



# Movement Disorders

## INCLUDED IN THIS ISSUE

### Full Articles

国際運動障害学会 (Movement Disorder Society) が作成した  
Unified Parkinson's Disease Rating Scale 改訂版  
(MDS-UPDRS) に関する教育プログラム

パーキンソン病におけるアマンタジンの長期抗ジスキネジア効果

### Abstracts

パーキンソン病患者における異常な視覚系の活性化

他 13 本収載



# Movement Disorders



Official Journal of the Movement Disorder Society

EDITORS-IN-CHIEF

**Jose A. Obeso, MD, PhD**  
University of Navarra  
Pamplona, Spain

**C. Warren Olanow, MD, FRCPC**  
Mount Sinai School of Medicine  
New York, New York, USA

**Erwan Bézard**  
Bordeaux, France  
**Karl Kiebertz**  
Rochester, New York, USA

ASSOCIATE EDITORS  
**Kailash P. Bhatia**  
London, United Kingdom  
**Serge Przedborski**  
New York, New York, USA

**David J. Burn**  
Newcastle, United Kingdom  
**Kapil Sethi**  
Augusta, Georgia, USA

ASSISTANT EDITOR  
**Manuel Alegre**  
Pamplona, Spain

CME EDITOR  
**Kelly Lyons**  
Kansas City, Kansas, USA

ASSISTANT EDITOR  
**Michelle Tagliati**  
New York, New York, USA

## INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

<b>Dag Aarsland</b> Stavanger, Norway	<b>Alfonso Fasano</b> Rome, Italy	<b>Hiroshi Matsuda</b> Saitama, Japan	<b>Klaus Seppi</b> Innsbruck, Austria
<b>Angelo Antonini</b> Monza, Italy	<b>Victor Fung</b> Westmead, Australia	<b>Mike McDermott</b> Rochester, New York, USA	<b>Fabrizio Stocchi</b> Chieti, Italy
<b>Erwan Bézard</b> Bordeaux, France	<b>Glenda Halliday</b> Sydney, Australia	<b>Giuseppe Meco</b> Rome, Italy	<b>Louis Tan</b> Singapore, Singapore
<b>Maren E. Bodden</b> Marburg, Germany	<b>Regina Katzenschlager</b> Vienna, Austria	<b>Janis Miyasaki</b> Toronto, Ontario, Canada	<b>Barbara C. Tilley</b> Charleston, South Carolina, USA
<b>Vincenzo Bonifati</b> Rotterdam, The Netherlands	<b>Karl Kiebertz</b> Rochester, New York, USA	<b>Tetsutaro Ozawa</b> Niigata, Japan	<b>Mathias Toft</b> Oslo, Norway
<b>Paolo Calabresi</b> Perugia, Italy	<b>Christine Klein</b> Luebeck, Germany	<b>Walter Paulus</b> Göttingen, Germany	<b>Claudia Trenkwalder</b> Kassel, Germany
<b>Richard Camicioli</b> Edmonton, Alberta, Canada	<b>Paul Krack</b> Grenoble, France	<b>Stephen G. Reich</b> Baltimore, Maryland, USA	<b>Bob van Hilten</b> Leiden, The Netherlands
<b>Mark R. Cookson</b> Bethesda, Maryland, USA	<b>Andres Lozano</b> Toronto, Ontario, Canada	<b>Webster Ross</b> Honolulu, Hawaii, USA	<b>Jens Volkmann</b> Kiel, Germany
<b>Ted Dawson</b> Baltimore, Maryland, USA	<b>Pablo Martinez-Martin</b> Madrid, Spain	<b>Terrance Sanger</b> Palo Alto, California, USA	<b>Daniel Weintraub</b> Philadelphia, Pennsylvania, USA
		<b>W.M. Michael Schüpbach</b> Paris, France	

 **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 ©2010 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 2011

ISSN 1881-901X

© 2011 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 Associate Director: Kimiyoshi Ishibashi

Assistant Production Manager: Shintaro Ashika

Production Editor: Yukiko Takahashi



監修: **水野 美邦** 順天堂大学医学部附属  
順天堂越谷病院院長

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

**梶 龍兒** 徳島大学医学部神経内科教授

**近藤 智善** 公立大学法人和歌山県立医科大学  
神経内科教授

**高橋 良輔** 京都大学医学研究科臨床神経学教授

**野元 正弘** 愛媛大学大学院医学系研究科

病態治療内科教授

**服部 信孝** 順天堂大学医学部脳神経内科教授

**山本 光利** 香川県立中央病院神経内科主任部長

## Full Articles

国際運動障害学会 (Movement Disorder Society) が作成した Unified Parkinson's Disease Rating Scale 改訂版 (MDS-UPDRS) に関する教育プログラム ————— 2

