治療手段として有効な可能性がある<sup>1</sup>。最近のメタアナリシスでは、PD 患者の運動機能に対して顕著ではないものの有意な効果が認められているが<sup>2</sup>、rTMS に治療効果があるかどうかについては未だ議論がある。rTMS の有効性を報告している論文もあれば<sup>3-14</sup>、そうでないものもある<sup>15-18</sup>。

これらの相反する結果を明確に説明するのは困難であ

るが、少なくとも 3 つの理由が考えられる。第 1 に、rTMS パラメータと評価法には試験間でかなりの方法論的差異があり、これが相反する結果を説明する単純な理由となるであろう。これは、治療において rTMS パラメータをどのように設定するかについて、ほとんど合意が形成されていないことを示している<sup>18</sup>。状況にもよるが、rTMS には累積効果があるため、1 回の rTMS セッションよりも、セッションを反復した方が有効と考えられている<sup>11,13,14,18</sup>。

第 2 の理由として、rTMS を有効とする試験成績<sup>3-14</sup>で、

PD 症状を改善したり<sup>18,19</sup>、大脳基底核のドーパミン放出を誘導する<sup>20,21</sup>のは、プラセボ効果が交絡している可能性がある。PD のメタアナリシスによれば、臨床試験におけるプラセボ効果はプールしたエフェクトサイズとしてはわずかに 0.1 に過ぎないが<sup>2</sup>、擬似刺激の方法に関するいくつかの問題は未解決のままである<sup>22</sup>。したがって、適切な擬似刺激を用いたさらなる rTMS 臨床試験がなければ、rTMS の治療上の有効性は評価できない<sup>18,22</sup>。

第 3 の理由として、刺激部位について様々な議論があることが挙げられる。一次運動皮質が候補部位とされる一方<sup>3-14</sup>、これに反対する意見もある<sup>15,16</sup>。別の言葉で言えば、さらに有効な脳領域がある可能性も考えられる。

PD 患者は、大脳基底核-視床皮質運動系ループから生じる遠心性ポジティブフィードバックの減少により、補足運動野 (supplementary motor area; SMA) の活動が低下しているとのエビデンス<sup>23-25</sup> が得られている。我々はこのエビデンスを踏まえ、SMA に対して rTMS を行えば運動症状に対する治療効果が得られるとの仮説を立てた。活動性が低下している SMA が高周波数 rTMS によってある程度回復し、この運動回路の障害が根本的に修正されることで PD 患者の症状が軽減するという推測は合理的であろう。本試験は、SMA に対する高周波数 rTMS の効果を、実際の rTMS に近い擬似刺激の効果と比較することを目的に実施した。

## 患者および方法

### 患者

本試験に参加した患者は、British Parkinson's Disease Society Brain Bank の基準<sup>26</sup> による孤発性 PD である。これらの患者は PD の運動症状を呈したが<sup>3</sup>、認知症や重大な精神障害はなく、TMS の禁忌もなかった<sup>27</sup>。本試験以前に TMS による治療経験のある患者は擬似刺激と実刺激を識別できる可能性が高いため、本試験から除外した。今回対象としたどの患者にも TMS の治療歴はなかった。参加施設の神経内科医は、各患者が本試験介入前に最先端の抗パーキンソン病治療薬の投与を受けており、本試験の期間中 (12 週間) も継続投与されていることを確認した。すべての処置は外来施設で実施した。本試験の目的は、外来患者に対する rTMS 治療の効果を検討することであり、この治療のために入院した患者はいなかった。

### 試験デザイン

本試験は、日本国内の 16 施設において SMA 刺激と擬似刺激とを比較する二重盲検並行群間比較試験である (補遺 1 参照)。プロトコルは各参加施設の倫理委員会による承認を受けた。本試験の介入に先立ち、すべての患者から文書によるインフォームドコンセントを取得した。各参加施設において、患者を無作為に SMA 刺激群と擬似試験群に割り付けた。

介入セッションは 1 週間に 1 回とし、最初の 8 週間実施した。rTMS を週 1 回実施することの理論的根拠は次のとおりである。第 1 に、外来患者にとって連日 rTMS を行うよりも、週 1 回の方が簡便で負担が少ないと考えられる。第 2 に、我々はすでに霊長類の脳において、一連の 5 Hz の rTMS による 1 回の治療が<sup>3</sup>、刺激部位ならびに刺激した運動野と解剖学的または機能的に結合する遠隔部位に対し最長 8 日間の長期持続効果をもつことを示している<sup>28</sup>。この結果を踏まえ、週 1 回の rTMS をより長期間行うことで、累積効果が得られることが合理的に推測できる。本試験では、週 1 回の rTMS がもつ利便性と先に報告した潜在的な有効性を考慮した上で、PD の運動症状に対する週 1 回の rTMS の効果を明らかにするため、SMA に対する高周波数 rTMS を用いて比較的長期 (本試験では 8 週間) にわたり週 1 回の rTMS を行い、その効果を検討した。

日常生活における何らかの時間の影響を除外するため、いずれの介入においても、すべての評価は各被験者の毎日の治療サイクル中の同じ時間帯に行った。通常の治療に対する rTMS のアドオン効果を評価するため、抗パーキンソン病薬がある程度作用している時点 (「off」状態でも「best on」状態でもない時点) を選択した。医師は各患者の自己評価情報に基づき、評価の時点が「best on」状態にも「worst off」状態にも当たらないことを確認した。被験者は外来患者であるため、「worst off」状態での評価は行わなかった (rTMS の効果をみる時点としては好ましいかもしれないが<sup>29</sup>)。被験者間に若干のばらつきがある可能性もあったが、試験群に関係なくすべての被験者を同様に評価し、各評価のベースライン時スコアには SMA 刺激群と擬似刺激群の間に差は認めなかった (「結果」の項を参照)。このようなアプローチは、rTMS のアドオン効果を明らかにするという本試験の目的を考えると、最良ではないとしても比較的良い方法と言えよう<sup>29</sup>。ただし、

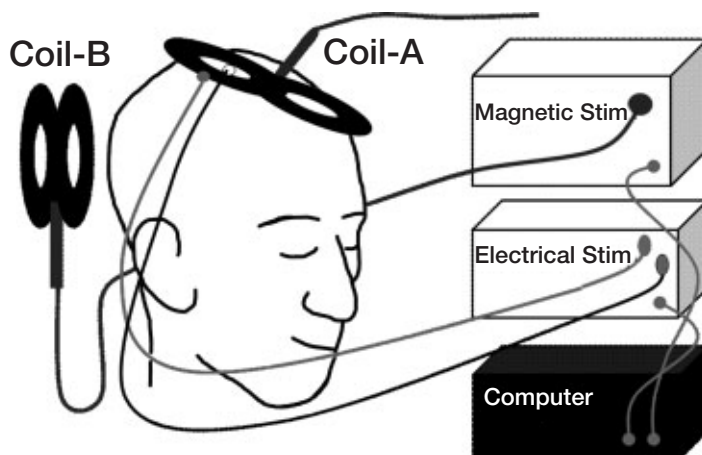


Figure 1 実際の rTMS に近い擬似刺激の模式図（「患者および方法」の項を参照）

本試験ではこれが不均質性の潜在的原因、ひいては本試験デザインの限界となった。

3種類の臨床評価は、介入の種類を全く知らされていない別の医師が行った。Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)<sup>30</sup>による評価は、介入前（第1週）と、第2, 4, 6, 8週のセッション直前に行った。17項目のHamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)<sup>31</sup>は第1, 4, 8週に使用した。これらの評価は第10, 12週においても、毎日の治療サイクル中の同じ時間帯に行った。主観的改善は各病院受診時に評価した。被験者は、視覚的アナログ尺度（visual analogue scale; VAS）<sup>32</sup>を用いて各自の臨床状態を0～100の間で評価した。

### 介入：SMA 刺激

局所 rTMS には、二相性パルスを発生させる磁気刺激装置（Magstim Rapid; The Magstim Co., Whitland, Dyfed, UK または SMN-1100; Nihon Kohden Corp., Tokyo, Japan または MagLite; The Dantec Dynamics, Co., Bristol, UK）に接続した手持ち式8字型コイル（各翼状部の外径は9 cm）を用いた。正中矢状線上の下肢運動野から3 cm 前方の位置にコイルの中心を置き、SMA に刺激を加えた。SMA ではなく他の部位が刺激された可能性は除外できない。しかし、TMS を神経ナビゲーションシステムと併用したいくつかの先行報告では、前脛骨（tibialis anterior; TA）筋の hot spot の3 cm 前方に対する TMS により SMA が刺激されることが明らかになっており<sup>33,34</sup>、SMA の少

なくとも一部はこの刺激で活性化される。効果は主として SMA のニューロン活動性の変化により生じると考えられる。刺激強度は、右 TA 筋の活動時運動閾値（active motor threshold; AMT）の110%に固定した。AMT は、右 TA 筋の随意収縮中に行った連続10回の試験において、振幅100  $\mu$ V の運動誘発電位が5回生じる最小強度と定義したが、この際、コイルはハンドルが左向きとなるように中心を下肢運動野上に置いた（脳内の誘導電流の初期相は右向き）。

rTMS の1 train では5 Hz で50回の刺激を行い、各 train の間隔は50秒とした。1回のセッション（20 train の rTMS を実施）では1,000回の刺激を与えた。二相性刺激の初期相では、500回の刺激についてコイル内電流を左あるいは右向きに流し、次の500回の刺激では向きを反対とした。刺激強度は最初の1週間で決定し、各被験者への介入を通じて一定に維持した。電極による皮膚感覚を擬似刺激時と同様にするため、SMA および下肢運動野上に表面カップ電極（surface cup electrode）を設置したが、これらの電極には通電しなかった。

### 介入：実際の rTMS に近い擬似刺激<sup>18</sup>（Figure 1 参照）

合計20 train の電気刺激（1 train：5 Hz にて刺激50回、各 train の間隔：50秒）を、頭部に固定した電極から通常の電気神経刺激装置で加えた。パルス持続時間は0.2ミリ秒、強度は感覚閾値の2倍に固定した。充電されて



**Table 1** 患者のベースライン特性

	SMA group (N = 55)	Sham group (N = 43)	P value
Age (year)			
Mean (SD)	65.3 (8.9)	67.4 (8.5)	0.211
Median (range)	66 (39–82)	69 (43–82)	
Interquartile range	59.0–71.5	63.5–72.5	
Male sex, no. (%)	29 (53)	25 (58)	0.593
Age of onset (year)			
Mean (SD)	57.2 (9.9)	59.5 (10.2)	0.133
Median (range)	58 (28–78)	61 (34–79)	
Interquartile range	50.0–65.0	56.0–66.5	
Duration of illness (year)			
Mean (SD)	8.1 (4.2)	7.8 (6.7)	0.177
Median (range)	8.0 (1–16)	5.0 (1–32)	
Interquartile range	5.0–11.0	3.0–10.5	
Hoehn–Yahr stage, no. (%)			0.246
1	0 (0)	0 (0)	
2	19 (34.5)	13 (30.2)	
3	33 (60.0)	23 (53.5)	
4	3 (5.5)	7 (16.3)	
5	0 (0)	0 (0)	

2 群間に有意差は認められなかった。

SMA : 補足運動野

いない磁気刺激装置に接続した 8 字型コイル (Figure 1 のコイル A) を SMA 上に置いた。別のコイル (Figure 1 のコイル B) は音刺激のため、被験者の近くに置いた。この磁気刺激装置は実際の rTMS と同じ音を発生させるため、電気刺激と同時に放電させた。

### データ解析

患者背景の臨床的特徴を介入群間で比較した。性差と Hoehn and Yahr (HY) 分類<sup>35</sup>は  $\chi^2$  検定で比較した。患者の年齢、発症年齢、罹病期間は Wilcoxon 順位和検定で比較した。UPDRS の総合スコア (UPDRS-total), UPDRS Part III (運動能力) のサブスコア (UPDRS-III), HAM-D, VAS の初期値は、Wilcoxon 順位和検定を用いて介入群間で比較した。主要評価項目は UPDRS Part III (運動能力) のスコアの変化とした。副次的評価項目は UPDRS の総合スコア, HAM-D および VAS とした。主要および副次的評価項目の解析は intention-to-treat (ITT) 原則に従い、last observation carried forward (LOCF) 法を用いた。上記のスコアについて初期値からの変化を二元配置反復測定 ANOVA で解析した [被験者間因子: 介入 (SMA 刺激/擬似刺激), 被験者内因子: 時間 (週)]。HY 病期別に検討した UPDRS Part III (運動能力) の経時的変化は、三元配置反復測定 ANOVA で解析し [被験者間因子: 介入 (SMA 刺激/擬似刺激) と病期 (HY 病期 2,