パーキンソン病におけるアマンタジンの長期抗ジスキネジア効果 ————— 8

## Abstracts

パーキンソン病患者における異常な視覚系の活性化 ——— 15

パーキンソン病におけるジスキネジアの評価尺度に関する  
作業部会報告: 批評と勧告 ————— 16

パーキンソン病において心臓交感神経変性は嗅覚機能と  
相関する ————— 18

NIH-AARP Diet and Health Study におけるうつ病と  
その後のパーキンソン病発症リスク ————— 20

発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ患者の被殻活動亢進:  
fMRI研究 ————— 22

本態性振戦の治療における後部視床腹部領域に対する  
深部脳刺激 ————— 24

パーキンソン病センターで確認されたゴーシェ病:  
画像所見と臨床的特徴 ————— 26

幻視のあるパーキンソン病患者の側頭皮質における  
5-HT<sub>2A</sub> 受容体の増加 ————— 28

一次性ジストニアの診断における課題:  
誤診から得たエビデンス ————— 30

ATP13A2, PLA2G6, FBXO7, Spatacsin 変異による錐体路  
徴候を伴う早期発症型L-ドパ反応性パーキンソンニズム ——— 32

パーキンソン病における併発癌 ————— 34

変性パーキンソンニズムにおける中脳のセロトニン  
トランスポーター: <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT による研究 ——— 36

ドパミンアゴニストの副作用:  
French Pharmacovigilance Database での比較 ——— 38

ジスキネジア発現の予測因子としての  
パーキンソン病発症年齢 ————— 40

表紙: 重度の発話障害のあるグルタル酸尿症I型 (glutaric aciduria type 1; GA1) 患者が描いた絵。この絵から、代替となるコミュニケーション手段および芸術的能力の発達の可能性が示唆される。  
(Flamand-Rouvière et al, Movement Disorders, 2010, Vol. 25 No. 11, page 1605)

# 国際運動障害学会 (Movement Disorder Society) が作成した Unified Parkinson's Disease Rating Scale 改訂版 (MDS-UPDRS) に関する教育プログラム

## Teaching Program for the Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale: (MDS-UPDRS)

Christopher G. Goetz, MD\*, Glenn T. Stebbins, PhD, Teresa A. Chmura, BS, Stanley Fahn, MD, Werner Poewe, MD, and Caroline M. Tanner, MD, PhD

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

国際運動障害学会 (Movement Disorder Society; MDS) による Unified Parkinson's Disease Rating Scale 改訂版 (MDS-UPDRS) の新規作成を受け、我々は MDS-UPDRS に関する教育プログラムを開発した。この DVD 媒体のプログラムは、実際の使用方法の統一を目的として MDS-UPDRS の 4 つのパートを映像と音声で説明している。Part III (運動能力検査セクション) では、専門家パネルの合意のもと、全項目 (筋強剛を除く) について各評価段階 (0 ~ 4) を例示している。専門家パネルによって選択されたサンプルは評価の一致

率がいずれも有意に高く、Kendall の一致係数  $W$  は 0.99 ~ 0.72 の範囲であった。この教育プログラムは患者検査の詳細を映像で示し、その正しい判定も提示している。Part III では、修了書プログラム (Certificate Program) 用練習問題として、MDS-UPDRS の各評価段階に合致する 4 つの症例を提示している。この教育プログラムでは英語を使用しているが、MDS-UPDRS には英語以外の公式翻訳版も作成中であるため、本プログラムも様々な言語に翻訳される可能性があると考えられる。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 9, 2010, pp. 1190–1194

**Key Word** パーキンソン病, MDS-UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 評価尺度

**DVD** 本冊子巻末に MDS-UPDRS 教育プログラム DVD を収載しております。

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) は 1980 年代に作成され、その後まもなくパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 研究の標準評価尺度となった<sup>1,2</sup>。2001 年、国際運動障害学会 (Movement Disorder Society; MDS) は UPDRS の評価を行い、その報告書では UPDRS の長所が高く評価されたものの、今日の科学的発展を反映して追加すべき内容も多く指摘された<sup>3</sup>。報告書の結論の要約では、オリジナル版の長所を引き継ぐと同時に、明らかになった問題点を解決し、臨床的に妥当な PD の非運動障害も盛り込んだ UPDRS の新規改訂版の作成が勧告された。MDS が作成した UPDRS 改訂版 (MDS-