**Table 2** UPDRS スコア, HAM-D, 主観的スコア (VAS) の初期値

	SMA group (N = 55)	Sham group (N = 43)	P value
UPDRS			
Part III: Mean (SD)	23.0 (9.7)	25.8 (13.5)	0.387
Median (range)	22 (5–44)	24 (5–71)	
Interquartile range	16.5–30.0	17.5–33.0	
Total: Mean (SD)	37.6 (15.2)	44.0 (19.1)	0.133
Median (range)	37 (12–67)	44 (14–94)	
Interquartile range	26.0–49.0	29.0–55.0	
HAM-D: Mean (SD)	5.5 (4.8)	7.5 (5.6)	0.062
Median (range)	4 (0–19)	7 (0–23)	
Interquartile range	2.0–8.0	4.0–9.0	
VAS: Mean (SD)	51 (17)	49 (20)	0.662
Median (range)	50 (16–92)	50 (15–89)	
Interquartile range	39.5–60.5	32.5–61.0	

2 群間に有意差は認められなかった。

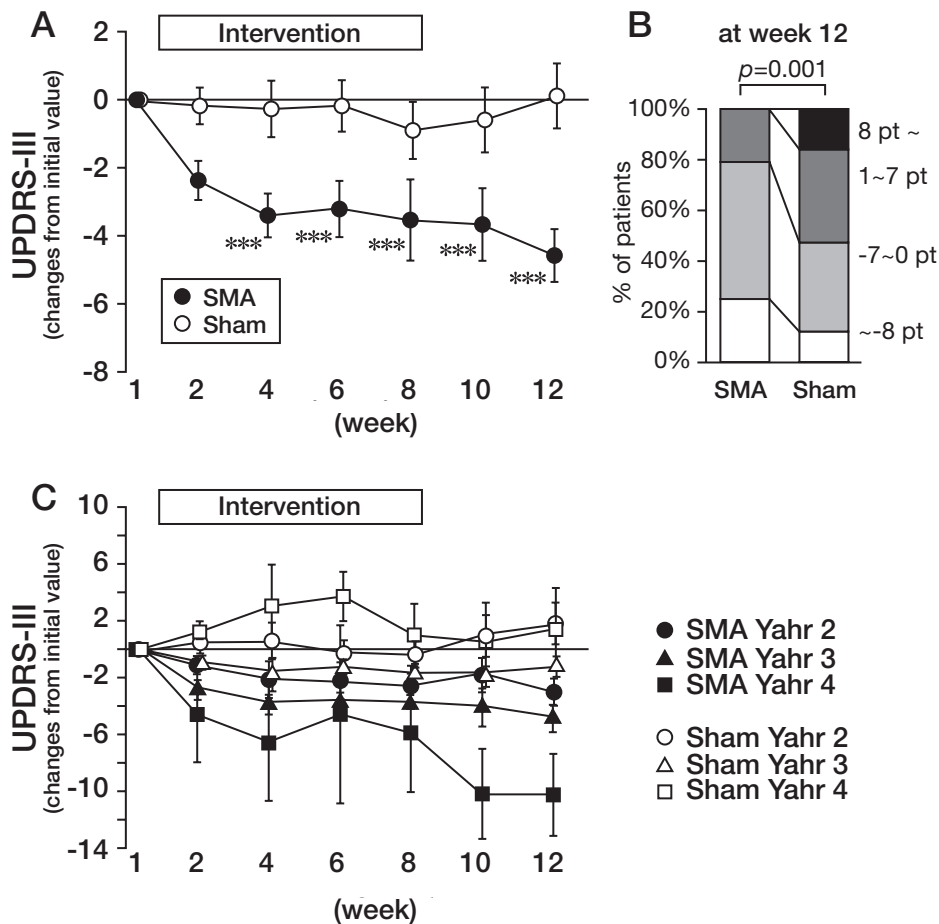
SMA : 補足運動野, UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale, HAM-D : 17 項目版の Hamilton うつ病評価尺度, VAS : 視覚的アナログ尺度

3, 4), 被験者内因子: 時間 (週)], PD の病期による治療有効性の差を評価した。非球面性 (nonsphericity) に対する補正が必要な場合には Greenhouse-Geisser 補正法を用いた。さらなる解析には Bonferroni の事後検定を用い、 $p$  値は 0.05 未満を有意とした。以上の統計解析はスコアの実際の数値で行った。また、患者の機能的に意味のある改善を評価するため、介入の効果を UPDRS Part III (運動能力) と UPDRS 総合スコアのベースライン時から

**Table 3** 脱落症例

Group	Age	Sex	Reasons for decline
SMA	58	M	He did not feel well because of the narrow room for stimulation; he withdrew after week 3.
	74	F	She felt lower back pain before enrollment of the study, and pain worsened after the second SMA-stimulation session. She accidentally fell down at the midnight and withdrew after week 2.
Sham	67	M	He had been diagnosed as having colon carcinoma at week 10 and could not be assessed at week 12 and thereafter.
	65	M	He thought his symptoms had deteriorated after the second sham session and withdrew from the study.
	72	F	She found it too difficult to visit our hospital every week and withdrew from the study at week 2.

M : 男性, F : 女性



**Figure 2** UPDRS Part III (運動能力) スコアの変化。A : UPDRS Part III (運動能力) スコアの経時変化。SMA 刺激群 (●) では第4週～第12週間に有意な改善がみられた。擬似刺激群 (○) ではUPDRS Part III (運動能力) に有意な改善はみられなかった。評価の実施時期はX軸に示した。ゼロはベースライン時(第1週)からの変化がないことを示す。データは平均値±SE。\*\*\*  $p < 0.005$ , Bonferroni法を使用。B : 第12週におけるUPDRS Part III (運動能力) スコアの変化に基づき4レベルに区分した患者の割合。グラフ右側の値はUPDRS Part III (運動能力) スコアのベースライン時からの変化を示す。機能的に意味のある改善(8ポイント以上の減少), 軽度改善(0～7ポイントの減少), 軽度悪化(1～7ポイントの増加), 機能的に意味のある悪化(8ポイント以上の増加)。C : 当初のHY病期によるUPDRS Part III (運動能力) の経時変化。データは平均値±SE。

の変化によって、機能的に意味のある改善(スコアの8ポイント以上の減少), 軽度改善(0～7ポイントの減少), 軽度悪化(1～7ポイントの増加), 機能的に意味のある悪化(8ポイント以上の増加)の4レベルに区分した。これらの各レベルの患者数を $\chi^2$ 検定によりSMA刺激群と擬似刺激群で比較した。スコアの経時変化は、初期値からのスコアの差として図示した。統計解析にはソフトウェア(SPSS Statistical Package, ver. 13.0; SPSS)を使用した。

## 結果

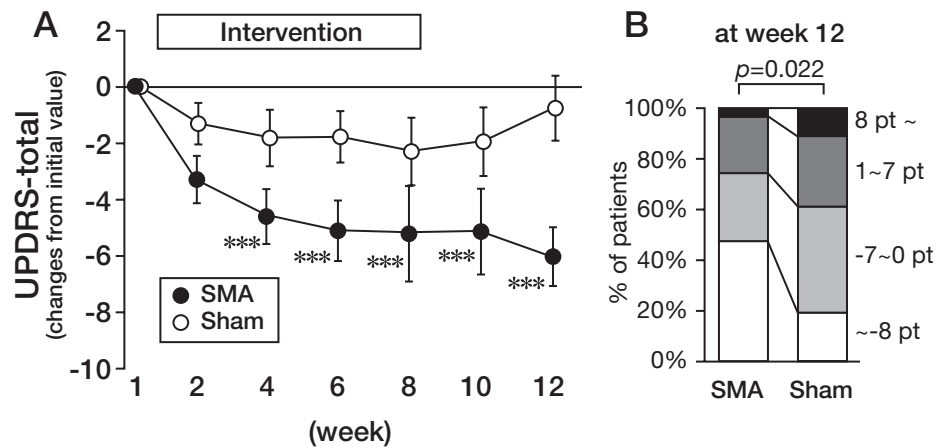
2005年7月～2007年7月までに登録された99例の患者のうち、1例は介入期間中に薬物療法が変更されたた

め除外した。Table 1と2にベースライン時の臨床的特徴と評価の初期値を示す。2群間に有意差はみられなかった。HY病期の平均値(SD)はSMA刺激群では2.8(0.6), 擬似刺激群では2.9(0.7)であった。5例が本試験から脱落したが(Table 3), 我々の結論では、試験中止の理由はrTMSの有害作用によるものではなかった。

主要および副次的評価項目の解析は、ITTの原則に従いLOCF法で行った。試験脱落例は1例を除きいずれも第4週以前に試験を中止した。したがって、これらの4例のデータはHAM-Dの解析から除外した。

### Unified Parkinson's Disease Rating Scale

98例の患者では、SMA刺激によりUPDRS Part III(運動能力)スコアが有意に改善したが(二元配置反復測定



**Figure 3** UPDRS 総合スコアの変化。A：UPDRS 総合スコアの経時変化（平均値±SD）。SMA 刺激群（●）では第4週～第12週の間有意な改善がみられた。擬似刺激群（○）ではUPDRS 総合スコアに有意な改善はみられなかった。\*\*\*  $p < 0.005$ , Bonferroni 法を使用。B：第12週におけるUPDRS 総合スコアの変化に基づき4レベルに区分した患者の割合。

ANOVA：介入効果  $F_{1,96} = 6.085$ ,  $p = 0.015$ , 時間効果  $F_{6,576} = 4.182$ ,  $p = 0.004$ ,  $\varepsilon = 0.586$ , 時間×介入の相互作用  $F_{6,576} = 3.258$ ,  $p = 0.016$ ,  $\varepsilon = 0.586$ ), 擬似刺激では影響は認められなかった (Figure 2A)。事後解析では, SMA 刺激群のUPDRS Part III (運動能力) は第4週～第12週まで有意に改善していたが, 擬似刺激群では変化は認められなかった (Figure 2A)。UPDRS Part III (運動能力) スコアの8ポイント以上の減少 (機能的に意味のある改善) は, 第12週の時点でSMA 刺激群の患者の25%および擬似刺激群の患者の12%に認められた (Figure 2B)。機能的に意味のある悪化がみられた患者は, 第12週の時点でSMA 刺激群では0%, 擬似刺激群では16%であった。2群間には有意差があった ( $p = 0.001$ ,  $\chi^2$  検定)。

Figure 2Cには, HY 病期で分類したUPDRS Part III (運動能力) の経時変化を示す。三元配置ANOVAの結果, 時間×介入の有意な相互作用が認められたが ( $F_{6,552} = 4.015$ ,  $p = 0.005$ ), 時間×病期 ( $F_{12,552} = 1.101$ ,  $p = 0.362$ ,  $\varepsilon = 0.579$ ) あるいは時間×介入×病期 ( $F_{12,552} = 0.573$ ,  $p = 0.573$ ,  $\varepsilon = 0.579$ ) の相互作用は有意でなく, 介入効果は患者の病期に依存しないことが示された。

UPDRS 総合スコアについても同様の結果が得られた (Figure 3A, 3B) (二元配置反復測定ANOVA：介入効果  $F_{1,96} = 7.660$ ,  $p = 0.007$ , 時間効果  $F_{6,576} = 6.139$ ,  $p = 0.00041$ ,  $\varepsilon = 0.512$ , 時間×介入の相互作用  $F_{6,576} = 2.209$ ,  $p = 0.086$ ,  $\varepsilon = 0.512$ )。この相互作用の解析では, 時間によって介入効果が異なる傾向がみられたが, 統計学的に有意では

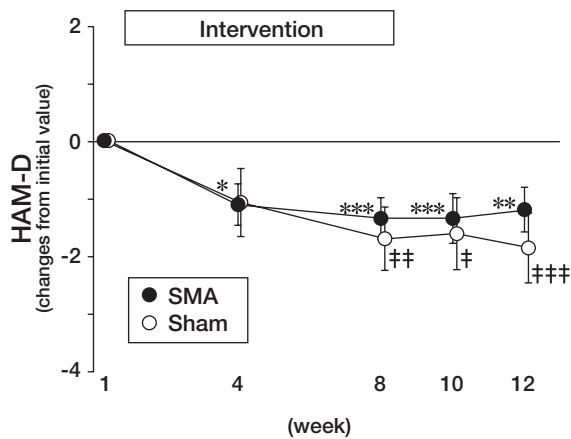
なかった。これを受け, 介入 (介入の種類とは無関係に) の実質的な効果を精査するための探索的解析として事後解析を行った。SMA 刺激群ではUPDRS 総合スコアの有意な改善が第4週～第12週間に認められたが, 擬似刺激群ではベースライン時からの変化はどの週でも認められなかった (Figure 3A)。機能的に意味のある改善は, 第12週の時点でSMA 刺激群の患者の47%, 擬似刺激群の19%に認められた (Figure 3B)。これに対し, SMA 刺激群の4%と擬似刺激群の12%において, スコアの8ポイント以上の増加が認められた。ここでも, やはり改善度に2群間で有意差が認められた ( $p = 0.022$ ,  $\chi^2$  検定)。

### Hamilton Rating Scale for Depression

Figure 4には, 患者94例におけるHAM-Dの経時変化を示す。2群間に差はみられなかった (介入効果  $F_{1,92} = 4.183$ ,  $p = 0.044$ , 時間効果  $F_{4,368} = 10.893$ ,  $p = 0.0000023$ ,  $\varepsilon = 0.683$ , 時間×介入の相互作用  $F_{4,368} = 0.534$ ,  $p = 0.711$ ,  $\varepsilon = 0.683$ )。探索的解析として事後に行った一元配置ANOVAでは, HAM-Dの有意な改善が第4, 8, 10, 12週のSMA 刺激群ならびに第8, 10, 12週の擬似刺激群で認められた (Figure 4 参照)。

### 視覚的アナログ尺度

Figure 5に患者98例のVASの経時変化を示す。2群間に差はみられなかったものの, 時間はVASに対して有意な効果を示した (介入効果  $F_{1,96} = 1.602$ ,  $p = 0.209$ ,



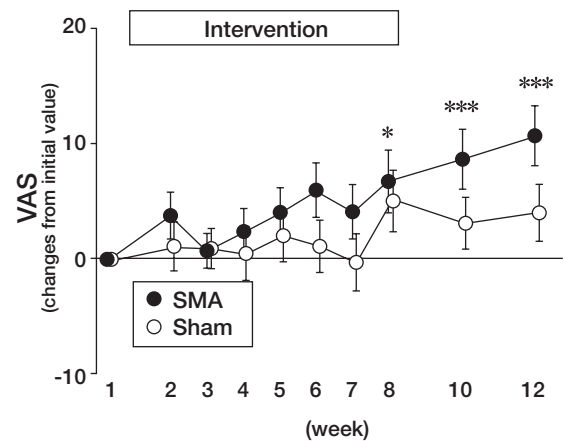
**Figure 4** HAM-Dの変化。2群間に差は認められなかった。各群における事後の一元配置ANOVAでは、第4、8、10、12週のSMA刺激群(●) (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.005$ , Bonferroni法を使用), 第8、10、12週の擬似刺激群(○) († $p < 0.05$ , †† $p < 0.01$ , ††† $p < 0.005$ , Bonferroni法を使用)において、HAM-Dの有意な改善が認められた。データは平均値±SE。

時間効果  $F_{9,864} = 5.520$ ,  $p = 0.000037$ ,  $\epsilon = 0.592$ , 時間×介入の相互作用  $F_{9,864} = 1.274$ ,  $p = 0.272$ ,  $\epsilon = 0.592$ 。探索的解析として事後に一元配置ANOVAを行った。有意な改善がSMA刺激群で第8、10、12週に認められたが、擬似刺激群では有意な変化は認められなかった (Figure 5参照)。

## 考 察

本研究で得られた主な知見は、SMA刺激では、擬似刺激に比べ運動症状が軽度ながらも有意に改善したことである。この結果から、運動皮質<sup>3-14</sup>に加え、SMAもPD治療に有効な刺激部位であることが推察される。

今回の成績は、週1回のrTMSを2セッションのみ行った健常被験者<sup>36</sup>とPD患者<sup>37</sup>では累積効果がなかったという、従来のいくつかの試験成績に矛盾しない。すなわち、これらの結果と同じく、今回の試験でも第1週および第2週のUPDRS Part III (運動能力) には有意差を認めなかった (Figure 2A)。しかし、rTMSセッションを2週間以上行くと、UPDRS Part III (運動能力) に有意な改善が得られた。実際、SMA刺激群では第4週の時点で有意な改善が明らかになっている。この知見は、PD患者において実質的な効果を得るには、週1回のrTMSセッションを4週間以上行う必要があることを示している。これはおそらく、ある程度の累積効果のあることが原因であり、この累積効果は2セッションの週1回rTMSでは明らかに



**Figure 5** VASの変化。2群間に差は認められなかった。各群における事後の一元配置ANOVAでは、SMA刺激群(●)の第8、10、12週においてVASの有意な改善(良くなったと感じる)が認められたが、擬似刺激群(○)には有意な変化がなかった。\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.005$ , Bonferroni法を使用。データは平均値±SE。

ならなかったと考えられる。

本研究の原動力となったのは、運動調節に中心的役割を果たす<sup>38</sup> 大脳基底核-視床皮質運動回路の障害がPDの運動症状の原因である<sup>39</sup> という事実である。実際のところ、PD患者では、この運動回路から生じる遠心性ポジティブフィードバックの減少によりSMAの活動性が低下することが示されている<sup>23-25</sup>。rTMSがヒト脳のニューロン興奮性を変化させるとすれば<sup>1</sup>、今回の試験成績は、活動性が低下しているSMAニューロンを高周波数rTMSが活性化する結果、これらのニューロンおよび/または運動回路の機能低下が補完されることを示している。以前に我々がサルで示したように<sup>28,40</sup>、rTMSの遠隔効果により改善が生じた可能性もある。SMA刺激による運動症状の軽減には、これらのrTMS関連の機能的変化が寄与している可能性もあるが、少数のPD患者を対象としたSMAに対するrTMSの最近の試験では、時間知覚課題の結果に変化がないこと<sup>41</sup>、もしくは複雑動作が悪化したこと<sup>17</sup>が示された。このような不一致は、評価の時期に起因する可能性がある。したがって、これらの先行研究の結果についてコメントすることはできない。さらに、SMAが刺激されずに他の部位が影響を受けた可能性も除外できない。ただし、先行するいくつかの報告<sup>32,33</sup>によれば、今回の刺激方法で生じた効果は主としてSMAのニューロン活動性の変化により生じると考えられる。

今回の結果の基礎をなす正確なニューロンのメカニズムについては、未だ推測の域を出ない。しかし、今回の

知見は臨床使用の際の最適な刺激パラメータを提示する糸口となろう。いくつかの研究に共通する結果として、rTMSのセッションの繰り返しによる長期累積治療効果が示されており<sup>11,13,14,18</sup>、我々もSMA刺激の長期持続効果を確認している。これらのデータに基づき、rTMSのセッションを繰り返す手法は治療効果を得る上で望ましいと考えられる。

それにもかかわらず、本研究の潜在的な弱点として、SMA刺激群では運動症状の軽度の改善しか認められなかった。したがって、SMAに対する5 HzのrTMSが臨床的に十分な効果をもたらすと結論は妥当でない。本試験では、総セッション回数、1週間あたりのセッション回数、あるいは刺激周波数など、rTMSパラメータを最適化しないまま使用したため、これが臨床効果の欠如につながった可能性が高い。PDの治療に最適な刺激パラメータを決定するため、これらの因子を変化させたり、余効(after effect)が長期間持続するような新たなrTMSプロトコル(例えばシートバースト刺激<sup>42</sup>やquadripulse刺激<sup>43</sup>)を使用したりして、さらなる試験においてSMAに対するrTMSの治療効果を検討する必要がある。

最後に指摘すべき点は、SMA刺激群と擬似刺激群においてHAM-DおよびVASの改善に差が認められなかったことである。興味深いことに、Fregniら<sup>44</sup>はPDにおけるプラセボ介入では主観的な改善感がすみやかに得られたものの、有意な客観的運動変化はなかったと報告している。Fregniらの結果に一致して、擬似刺激群ではUPDRS Part III(運動能力)に有意な改善はみられなかったものの、VASおよびHAM-Dに若干の改善が認められた。ただし、一部の患者では擬似刺激により運動症状が実質的に改善した。この擬似処置が、頭蓋外の一部の組織を刺激してHAM-DとVASを改善した可能性も完全には除外できない。しかし、この可能性について科学的に妥当なメカニズムを推測するのはきわめて困難である。HAM-DとVASは一部の脳の活動性を反映し、また上記のような一部の頭蓋外組織はこのような脳の活動性にほとんど関与しないと考えられることから、我々は擬似刺激で得られた効果はプラセボ効果であると考えている。このように無視できないプラセボ効果が認められたことは、実際のrTMSに近い擬似刺激はある程度のプラセボ効果を示すという我々の以前の知見<sup>18</sup>とも合致する。擬似処置は、あくまでも実際のrTMSの明らかな有効性を示すための対照刺激として使用すべきである。

以上要約すると、本試験の結果から、SMAに対する5 HzのrTMSはPD患者の運動症状をやや改善することが示された。SMAはPD治療に有効な刺激部位となる可能性がある。

## 謝 辞

本研究は、日本国厚生労働省の運動障害のrTMS治療に関する研究委員会より助成を受けた(17231401)。

## 補遺 1

以下の医師および施設がGroup to Study Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease, Japanに参加した。

治験責任医師：Tsuji S

コーディネーター医師：Kaji R, Tobimatsu S, Nakajima K, Nakamura Y, Fukudome T, Yokochi F, Ugawa Y

協力医師：Komori T, Chuma T, Kitagawa M, Matsunaga K, Okabe S, Saito Y, Sugiyama N, Miyagi Y, Tanaka T, Hamada M

参加施設：産業医科大学病院、東京大学医学部附属病院、福島県立医科大学附属病院、徳島大学病院、九州大学病院、鳥取大学医学部附属病院、近畿大学医学部堺病院、独立行政法人国立病院機構長崎神経医療センター、東京都立神経病院、札幌麻生脳神経外科病院、埼玉医科大学病院、大阪大学医学部附属病院、浜松医科大学医学部附属病院、聖隷浜松病院、北海道大学病院、熊本機能病院

## REFERENCES

- Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci* 2007; 8:559–567.
- Fregni F, Simon DK, Wu A, Pascual-Leone A. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1614–1623.
- Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 1994;44:892–898.
- Mally J, Stone TW. Improvement in Parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1999;162:179–184.
- Mally J, Stone TW. Therapeutic and “dose-dependent” effect of repetitive microelectroshock induced by transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 1999;57:935–940.
- Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Conard B. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport* 1999;10:589–594.
- Siebner HR, Rossmeier C, Mentschel C, Peinemann A, Conrad B. Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2000;178:91–94.
- Shimamoto H, Morimitsu H, Sugita S, Nakahara K, Shigemori M. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001;248:48–52.

9. de Groot M, Hermann W, Steffen J, Wagner A, Grahmann F. Contralateral and ipsilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson disease. *Nervenarzt* 2001;72:932–938.
10. Sommer M, Kamm T, Tergau F, Ulm G, Paulus W. Repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation affects corticospinal excitability and finger tapping in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2002;113:944–950.
11. Khedr EM, Farweez HM, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 2003;10:567–572.
12. Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison F, Ménard-Lefaucheur I, Cesaro P, Nguyen JP. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2530–2541.
13. Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, Iyer M, Wassermann EM, Hallett M. Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:325–331.
14. Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, Ahmed MA, Hamdy A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:2201–2205.
15. Ghabra MB, Hallett M, Wassermann EM. Simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation does not speed fine movement in PD. *Neurology* 1999;52:768–770.
16. Tergau F, Wassermann EM, Paulus W, Ziemann U. Lack of clinical improvement in patients with Parkinson's disease after low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. In: Paulus W, Hallett M, Rossini PM, Rothwell JC, editors. *Transcranial magnetic stimulation (EEG Suppl. 51)* Amsterdam: Elsevier; 1999. p 281–288.
17. Boylan LS, Pullman SL, Lisanby SH, Spicknall KE, Sackeim HA. Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2001;112:259–264.
18. Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I. 0.2-Hz Repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:382–388.
19. Goetz CG, Leurgans S, Raman R, Stebbins GT. Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology* 2000;54:710–714.
20. Strafella AP, Ko JH, Monchi O. Therapeutic application of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: the contribution of expectation. *NeuroImage* 2006;31:1666–1672.
21. de la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001;293:1164–1166.
22. Helmich RC, Siebner HR, Bakker M, Munchau A, Bloem BR. Repetitive transcranial magnetic stimulation to improve mood and motor function in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;248:84–96.
23. Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, et al. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann Neurol* 1992;32:749–757.
24. Playford ED, Jenkins IH, Passingham RE, Nutt J, Frackowiak RSJ, Brooks DJ. Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1992;32:151–161.
25. Rascol O, Sabatini U, Fabre N, et al. The ipsilateral cerebellar hemisphere is overactive during hand movements in akinetic parkinsonian patients. *Brain* 1997;120:103–110.
26. Hughes AJ, Daniel SE, Kliford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–184.
27. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1–16.
28. Hayashi T, Ohnishi T, Okabe S, et al. Long-term effect of motor cortical repetitive transcranial magnetic stimulation induces. *Ann Neurol* 2004;56:77–85.
29. Epstein CM, Evatt ML, Funk A, et al. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2189–2194.
30. Fahn S, Elton RL. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: MacMillan Health Care Information; 1987. p 153–163.
31. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62.
32. Folstein MF, Luria R. Reliability, validity, and clinical application of the visual analogue mood scale. *Psychol Med* 1973;3:479–486.
33. Terao Y, Furubayashi T, Okabe S, et al. Interhemispheric transmission of visuomotor information for motor implementation. *Cereb Cortex* 2005;15:1025–1036.
34. Terao Y, Furubayashi T, Okabe S, et al. Modifying the cortical processing for motor preparation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Cogn Neurosci* 2007;19:1556–1573.
35. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427–442.
36. Baumer T, Lange R, Liepert J, et al. Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans. *Neuroimage* 2003;20:550–560.
37. Buhmann C, Gorsler A, Baumer T, et al. Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain* 2004;127:2732–2746.
38. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357–381.
39. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13:281–285.
40. Ohnishi T, Hayashi T, Okabe S, et al. Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: an [<sup>11</sup>C]raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys. *Biol Psychiatry* 2003;55:484–489.
41. Koch G, Oliveri M, Brusa L, Stanzione P, Torriero S, Caltagirone C. High-frequency rTMS improves time perception in Parkinson disease. *Neurology* 2004;63:2405–2406.
42. Huang YZ, Edwards MJ, Rouinis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201–206.
43. Hamada M, Hanajima R, Terao Y, et al. Quadro-pulse stimulation is more effective than paired-pulse stimulation for plasticity induction of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2672–2682.
44. Fregni F, Boggio PS, Bermpohl F, et al. Immediate placebo effect in Parkinson's disease—is the subjective relief accompanied by objective improvement? *Eur Neurol* 2006;56:222–229.

## Abstract

# 卵巣奇形腫関連の脳炎にみられる特徴的な運動障害

## The Distinctive Movement Disorder of Ovarian Teratoma-Associated Encephalitis

\*. \*\*Timothy J. Kleinig, FRACP, Philip D. Thompson, PhD, Walid Matar, MBBS, Andrew Duggins, FRACP, Thomas E. Kimber, FRACP, John G. Morris, DM, Christopher S. Kneebone, FRACP, and Peter C. Blumbergs, FRCPA

\*Department of Neurology, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, South Australia, Australia

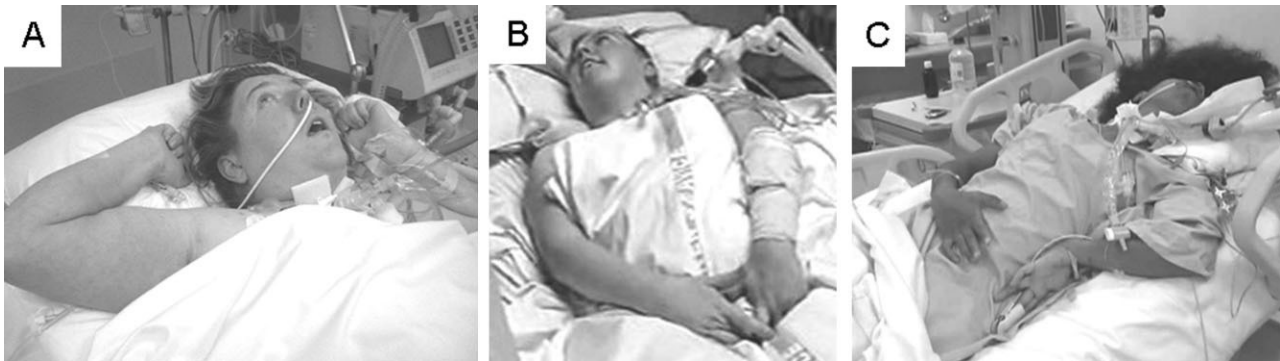
\*\*Hanson Institute for Neurological Diseases, Adelaide, South Australia, Australia

卵巣奇形腫関連の脳炎患者 4 例に認められた運動障害について報告する。当初、患者は精神神経症状を呈し、その後、遷延する無反応状態、呼吸不全、自律神経不安定が認められた。半律動的かつ反復性の延髄運動系および四肢運動系の運動障害がみられ、運動障害は無反応の遷延期間中は持続したが、意識の回復とともに軽減した。この運動障害の特徴は、既知の各種ジスキネジアとは異なっていた。前脳皮質線条体入力に抗 *N*-methyl-

D-aspartate (NMDA) 受容体抗体で阻害されると、脳幹にあるパターンジェネレーターの持続性抑制が解除され、延髄運動系と四肢運動系の原始運動パターンが出現すると考えられている。卵巣奇形腫には腫瘍摘出や免疫修飾療法が奏効することから、このように特徴的な運動障害に気付いた場合は卵巣奇形腫の有無を検査すべきである。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 9, 2008, pp. 1256–1261

**Key Word** 卵巣奇形腫, 脳炎, ジスキネジア



**Figure 1** (A) : 症例 1, 目覚めているものの無反応の状態 (wakeful unresponsiveness) にある 36 歳女性。顔面、頸部、上肢の半律動的運動とともに、緊張性の上方偏視がみられ、両肩部挙上、開口、頸部伸展、両上肢と両手のジストニア姿勢を伴う。(B) : 症例 2, 22 歳女性。頸部の緊張性過伸展、緊張性偏視、ならびに両腕、両手、手指のジストニア姿勢がみられる。これらの姿勢は、目覚めているものの無反応の状態での半律動的運動のときに生じ、頻脈、発汗、高血圧を伴っていた。(C) : 症例 4, 17 歳女性。頸部の緊張性過伸展と両上肢のジストニア姿勢がみられる。これらの姿勢は、上肢の半律動的運動とともに認められた。

## Abstract

# パーキンソン病における自動車運転評価： 新たな能力予測因子か

## Driving Assessment in Parkinson's Disease—A Novel Predictor of Performance?

\*Richard Cordell, MBBS FRACP, Hoe C. Lee, PhD, Andrew Granger, MBChB FRACP, Barry Vieira, MBBS FRACP, and Andy H. Lee, PhD

\*Parkinson's Disease Clinic, Osborne Park Hospital, Western Australia, Australia

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の臨床症状により危険運転となる可能性がある。運転する権利を剥奪すれば患者の自立が損なわれてしまう。とは言うものの、公共の安全を守るため、現場の医師は PD ドライバーの運転の適否を判断できる信頼性の高いスクリーニング手段を必要としている。本研究の目的は、PD 患者の臨床評価尺度と介護者から得た情報を利用して、運転能力の低下を予測できるか否かを検討することである。孤発性 PD 患者 53 例と年齢を一致させた対照被験者 129 例を一般道路上で評価した。運転能力評価に先立って、参加者は老年病専門医の診察を受けた。PD に関する様々な臨床評価尺度を記録し、介護者には患者の運転能力に関する質問票に回答してもらった。参加者の運転能力は加齢に伴って低下していた ( $r = 0.89, p <$

$0.001$ )。PD ドライバーは、対照被験者に比べ運転能力が有意に劣っていた。路上での運転ミスで最も多かったのは、T 字路での決断の遅さと、バックミラーおよびサイドミラーをほとんど見ないことであった。運転能力との関連が示された PD 患者の臨床評価尺度は、UPDRS の一部と起立歩行テストの 2 つだけであった。介護者から提供された情報は、PD 患者の運転能力と有意に関連していた ( $F_{(4,48)} = 3.87, p < 0.01, R^2 = 0.557$ )。PD ドライバーは、年齢を一致させた対照群よりも運転能力が劣っており、PD の標準臨床評価尺度は患者の運転能力を予測する上でほとんど役に立たなかった。危険な PD ドライバーを識別する上で、医師は介護者から有用な情報を得ることができる。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 9, 2008, pp. 1217–1222

**Key Word** パーキンソン病, 自動車運転評価, 路上評価, 自動車事故, 高齢者

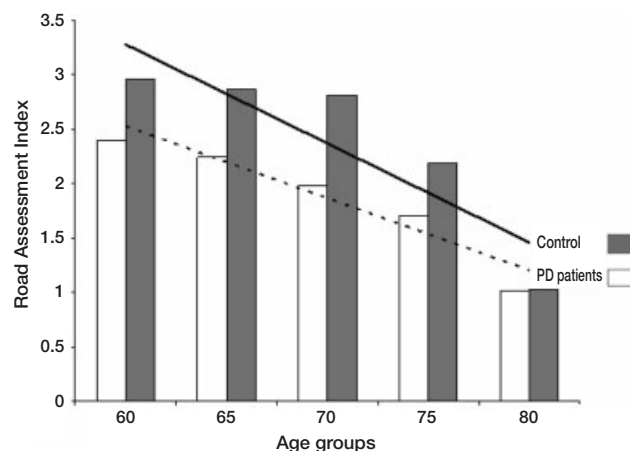


Figure 1 PD 患者群と対照群における運転能力の比較



**Table 1** PD 患者群と対照群の特徴 (群平均)

Item	PD patients, n = 53 Mean (SD); range	Control, n = 129 Mean (SD)
Percentage of males in the group	78	81
Age in years*	69.3 (8.3)	72.9 (7.1)
Driving experience in years*	42.5 (14.3)	43.7 (15.6)
Driving exposure in driving hrs/ week*	8.7 (4.5)	9.2 (5.1)
Mini-Mental State Examination Score	29 (1.2)	30 (1.7)
IQ code for dementia	3.2 (0.4)	3.4 (0.6)
Disease duration in years	5.3 (5.6)	NA
Levodopa equivalents in mg	582 (355)	NA
Levodopa doses per day	3.1 (1.7)	NA
Epworth Sleepiness Score	10 (5.6); 2 to 24	NA
On-time total UPDRS	30 (12)	NA
On-time motor UPDRS	18 (8)	NA
On-time activity of daily living UPDRS	10 (4)	NA
Reaction time in seconds	7.28 (1.1)	NA
Timed Up and Go Test in seconds	9.3 (2.2)	NA
Hoehn and Yahr score <sup>#</sup>	1.6 (0.5); 1 to 3	NA

\* *t* 検定で 2 群間に有意差なし ( $p > 0.05$ )。

# Hoehn and Yahr (HY) scale のスコアにより PD 患者群の 45% は病期 I, 54% は病期 II, 1% は病期 III に分類された。

**Table 2** PD 患者群と対照群に差が認められた路上運転課題

Tasks required to perform by the participants	Measure (maximum possible score)	Control, Mean (SD)/ Experimental Mean (SD)
<b>Road Use Obligation:</b> Driving manoeuvres in seven roundabouts	Being certain of obligation, proceed when has opportunity to do so, give appropriate signals, give signal not too short or long, do not give wrong signal. (35)	21.2 (2.59)/17.2 (3.59)*
<b>Traffic Sign Compliance:</b> Manoeuvres through four pedestrian crossing, with a "5 mile/hr" speed control sign and a speed bump	Slow down in approaching the crossing, do not stop when it is not necessary, do not hit the speed bumps, give way to pedestrians crossing and comply with the 5 mile/hr rule. (20)	13.9 (2.45)/9.7 (1.82)**
<b>T-Junction:</b> Manoeuvres before and through T-junctions	Do not approach intersection too slowly, do not brake or swerve at last minute, do not approach intersection too fast, look both ways in approaching intersection, do not proceed if way is not clear, proceed when has opportunity to, will give way (right hand rule), do not turn across oncoming traffic, do not swing too wide on corner, do not cut corner, do not swing too wide on corner and do not turn across oncoming traffic. (12)	5.78 (2.27)/4.56 (2.41)**
<b>General Driving Skill:</b> The steering and breaking behavior throughout the assessment	Erratic movement of the steering wheel, do not put arm and elbow out of window, do not allow steering wheel to self centre, do not incorrectly position their hand, do not depress clutch before brake in high gear while stopping, do not stop too far from given mark, do not stop too suddenly, do not stop too slowly in quick stop test and do not stall engine. (50)	40.8 (4.16)/34.8 (6.16)**
<b>Traffic Light:</b> Manoeuvres before and through traffic lights	Do not stop in wrong position, do not stop when not necessary, do not start before signal turns green, do not proceed on amber when could have stopped safely, do not proceed on red signal, do not cross continuous white line and do not fail to notice lights. (7)	5.17 (1.36)/4.89 (1.41)**
<b>Normal Driving:</b> General driving behaviour throughout the experiment	Keep to left, drive with reasonable speed, do not drive with erratic speed, do not take erratic course, use rear view mirror frequently, do not exceed speed limit, do not follow closely to the front car, do not overtake unnecessarily, do not veer over the centre line unless overtaking. (10)	7.41 (2.03)/6.43 (3.52)**
<b>Use of Indicator:</b> Correct use of indicators throughout the assessment	One point for each correct use of indicators. (27)	23.3 (2.45)/22.8 (2.13)*

\* *t* 検定で有意差あり ( $p < 0.01$ ), \*\* *t* 検定で有意差あり ( $p < 0.001$ )

## Abstract

# ハンチントン病の CAG リピート長と臨床的進行との関連性

## The Relationship Between CAG Repeat Length and Clinical Progression in Huntington's Disease

\*Bernard Ravina, MD, MSCE, Megan Romer, MS, Radu Constantinescu, MD, Kevin Biglan, MD, MPH, Alicia Brocht, MS, Karl Kieburtz, MD, MPH, Ira Shoulson, MD, and Michael P. McDermott, PhD

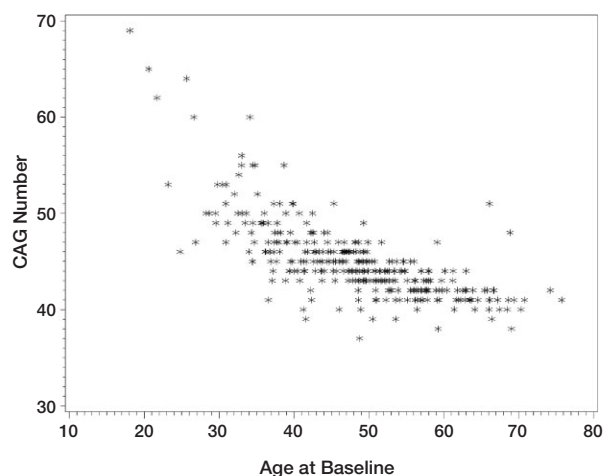
\*Department of Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York

本研究の目的は、ハンチントン病 (Huntington's disease; HD) 患者において CAG リピート長 (number of CAG repeats; CAGn) と臨床的進行との関連性を検討することである。CAGn と HD の臨床的進行との関連性については相反する報告がある。本研究では、Coenzyme Q10 and Remacemide Evaluation in Huntington's Disease (CARE-HD) 臨床試験のデータを解析した。我々は、Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) と補足的な神経心理学的検査ならびに行動検査に基づく 30 ヶ月間の HD の進行について、多重線形回帰を用いてモデル化した。被験者の平均年齢は  $47.9 \pm 10.5$  歳、平均 CAGn は  $45.0 \pm 4.1$  であった。多重線形回帰分析の結果、いくつかの運動・認知・機能に関する転帰の悪化と CAGn との間に統計

学的に有意な関連が認められたが、行動に関する転帰と CAGn との間には関連がなかった。多くの効果が臨床的な重要性をもち、CAG リピート数が 10 増えると、UHDRS の自立性尺度 (Independence Scale) の進行度は 81% 上昇した。これらの関連性は、年齢について補正しなければ認められなかった。CAGn と進行との関連性には、交絡因子として評価時の患者年齢が影響する。年齢で補正すると、CAGn が長いほど HD の臨床的進行がより急速になることがわかった。CAGn と HD の進行について検討した従来の研究結果にはばらつきがみられるが、この理由は今回の知見によって説明できる可能性がある。CAGn に関する補正が臨床試験では重要と考えられる。

Movement Disorders Vol. 23, No. 9, 2008, pp. 1223–1227

**Key Word** ハンチントン病, リピート長, 進行



**Figure 1** CARE-HD 試験参加時の患者年齢と CAG リピート長の関連性

**Table 1** HD の進行に関する評価項目の変化と同項目の CAG リポート長に伴う変化

Measure	Mean change over 30 months (SD) (direction indicating greater severity: ↑ increase; ↓ decrease)	Estimated increase in change over 30 months associated with 10 additional CAG repeats	Percent increase in change over 30 months associated with 10 additional CAG repeats
<i>UHDRS</i>			
<i>UHDRS motor</i>			
Total motor score	12.2 (11.8)↑	7.70 (2.44, 12.96)**	63%
Maximal dystonia	2.3 (3.6)↑	2.54 (1.22, 3.85)***	110%
Maximal chorea	2.4 (5.1)↑	1.68 (-0.30, 3.67) <sup>+</sup>	70%
<i>UHDRS cognitive</i>			
Stroop color naming	-5.7 (10.6)↓	-5.21 (-9.85, -0.58)*	91%
Stroop interference test	-3.5 (7.5)↓	-5.94 (-9.27, -2.60)***	170%
Stroop word reading	-10.3 (12.7)↓	-9.59 (-14.78, -4.41)***	93%
Symbol digit modalities Test	-3.3 (6.3)↓	-3.56 (-6.29, -0.83)*	108%
Verbal fluency test	-5.3 (7.0)↓	-3.75 (-6.49, -1.01)**	71%
<i>UHDRS behavioral</i>			
Frequency	0.8 (5.1)↑	-0.52 (-2.31, 1.28)	-65%
Frequency × severity	2.9 (15.6)↑	-0.96 (-6.24, 4.32)	-33%
<i>UHDRS functional</i>			
Independence scale	-11.3 (10.8)↓	-9.20 (-13.60, -4.80)****	81%
Functional assessment	-4.0 (4.5)↓	-2.55 (-4.29, -0.81)**	64%
Total functional capacity	-2.7 (2.3)↓	-0.99 (-1.99, 0.02) <sup>+</sup>	37%
<i>Supplemental neuropsychological tests</i>			
Brief test of attention	-1.1 (4.1)↓	-1.38 (-2.71, -0.05)*	125%
CALT trials to criterion	-2.5 (21.1)↑	7.71 (0.95, 14.46)*	308%
CALT number of errors	2.6 (33.9)↑	12.18 (2.04, 22.33)*	468%
Hopkins verbal learning test	-4.7 (8.9)↓	-3.32 (-6.37, -0.28)*	71%
Log (Trailmaking A)	0.5 (0.6)↑	0.40 (0.20, 0.60)****	80%
Log (Trailmaking B)	0.3 (0.4)↑	0.26 (0.11, 0.41)***	87%
Hamilton depression inventory	0.0 (5.5)↑	0.63 (-1.16, 2.42)	NA
Weight	-0.5 (8.0)↓	-4.26 (-7.51, -1.01)*	852%

\*\*\*\*  $p < 0.0001$ , \*\*\*  $p < 0.001$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*  $p < 0.05$ , <sup>+</sup>  $p < 0.10$

UHDRS : Unified Huntington's Disease Rating Scale, CALT : Conditional Associative Learning Test

**Table 2** 包括的回帰モデルおよび CAG リポート長のみで説明可能な分散比

Assessment	Total model $R^2$	CAGn $R^2$
<i>UHDRS Motor</i>		
Total motor score	0.237	0.0307
Maximal dystonia	0.308	0.0462
Maximal chorea	0.222	0.0098
<i>UHDRS cognitive</i>		
Stroop color naming	0.134	0.0184
Stroop interference test	0.134	0.0469
Stroop word reading	0.158	0.0454
Symbol digit modalities test	0.090	0.0235
Verbal fluency test	0.239	0.0247
<i>UHDRS behavioral</i>		
Frequency	0.341	0.0013
Frequency × severity	0.362	0.0006
<i>UHDRS functional</i>		
Independence scale	0.177	0.0545
Functional assessment	0.209	0.0276
Total functional capacity	0.088	0.0126
<i>Supplemental neuropsychological tests</i>		
Brief test of attention	0.227	0.0141
CALT trials to criterion	0.479	0.0179
CALT number of errors	0.372	0.0209
Hopkins verbal learning test	0.218	0.0158
Log (Trailmaking A)	0.179	0.0601
Log (Trailmaking B)	0.361	0.0431
Hamilton depression inventory	0.383	0.0018
Weight	0.103	0.0217

## Abstract

# 加齢性原発性進行性ミオクローヌス

## Primary Progressive Myoclonus of Aging

\*Maria Alvarez, MD and John N. Caviness, MD

\*Department of Neurology, Wilford Hall Medical Center, San Antonio, Texas, USA

高齢者におけるミオクローヌスは神経学的特徴を伴う場合が多く、これらの特徴から基礎疾患の診断が可能である。我々は、これまでに確認されていないミオクローヌス症候群の患者7例を経験した。我々はこの症候群に対し、「加齢性原発性進行性ミオクローヌス (primary progressive myoclonus of aging; PPMA)」という病名を使用することとした。本研究の目的は、本症候群の臨床的および電気生理学的特徴を明らかにすることである。筆者らの施設のデータベースで、身体的検査所見の「ミオクローヌス」を検索した。診療録および臨床検査データ（電気生理学的データを含む）を過去に遡って再検討した。PPMAの基準は、(1) 非対称性の症候性動作時ミオクローヌス、(2) 年齢 $\geq$  65歳、(3) 生理学的検査による皮質性ミオクローヌスの所見、(4) 認知

症なし、(5) 既知の神経変性疾患の特徴なし、(6) 二次的原因なし、とした。患者7例がこの基準を満たした。受診時年齢は70～87歳であった。ミオクローヌスの発現から最終受診日までの平均期間は2.9年であった。電気生理学的検査では、皮質性ミオクローヌスと一致する positive-negative back-averaged transients が認められた。認知症を示す患者はいなかった。脳画像検査では、どの患者にも特記すべき所見は認められなかった。PPMAは特異な症候群であり、その特徴的な所見により、認知症や既知の神経変性症候群と鑑別可能である。診断上の混乱を避けるため、PPMAと高齢者にみられる他の症候群とを鑑別することが重要である。一部のPPMA患者にはlevetiracetamが有効であった。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 12, 2008, pp. 1658–1664

**Key Word** ミオクローヌス, 神経変性, 皮質, 感覚運動皮質

**Table 1** 加齢性の原発性進行性ミオクローヌス症例の臨床および評価データ

Case/ age/sex	Most affected area	Duration: Onset to last follow-up	Brain imaging	EEG back- ground (Hz)	Mental status testing	Medication (% improvements are approximate)
1/87/F	Left leg	1 yr	CT; normal limits for age	8.0	Normal mini-mental status exam	Valproic acid; not effective Levetiracetam 750 mg BID; 25% improvement by patient report
2/76/M	Right arm	3 yrs	MRI; normal limits for age	9.0	Amnesic MCI by neuro-psych battery	Levetiracetam titration recommended; no follow- up report
3/70/M	Right arm	2 yrs	MRI; mild small vessel disease. Normal limits for age	9.0	Normal neuro-psych battery	Gabapentin; not effective Metoprolol; not effective Tizanidine; not effective Oxcarbazepine; not effective Levetiracetam 1,500 mg BID; 50% improvement by patient report and repeat exam. Additional clonazepam 1 mg TID; >75% better by patient report
4/83/M	Left arm	2-1/2 yrs	MRI; mild small vessel disease. Normal limits for age	10	Normal neuro-psych battery	Levetiracetam 500 mg BID; 75% improvement by patient report and repeat exam
5/84/M	Right arm	4 yrs	MRI; mild small vessel disease. Normal limits for age	9.0	Normal mini-mental status exam	Patient did not want medication started because of potential adverse reactions
6/78/M	Right face and Jaw	5 yrs	MRI; Normal limits for age	9.5	Normal mini-mental status exam	Clorazepate dipotassium 7.5 mg once daily; 25% improvement by patient report. Patient did not want other medication started because of potential adverse reactions
7/74/F	Right arm	3-1/2 yrs	MRI; Normal limits for age	8.0	Normal mini-mental status exam	Levetiracetam 500 mg BID; 50% improvement by patient report

F : 女性, M : 男性, MCI : 軽度認知障害, MMSE : Mini Mental Status Examination

## Abstract

# パーキンソン病症状は REM 睡眠行動障害に関連して変化する

## Manifestations of Parkinson Disease Differ in Association with REM Sleep Behavior Disorder

\*,\*\*Ronald B. Postuma, MD, MSc, Jean-Francois Gagnon, PhD, Melanie Vendette, BSc, Katia Charland, MSc, and Jacques Montplaisir, MD, PhD

\*Department of Neurology, McGill University, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

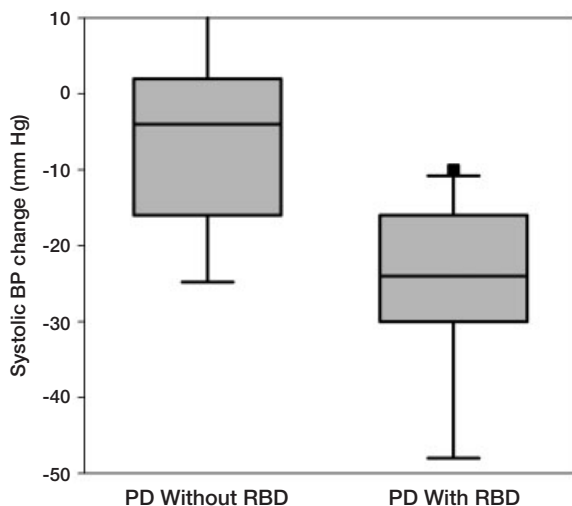
\*\*Centre d'étude du sommeil, Hopital du Sacre-Coeur, Montreal, Quebec, Canada

パーキンソン病 (Parkinson disease; PD) 患者では REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder; RBD) がよくみられるが、この合併が PD 症状に影響を及ぼすかどうかは不明である。本研究では、PD 患者 36 例について RBD の有無をポリソムノグラフィ検査によって評価した。ポリソムノグラフィの結果を知らされていない運動障害専門医が、患者を詳細に評価した。運動症状の程度、自律神経障害、視覚障害、精神障害、嗅覚障害、生活の質 (quality of life; QOL) に関する評価を、罹病期間、年齢、性別で補正した回帰分析により比較した。運動症状の程度は、RBD 合併群と RBD 非合併群との間で差がなかった。しかし、PD における RBD の合併は、起立性低血圧の症状と徴候 (臥位から

立位に体位変換した際の収縮期血圧 =  $-25.7 \pm 13.0$  mmHg 対  $-4.9 \pm 14.1$  mmHg,  $p < 0.001$ ), 起立性症状 (有病率 = 71% 対 27%,  $p = 0.0076$ ) と強く関連していた。RBD と他の自律神経症状との間に関連性は認められなかった。色覚は RBD を伴う患者の方が不良であったが、嗅覚障害に関しては 2 群間に差はなかった。抑うつ、幻覚、パノイア、衝動障害の有病率も 2 群間で差がなかった。情動機能および全体的健康感に関する QOL の評価は RBD を伴う患者の方が低かったが、疾患特異的指標や包括的な身体的健康に関する QOL の評価については 2 群間で差はなかった。これらの知見から、RBD の病態生理と PD の非運動症状 (特に自律神経障害) は関連することが示唆される。

Movement Disorders Vol. 23, No. 12, 2008, pp. 1665–1672

**Key Word** REM 睡眠行動障害, パーキンソン病, 起立性低血圧, 生活の質, ポリソムノグラフィ



**Figure 1** 臥位から立位 (1 分間) となった際の収縮期血圧の降下を示すボックスプロット。ボックスは 25 および 75 パーセンタイルを示す。エラーバーは 5 および 95 パーセンタイルを示す (図を見やすくするため y 軸は +10 mmHg までとする。RBD を伴わない PD 患者群の 95 パーセンタイルは +22 mmHg であった)。各ボックス内の実線は中央値。外れ値は記号「■」で示す。略語: bp: 血圧, PD: パーキンソン病, RBD: REM 睡眠行動障害

**Table 1** 患者の人口学的特徴と疾患の基本特性

	RBD (n = 21)	No RBD (n = 15)	P value
Sex, male:female	17:4	8:7	0.14
Age	68.0 (8.6)	65.5 (9.3)	0.41
Levodopa dose, mg equivalents	430.5 (310.3)	424.7 (312.2)	0.96
Use of dopamine agonist, y:n	8:13 (38%)	7:8 (47%)	0.74
Use of other PD medication, y:n	6:15 (28%)	7:8 (47%)	0.31
Disease duration, years (range)	5.7 (3.3) (1–12)	7.3 (4.8) (2–16)	0.24

連続変数データは平均値 (SD) で示す。

RBD: REM 睡眠行動障害, PD: パーキンソン病, y:n: あり/なし

## Abstract

# パーキンソン病患者の *Helicobacter pylori* 感染と motor fluctuation

## *Helicobacter Pylori* Infection and Motor Fluctuations in Patients with Parkinson's Disease

\*Won Yong Lee, MD, PhD, Won Tae Yoon, MD, Hee Young Shin, MD, Seong Hee Jeon, BA, and Poong-Lyul Rhee, MD, PhD

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

本研究では、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者において *Helicobacter pylori* (HP) 感染がレドパ (L-ドパ) に対する臨床反応に影響するか、また、HP の除菌により motor fluctuation が改善するかを検討した。ジスキネジアの有無を問わず、「wearing off」または「delayed on」現象の motor fluctuation がみられる PD 患者 65 例を対象に、 $[^{13}\text{C}]$  尿素呼気試験を用いて HP 感染をモニタリングした。患者が 72 時間記録した在宅日誌を検討し、HP 非感染群 (30 例) および HP 感染群 (35 例) の臨床的特徴と L-ドパ反応性を比較した。HP 感染群では、L-ドパの効果発現までの時間、薬効「on」期の持続時間、薬効「on」期の Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動能力) スコアを HP 除菌前後に比較した。年齢、

罹病期間、Hoehn and Yahr 分類、UPDRS Part III (運動能力) のスコア、L-ドパ 1 日用量、ジスキネジアの頻度に関しては、HP 非感染群と HP 感染群との間に差がなかった。しかし、HP 感染群は、HP 非感染群に比べ L-ドパの効果発現までの時間が長く ( $78.4 \pm 28.2$  対  $56.7 \pm 25.1$  分,  $p < 0.05$ ), 薬効「on」期の持続時間も短かった ( $210.0 \pm 75.7$  対  $257.7 \pm 68.9$  分,  $p < 0.05$ )。HP 除菌により、L-ドパの効果発現の遅延が改善され ( $58.1 \pm 25.6$  分に短縮,  $p < 0.05$ ), 短かった薬効「on」期の持続時間も改善された ( $234.4 \pm 66.5$  分に延長,  $p < 0.05$ )。これらのデータから、HP 感染が L-ドパの吸収を妨げ、motor fluctuation を誘発する可能性が示された。HP 感染 PD 患者の motor fluctuation は、HP 除菌により改善すると考えられる。

Movement Disorders Vol. 23, No. 12, 2008, pp. 1696–1700

**Key Word** *Helicobacter pylori*, パーキンソン病, L-ドパ, motor fluctuation, 尿素呼気試験

**Table 1** Motor fluctuation がある HP 非感染 PD 患者群および HP 感染 PD 患者群の人口学および臨床的特徴

	HP noninfected (n = 30)	HP infected (n = 35)	P value
Age (years)	60.2 ± 8.4	60.0 ± 9.5	0.92 <sup>b</sup>
Male: Female	16:14	20:15	0.66 <sup>c</sup>
Disease duration (years)	8.5 ± 2.7	8.6 ± 3.4	0.70 <sup>d</sup>
Hoehn and Yahr stage <sup>a</sup>	2.6 ± 0.6	2.7 ± 0.5	0.55 <sup>d</sup>
UPDRS-III <sup>a</sup>	23.1 ± 7.0	22.9 ± 7.4	0.96 <sup>d</sup>
L-dopa daily dose (mg/d)	552.9 ± 256.2	544.5 ± 318.5	0.65 <sup>d</sup>
Peak dose dyskinesias	56.7%	64.7%	0.51 <sup>c</sup>
L-dopa "onset" time (min)	56.7 ± 25.1	78.4 ± 28.2	<0.01 <sup>d</sup>
L-dopa "on-time" duration (min)	257.7 ± 68.9	210.0 ± 75.7	0.01 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 薬効「on」期のスコア

<sup>b</sup>  $p$  値は  $t$  検定で計算した。

<sup>c</sup>  $\chi^2$  検定

<sup>d</sup> 2 標本の Wilcoxon 検定

HP: *Helicobacter pylori*, PD: パーキンソン病, UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動能力)

## Abstract

# 遅発性および無歯性口部ジスキネジアの拡散強調画像と磁化移動画像

Diffusion-Weighted Imaging and Magnetization Transfer Imaging of Tardive and Edentulous Orodyskinesia

\*Abdesslem Khiat, PhD, Yevgeniy Kuznetsov, MD, MSc, Pierre J. Blanchet, MD, FRCP(C), PhD, and Yvan Boulanger, PhD

\*Département de radiologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Canada

口部ジスキネジアは、高齢者では薬物の使用〔遅発性ジスキネジア (tardive dyskinesia; TD)〕や歯のない状態〔無歯性ジスキネジア (edentulous orodyskinesia; EOD)〕に関連して認められるが、これらの特徴は十分に検討されていない。本研究の目的は、脳の拡散強調画像 (diffusion-weighted imaging; DWI) や磁化移動画像 (magnetization transfer imaging; MTI) といった磁気共鳴画像法によって、ジスキネジア患者と対照被験者とを鑑別できるかどうかを検討することである。薬物療法を受けている TD 患者 8 例, EOD 患者 12 例, 薬物療法を受けており TD がいない患者 8 例, 対照被験者 10 例を本試験に登録し, DWI および MTI 検査を行った。

尾状核, 被殻, 淡蒼球の測定では, 薬物療法を受けている TD 患者群と対照群との間でみかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient; ADC) に全体的な差が認められたが, 磁化移動比 (magnetization transfer ratio; MTR) に有意差は認めなかった。ただし, ADC によるジスキネジア患者と対照被験者との鑑別成績は, 磁気共鳴 (magnetic resonance; MR) スペクトロスコピーで測定した大脳基底核のコリン/クレアチン比による鑑別成績 (既報告) よりも若干劣っていた。今回の結果は, コリン作動性介在ニューロンの傷害という病態生理学的仮説とも矛盾しない。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 9, 2008, pp. 1281–1285

### Key Word

遅発性ジスキネジア, 無歯性口部ジスキネジア, 拡散強調画像, 磁化移動画像, 大脳基底核, 抗うつ薬



**Table 2** ジスキネジア患者群と対照群におけるみかけの拡散係数 (ADC) と磁化移動比 (MTR)

	Drug-treated patients		EOD patients	Control subjects
	With TD	Without TD		
ADC ( $\times 10^{-3}$ s/mm <sup>2</sup> )				
Caudate nucleus	0.922 $\pm$ 0.086	0.885 $\pm$ 0.103	0.913 $\pm$ 0.084	0.843 $\pm$ 0.093
Putamen	0.860 $\pm$ 0.073	0.778 $\pm$ 0.058	0.822 $\pm$ 0.040	0.789 $\pm$ 0.026
Globus pallidus	0.793 $\pm$ 0.040	0.764 $\pm$ 0.053	0.788 $\pm$ 0.047	0.782 $\pm$ 0.026
MTR (%)				
Caudate nucleus	21.0 $\pm$ 2.9	19.5 $\pm$ 3.1	18.9 $\pm$ 2.8	20.1 $\pm$ 2.3
Putamen	17.9 $\pm$ 3.2	20.2 $\pm$ 2.6	21.4 $\pm$ 3.6	19.5 $\pm$ 3.2
Globus pallidus	23.1 $\pm$ 3.0	26.1 $\pm$ 2.9	23.9 $\pm$ 2.9	25.5 $\pm$ 3.2

**Table 3** ジスキネジア患者群と対照群の MR パラメータに関する二元配置反復測定 ANOVA の p 値

	ADC	MTR	Cho/Cr <sup>a</sup>
Caudate nucleus, putamen and globus pallidus			
Between groups	0.013	NS <sup>b</sup>	0.006
Drug-treated patients with TD versus without TD	NS	NS	0.079
Drug-treated patients with TD versus control subjects	0.024	NS	0.020
EOD patients versus control subjects	NS	NS	0.034

<sup>a</sup> 薬物療法を受けている TD 患者 12 例と対照被験者 8 例を対象に大脳基底核内の 8 cc ボクセルで得られた Kuznetsov ら (2007) [16] のデータ。統計解析は一元配置 ANOVA で行った。

<sup>b</sup> NS = 有意差なし ( $p > 0.05$ )

## Abstract

# 小脳性運動失調症は臓器特異的自己免疫疾患の可能性がある

## Cerebellar Ataxia as a Possible Organ-Specific Autoimmune Disease

\*Marios Hadjivassiliou, MD, Sabrina Boscolo, PhD, Enrico Tongiorgi, PhD, Richard A. Grünewald, DPhil, Basil Sharrack, MD, David S. Sanders, MD, Nicola Woodroffe, PhD, and G. Aelwyn B. Davies-Jones, MD

\*Department of Neurology, The Royal Hallamshire Hospital, Glossop Road, Sheffield, UK

本研究の目的は、孤発性散発性運動失調症の一部の症例が自己免疫を原因とする可能性について検討することである。我々は進行性運動失調症患者 400 例を対象とした前向き調査を行い、孤発性散発性運動失調症の患者群を特定した。孤発性散発性運動失調症患者群と遺伝性運動失調症患者群との間で、自己免疫疾患の有病率、自己免疫に関連する HLA-DQ2 および血清抗小脳抗体の保有率を比較した。進行性運動失調症患者 400 例のうち 91 例 (23%) が孤発性散発性運動失調症であった。この患者群における自己免疫疾患の有病率は 47% であったが、遺伝性運動失調症患者群では 6% であった ( $p$

< 0.0001)。HLA-DQ2 は散発性運動失調症患者の 71%、遺伝性運動失調症患者の 34%、健常な地域住民の 36% に認められた ( $p = 0.0005$ ,  $\chi^2$  検定)。抗小脳抗体は、遺伝性運動失調症患者では 20 例中 1 例に検出されたが、孤発性散発性運動失調症患者では 20 例中 12 例に検出された。自己免疫疾患の有病率、HLA-DQ2 および抗小脳抗体の保有率は、遺伝性運動失調症患者に比べ孤発性散発性運動失調症患者で有意に高かったことから、孤発性散発性小脳性運動失調症の一部の症例には自己免疫が関与しているという見解が支持される。

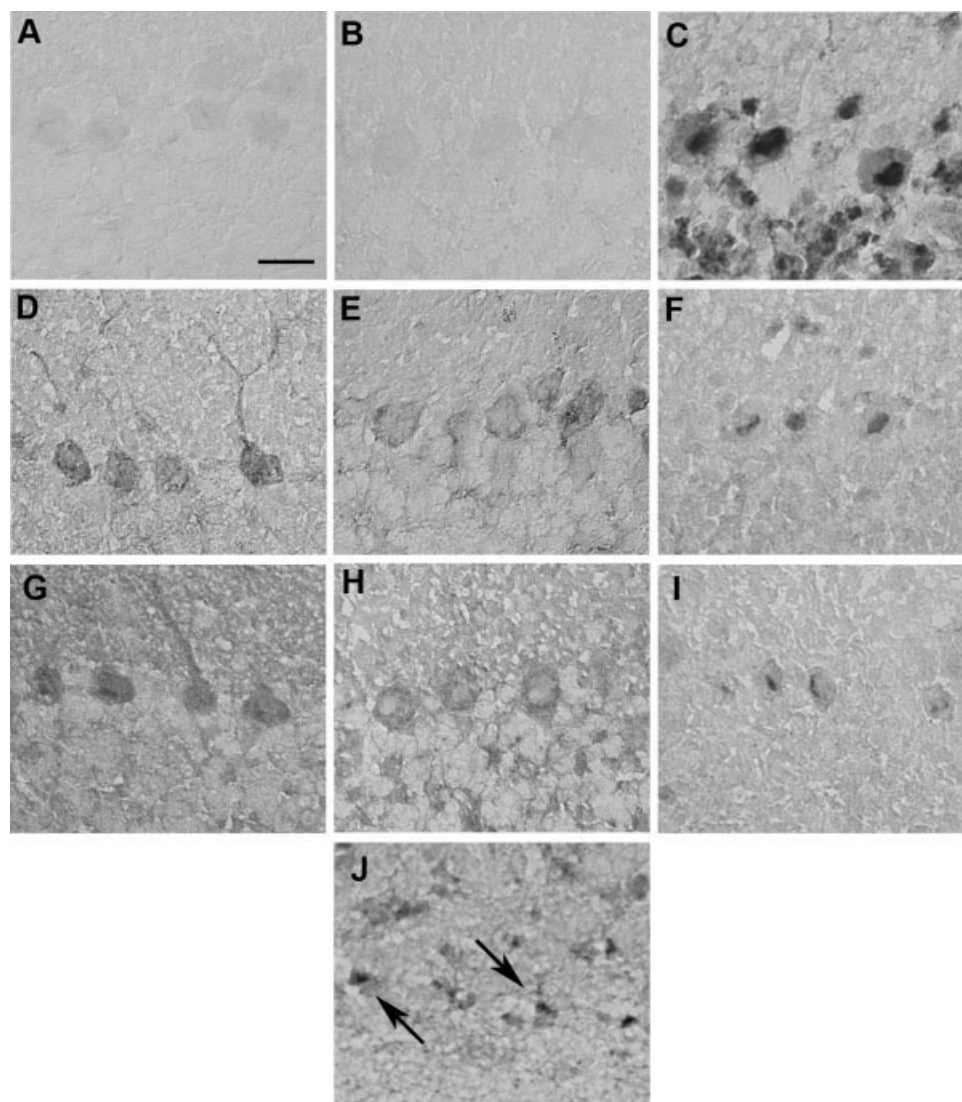
Movement Disorders Vol. 23, No. 10, 2008, pp. 1370–1377

**Key Word** 孤発性散発性運動失調症, 自己免疫, HLA 型, 抗小脳抗体

**Table 1** 進行性運動失調症患者 400 例における運動失調症の原因

		Number of patients (out of 400)
Causes of ataxia out of 80 patients with familial ataxia		
Familial ataxia		80 (20%)
Autosomal dominant inheritance	63/80 (80%)	63 (16%)
Autosomal recessive inheritance	17/80 (20%)	17 (4%)
Genetic characterization (10 SCA6, 3 FA, 4 EA2, 3 Co Q10, 2 SCA8, 2 SCA2, , 1 SCA3, 1 SCA1, 1 SCA7, 1FAP, 1FBD)	29/80 (36%)	29 (7%)
Causes of ataxia out of 320 patients with sporadic ataxia		
Sporadic ataxia		320 (80%)
Gluten ataxia	86/320 (27%)	86 (22%)
Clinically probable MSA-C	40/320 (13%)	40 (10%)
Genetic diagnosis (17 FA, 5 SCA6, 5 mitochondrial cytopathy, 5 EA2, 2 SCA 2, 2 cerebellar dysgenesis 1 Coenzyme Q10 deficiency, 1 SCA7, 1 Tay-Sachs, 1CTX, 1 Krabbe's, 1 Cockayne syndrome, 1 AOA 2, 1XP, 1AHGH)	45/320 (14%)	45 (11%)
Alcohol related	37/320 (12%)	37 (9%)
Paraneoplastic ataxia	11/320 (3%)	11 (3%)
Anti-GAD associated ataxia	6/320 (2%)	6 (2%)
Opsoclonus-myoclonus	2/320 (0.6%)	2 (0.5%)
Ataxia with limbic encephalitis	2/320 (0.6%)	2 (0.5%)
Idiopathic sporadic	91/320 (28%)	91 (23%)
Idiopathic sporadic out of total		91 (23%)
Total presumed genetic (80 + 45)		125 (31%)

SCA : 脊髄小脳性運動失調症, FA : フリードライヒ運動失調症, EA : 発作性運動失調症, FAP : 家族性アミロイドポリニューロパチー, FBD : 家族性英国型認知症, MSA-C : 小脳型の多系統萎縮症, CTX : 脳髄黄色腫症, AOA 2 : 眼球運動失行を伴う運動失調症 2 型, XP : 色素性乾皮症, AHGH : 低ゴナドトロピン型性腺機能低下症を伴う運動失調症



**Figure 1** 免疫組織化学法による抗プルキンエ細胞抗体。(A) 健常ドナーの陰性対照, (B) 遺伝性運動失調症患者, (C) 抗 Hu 抗体をもつ傍腫瘍性小脳変性症患者 (陽性対照)。グルテン運動失調症患者の血清による陽性対照染色パターン: (D) 細胞質と突起, (E) 細胞質のみ, (F) 核。孤発性散発性運動失調症患者の血清でもグルテン運動失調症患者と同様の染色パターンがみられ (それぞれ G, H, I), さらに小脳顆粒層のみが陽性染色される別のパターンも認められる (J, 矢印)。較正バー: 20  $\mu$ m

## Abstract

# 性比の変化から喫煙とパーキンソン病との関連が支持される

## Variations in Gender Ratios Support the Connection Between Smoking and Parkinson's Disease

\*Natalia Morozova, MS, Eilis J. O'Reilly, MS, and Alberto Ascherio, MD, PhD

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

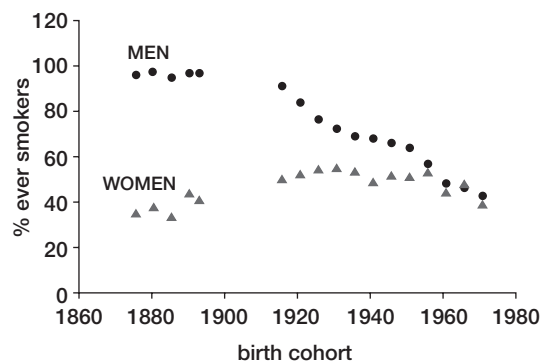
パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) のリスクは喫煙者のほうが非喫煙者よりも低い<sup>1</sup>が、このような関連性は単に PD と喫煙回避行動に共通の要因が存在する結果とも考えられる。先進工業国における喫煙行動は 20 世紀後半に劇的に変化し、男女の喫煙率のパターンも変わってきた。本研究ではこれを踏まえ、喫煙率の変化に伴い PD 発症率が変化し、喫煙により本当に PD の発症リスク低下が期待できるかどうかを検討した。我々は PUBMED を検索し、各国の年齢別男女の PD 有病率または発症率を報告している関連研究を特定した。次に、

国ごと、出生コホートごとに PD 発症率の男女比を推定し、国家統計から入手した喫煙行動の男女比との相関を検討した。本研究の結果、女性の喫煙率が上昇すると、女性の PD の相対頻度が低下することが示された。この相関の強度 ( $r = 0.28$ ,  $p = 0.0002$ ) は、肺癌と喫煙との関係で観察された逆向きの傾向と同程度であり、喫煙者では PD のリスクが全体で 74% 低下することが示された。今回の結果は、喫煙が PD のリスクを下げるとの仮説に矛盾しない。

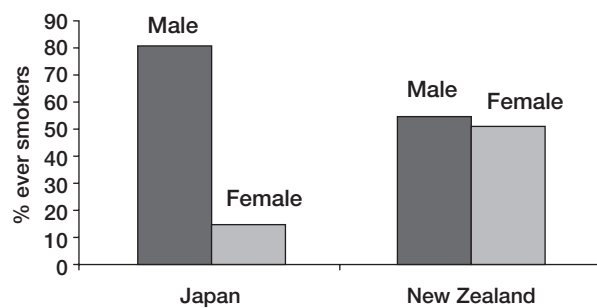
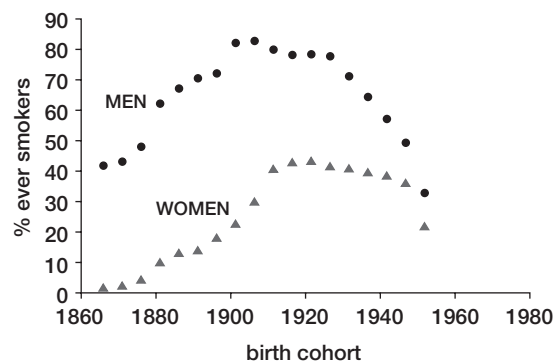
*Movement Disorders* Vol. 23, No. 10, 2008, pp. 1414–1419

**Key Word** パーキンソン, 喫煙, 比, 男性, 女性, 性別

Estimated ever smoking (by peak lifetime current smoking) for men and women of birth cohorts ranging from 1850 to 2000, UK<sup>12</sup>.



Trends in prevalence of smoking in the United States among men and women in the US, data taken from Berman et al<sup>12</sup>.



**Figure 1** 男女別の喫煙とPDの傾向。上段：英国と米国における男女別喫煙率の収束傾向。下段：男女別喫煙率にみられる国家間の違い。1980年代の日本とニュージーランドにおける50～60歳の男女別喫煙率。(カラーの図は [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com) のオンライン版で閲覧可能)

## Abstract

# パーキンソン病における生活の質：各症状の相対的重要性

## Quality of Life in Parkinson's Disease: The Relative Importance of the Symptoms

\*Shibley Rahman, PhD, Hall J. Griffin, MA, Niall P. Quinn, MD, and Marjan Jahanshahi, PhD

\*Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of Neurology and the National Hospital for Neurology and Neurosurgery, University College London, Queen Square, London, United Kingdom

孤発性パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) が生活の質 (quality of life; QOL) に重大な悪影響を与えること、また抑うつと認知障害が本疾患における QOL 低下の主要予測因子であることは、現在、多数の文献で実証されている。しかし、QOL に対する各 PD 症状の個別の影響度を評価した研究は比較的少ないため、本研究ではこれについて検討した。PD 患者 130 例が小冊子の質問票に回答した。この質問票には、QOL の疾患特異的評価尺度である Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)、症状チェックリスト、運動機能チェックリスト、病期と身体能力障害の患者評価が含まれている。その結果、身体症状、治療薬関連症状、認知/精神症状が QOL に有意に影響している可能

性が示された。突然の予期せぬ「on/off」状態、着衣困難、歩行困難、転倒、抑うつ、混乱が、PD 症状として QOL スコアに有意に影響していた。PD に伴う運動障害のうち、動作開始時のすくみ現象 (start hesitation)、引きずり歩行、すくみ現象、加速歩行、突進 (propulsion)、方向転換困難が QOL スコアに有意な影響を与えていた。QOL の主要予測因子は、抑うつと不安に加え、引きずり歩行、方向転換困難、転倒、着衣困難、疲労感、混乱、自律神経障害 (特に尿失禁)、予期せぬ「on/off」状態の変動、感覚症状 (疼痛など) であった。これらの研究結果が PD の内科的治療に果たす意義についても考察する。

*Movement Disorders*, Vol. 23, No. 10, 2008, pp. 1428-1434

**Key Word** パーキンソン病, 生活の質, 運動, 症状, 抑うつ

**Table 1** Hoehn and Yahr (HY) 分類 [16] (HY 病期 1 ~ 2.5 と HY 病期 3 ~ 5 を比較) と PDQ-39 平均 (SD) スコア (8 項目および summary index) との関連性

	H&Y ≤ 2.5 (N = 74)	H&Y ≥ 3 (N = 52)	Statistical results
Mobility	33.1 (26.1)	62.9 (24.9)	$F(1,113) = 37.3, P < 0.0005$
ADL	30.2 (23.1)	49.3 (24.4)	$F(1,119) = 19.2, P < 0.0005$
Emotional wellbeing	22.5 (18.6)	36.9 (25.4)	$F(1,118) = 12.9, P < 0.0005$
Stigma	22.3 (23.8)	33.7 (28.3)	$F(1,121) = 5.84, P = 0.017$
Social support	10.1 (15.6)	19.0 (19.8)	$F(1,97) = 6.34, P = 0.013$
Cognition	26.8 (21.4)	37.6 (20.6)	$F(1,117) = 7.50, P = 0.007$
Communication	23.4 (23.3)	37.7 (22.1)	$F(1,121) = 11.9, P = 0.001$
Bodily discomfort	40.2 (26.9)	48.2 (25.9)	$F(1,120) = 2.70, P = 0.103$
PDQ39-SI	25.2 (15.1)	39.6 (17.5)	$F(1,80) = 15.8, P < 0.0005$

**Table 2** PD 症状 29 項目の有無と生活の質 (PDQ-39 の summary index) の平均 (SD) スコアとの関連性

Mean PDQ39-SI score (SD)	Symptom absent	Symptom present	P value
<b>Motor</b>			
Slowness of movement	13.8 (3.81)	33.5 (17.4)	0.014
Stiffness	27.8 (13.6)	33.0 (18.4)	0.370
Tremor	31.4 (20.3)	32.6 (17.0)	0.788
Falls	25.7 (13.9)	39.8 (19.0)	<0.0005
Loss of balance	31.0 (20.0)	32.3 (17.3)	0.808
Difficulty in dressing	20.1 (14.0)	38.0 (16.8)	<0.0005
Difficulty in walking	18.9 (10.1)	35.8 (17.9)	<0.0005
<b>Medication-related</b>			
Drug induced dyskinesia	29.7 (15.1)	33.2 (18.5)	0.377
End of dose deterioration	24.1 (13.1)	33.6 (17.5)	0.038
Unpredictable "on/off's"	23.9 (12.7)	37.9 (17.5)	0.001
<b>Cognitive/psychiatric</b>			
Fatigue	22.4 (13.0)	34.2 (18.3)	0.025
Depression	25.4 (12.4)	40.4 (19.5)	<0.0005
Memory problems	27.8 (16.3)	36.7 (18.5)	0.029
Confusion	26.3 (14.3)	40.5 (18.9)	<0.0005
Hallucinations (visual)	29.2 (16.3)	38.5 (19.6)	0.037
Hallucinations (auditory)	31.0 (17.9)	35.9 (17.0)	0.395
Sex drive (increased)	31.5 (16.5)	31.8 (20.1)	0.934
Sex drive (decreased)	27.8 (15.1)	41.0 (19.1)	0.002
<b>Autonomic</b>			
Nausea	31.3 (18.6)	34.5 (14.8)	0.462
Vomiting	31.7 (18.0)	36.1 (13.7)	0.481
Dizziness or fainting	29.8 (15.3)	38.9 (21.0)	0.037
Sweating attacks	31.7 (19.6)	32.2 (15.8)	0.896
Bladder frequency	26.9 (13.3)	34.2 (19.1)	0.113
Bladder urgency	28.2 (15.5)	33.3 (18.8)	0.261
Urinary incontinence	27.9 (17.1)	40.2 (16.9)	0.005
Faecal incontinence	29.7 (16.1)	42.0 (21.6)	0.018
Constipation	27.2 (17.1)	35.6 (17.5)	0.041
<b>Sensory</b>			
Pain	28.4 (13.6)	35.5 (21.0)	0.091
Headache/migraine	29.6 (16.3)	40.8 (21.1)	0.028

*p* 値は一元配置 ANOVA による。 $p \leq 0.0017$  を有意として Bonferroni 補正を行った。

**Table 3** 運動関連症状 11 項目の有無と生活の質 (PDQ-39 の summary index) の平均 (SD) スコアとの関連性

	Symptom absent	Symptom present	P value
Difficulty in turning	22.5 (14.1)	38.2 (17.0)	<0.0005
Festination	25.2 (12.4)	38.7 (18.8)	<0.0005
Freezing	22.8 (11.9)	36.6 (17.6)	<0.0005
Shuffling gait	21.6 (9.84)	36.2 (18.5)	<0.0005
Start hesitation	23.9 (12.6)	36.0 (17.7)	0.002
Propulsion	23.6 (12.7)	35.1 (17.3)	0.003
Balance difficulties	24.3 (16.3)	35.5 (17.4)	0.010
Difficulty rising from a chair	23.6 (13.0)	35.2 (18.2)	0.014
Lack of arm swing	26.7 (15.2)	34.4 (18.2)	0.085
Retropulsion	30.1 (14.9)	39.6 (27.9)	0.128
Stooped posture	26.1 (12.0)	32.5 (18.3)	0.214

*p* 値は一元配置 ANOVA による。 $p \leq 0.0045$  を有意として Bonferroni 補正を行った。

## Abstract

# パーキンソン病においてジスキネジアと疼痛は同じ病態生理学的機序を共有しているか

## Do Dyskinesia and Pain Share Common Pathophysiological Mechanisms in Parkinson's Disease?

\*Shen-Yang Lim, FRACP, Michael J. Farrell, PhD, Stephen J. Gibson, PhD, Robert D. Helme, PhD, FRACP, FFPMANZCA, Anthony E. Lang, MD, FRCPC, and Andrew H. Evans, FRACP

\*Department of Neurology, Royal Melbourne Hospital, Parkville, Victoria, Australia

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者のジスキネジアは、パルス状のドパミン刺激で生じる線条体内の可塑性変化が誘発すると考えられている。疼痛の発生過程には大脳基底核が何らかの役割を果たしている。我々は、ジスキネジアを誘発する可塑性変化が疼痛反応にも介在しているとの仮説を立てた。本研究の目的は、薬効安定患者群、ジスキネジアがない薬効不安定患者群、ジスキネジア患者群でレボドパ (L-ドパ) 投与後の疼痛感受性の変化を比較し、PD 患者群と健常被験者群で疼痛感受性を比較することである。PD 患者 50 例を対象に、ドパミン作動性薬剤を 1 晩中止したのち冷水浸漬試験を行い、さらに標準的な L-ドパ負荷後に再評価した。PD 患者は、薬効安定患者群 (12 例)、薬効不

安定患者群 (15 例)、ジスキネジア患者群 (23 例) に慎重に分類した。年齢を一致させた対照被験者 20 例についても試験を行った。薬効「off」状態の PD 患者は、対照群に比べ冷水痛に対する閾値 ( $p = 0.016$ ) と耐性 ( $p < 0.0001$ ) が低かった。L-ドパ投与後、ジスキネジア患者群では冷水痛に対する閾値 (48%) と耐性 (66%) が大幅に上昇したが、この効果は薬効安定患者群では認められなかった ( $p = 0.038$  および  $p = 0.015$ )。この疼痛感受性に関するスコアの変化は、薬効不安定患者群と薬効安定患者群もしくはジスキネジア患者群との間で有意差はなかった。今回の結果から、PD においてジスキネジアと疼痛は同じ病態生理学的機序を共有している可能性が示唆される。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 12, 2008, pp. 1689–1695

**Key Word** パーキンソン病, パーキンソン病の疼痛, 中枢性疼痛, ジスキネジア, 感受性の鋭敏化

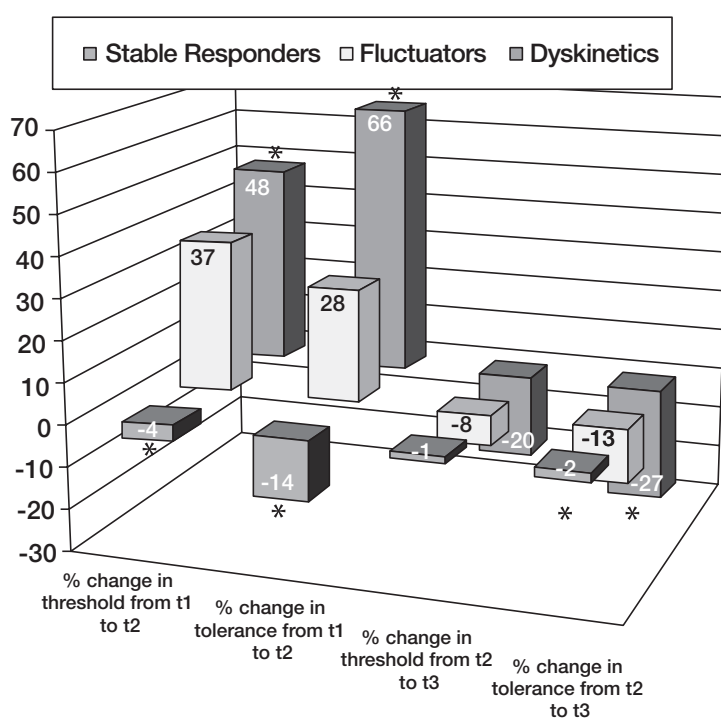


**Table 3** 3 時点における冷水痛への耐性 (秒)

Group	Side	“Off”-medication (t1)	Post-L-dopa (t2)	6 hours post-L-dopa (t3)
Stable Responders	More	26.9 ± 4.0	23.1 ± 3.3	21.8 ± 3.2
	Less	41.6 ± 13.9	34.5 ± 13.5	36.0 ± 13.4
	Mean	34.3 ± 8.6	28.8 ± 7.6	28.9 ± 7.5
Fluctuators	More	48.7 ± 14.6	57.7 ± 16.9	45.9 ± 14.7
	Less	56.5 ± 16.8	65.8 ± 18.6	49.4 ± 14.9
	Mean	52.6 ± 15.3	61.7 ± 17.7	47.7 ± 14.8
Dyskinetics	More	41.5 ± 7.7	80.6 ± 14.6	42.7 ± 9.6
	Less	57.3 ± 12.4	76.2 ± 14.0	56.9 ± 11.7
	Mean	49.4 ± 9.3	78.4 ± 13.4	49.8 ± 10.0

More =パーキンソニズムによる障害が強い側

Less =パーキンソニズムによる障害が軽い側



**Figure 1** 薬効安定患者群, 薬効不安定患者群, ジスキネジア患者群の t1 ~ t2 および t2 ~ t3 における閾値と耐性の平均変化 (%)。図を見やすくするためエラーバーは省いた (平均値 ± 標準誤差の各値は左から右へ前列から次の通り: -4 ± 11, -14 ± 5, -1 ± 10, -2 ± 5, 37 ± 19, 28 ± 18, -8 ± 11, -13 ± 8, 48 ± 12, 66 ± 20, -20 ± 7, -27 ± 6)。アスタリスク (\*) は, 反復測定 ANOVA と事後 t 検定によるジスキネジア患者群と薬効安定患者群間の有意差を示す。t1: ドパミン作動性薬剤 12 時間中止後, t2: L-ドパ投与から 60 分以上経過後の完全「on」状態, t3: L-ドパ投与から 6 時間後。(カラーの図は [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com) のオンライン版で閲覧可能)

## Abstract

# 本態性振戦患者におけるパーキンソン病の発症：患者 53 例を対象とした臨床的相関の検討

Emergence of Parkinson's Disease in Essential Tremor: A Study of the Clinical Correlates in 53 Patients

\*Mia T. Minen, MD, MPH, and Elan D. Louis, MD, MSc

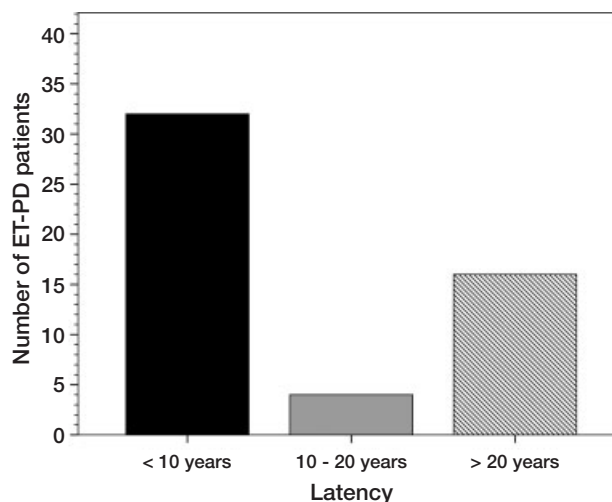
\*Jefferson Medical College, Philadelphia, Pennsylvania, USA

本態性振戦 (essential tremor; ET) 患者はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) を発症する可能性がある。しかし、これらを合併する症候群の臨床的特徴について検討した研究はほとんどない。ET と PD を合併する (ET-PD) 患者 53 例を検討し、PD 患者 53 例および ET 患者 150 例と比較した。ET 発症から PD 発症までの潜伏期間は、ET-PD 患者の 38.5% では短かった (< 5 年) もの、非常に長い (> 20 年) 患者もかなりの割合を占めた (30.8%)。ET-PD 患者群の性比 (67.9% が男性) は PD 患者群 (67.9% が男性) と同

じであったが、ET 患者群 (50.0% が男性) とは異なっていた ( $p = 0.02$ )。ET-PD 患者の 100% で、PD の初期主要徴候として安静時振戦が認められていた。ET-PD 患者群では、身体の左右側のうち、初期の ET 重症度が高かった側と、PD 重症度の高い側が一致している場合が多かった ( $p < 0.05$ )。ET と PD の合併は男性に多く、ET および PD 症状の左右差 (左右どちら側で症状が強いか) は通常一致する。同一患者が ET と PD の 2 つの診断を受けている場合、両疾患の機序は関連している可能性がある。

*Movement Disorders* Vol. 23, No. 11, 2008, pp. 1602–1605

**Key Word** 本態性振戦, パーキンソン病, 臨床的, 疫学



**Figure 1** 報告された ET 発症から PD の初期徴候出現までの潜伏期間。ET-PD 患者 48 例 (92.3%) が短潜伏期群と長潜伏期群のいずれかに属した。



ドパミン作動性パーキンソン病治療剤



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

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

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品<sup>注)</sup>

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

薬価基準収載

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

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハム株式会社

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

資料請求先: DIセンター

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

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

 **Boehringer  
Ingelheim**



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社