UPDRS) は、予備調査において十分な臨床測定効果が確認され、800 例以上の PD 患者を対象とした大規模評価の成績も良好であった<sup>4,5</sup>。MDS-UPDRS は [www.movementdisorders.org](http://www.movementdisorders.org) で入手可能である。

MDS-UPDRS は、従来使われてきた尺度の改訂版であり、その使用にあたってはトレーニングが特に重要である。この新たな評価尺度には、実際の使用方法の統一を目的とした説明も含まれているが、現時点で利用可能なのは英語版のみである。我々は、データ収集・解釈の一貫性を高めるためにこの DVD 媒体の教育プログラムを作成した。このプログラムは、推奨される検査法を映像

で示し、MDS-UPDRS のすべてのパートで症例を提示する。運動能力検査セクションは MDS-UPDRS の核心部分であるため、この教育プログラムでは特に重点を置いた。この DVD 媒体の教育プログラムの一部は、UPDRS オリジナル版の運動能力検査セクションに関して以前開発された教育ビデオテープ<sup>6</sup>をモデルとした。この新規プログラムの運動能力検査セクションの主要目的は、次の2つである。第1の目的は、各評価段階に合致し、運動障害専門家パネルが典型例として選んだ PD 患者を提示することである。第2の目的は、一連の MDS-UPDRS 運動能力検査の詳細を提示し、研究者やトレーニング中の医師が自己学習に利用して専門家パネルの判定スコアと比較できるようにすることである。

## 患者および方法

### プログラムの全体像

MDS-UPDRS は4つのパートで構成されている。Part I は「日常生活における非運動症状 (Nonmotor Experiences of Daily Living)」に関する13項目の質問からなり、Part II は「日常生活における運動症状 (Motor Experiences of Daily Living)」に関する13項目の質問からなる。Part III は18項目の「運動能力検査 (Motor Examination)」からなるが、一部の項目では身体の左右などの複数のスコアが評価されるため、スコアの数33である。Part IV は、motor fluctuation およびジスキネジアに関する6項目の質問からなる。すべての質問に対して同じ臨床評価尺度、すなわち0=正常、1=非常に軽度、2=軽度、3=中等度、4=高度を使用する。Part I の複雑行動 (complex behavior) を扱う6項目の質問と、Part IV の fluctuation およびジスキネジアを扱うすべての質問は、患者や介護者と面談した評価者が回答する。Part I および Part II に含まれる残りの20項目の質問は、患者・介護者が回答し、評価者は直接回答しない。Part III では全項目について評価者が客観的な検査を行う。本教育プログラムは、まず評価担当医に MDS-UPDRS の全体像を説明し、続いて、質問票への記入と Part III 実施のために一貫した対話型質問を行う手法を提示するようデザインされている。

### 患者映像の選択

本プログラムは Rush University Medical Center (Chicago,

IL) の施設内倫理委員会 (Institutional Review Board; IRB) の承認を受けた。参加したすべての患者は、インターネット上の公開を含み、顔などの映像が教育目的で使用されることを明記したインフォームド・コンセント文書に署名した。Part I, II, IV で提示されるすべての症例は、筆頭著者 (senior author) が選択し、面談も行った。Part III に含まれるすべての患者映像については、筆頭著者が、MDS-UPDRS の検査プロトコルに従ってビデオ撮影された患者190例を収集し、あらゆる範囲の運動障害を網羅するよう PD 患者を選択した。これらの患者と接点のない著者1名 (T.A.C.) は、SPSS (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) の Random Number Generator プログラムで順番を無作為化した上で〔無作為化割り付けは別の著者 (G.T.S.) が実施〕、これらの映像を編集し、各項目の映像セットに登録した。専門家パネル (S.F., W.P., C.M.T.) に評価してもらうため、各項目につき少なくとも15例を提示した。これらの映像セグメントは、MDS-UPDRS で行われた検査全体からの抜粋であり、各セグメントは非常に短いため (大部分が30秒未満)、「安静時振戦の持続性 (Constancy of Rest Tremor)」(Part III の項目18) の具体例とはなりえなかった。また、筋強剛を映像化することは困難なため、この項目は評価対象から除外したが、教育目的の説明は収録した。「運動の総合的自発性 (Global Spontaneity of Movement)」〔オリジナル版の寡動 (Body Bradykinesia)〕を説明する映像では、歩行、着席、足組み、起立、椅子の移動、元の位置への復帰 (repositioning) などの複合課題を患者に実行させたが、これらは別々に編集することも可能である。この項目のスコア判定は Part III 全体のデータ検討結果が反映されるため、実際に MDS-UPDRS を適用する際には、この映像セグメントはあまり役立たないかもしれない。PD 患者7例の映像は、修了書プログラム用練習問題として利用できるよう、各セグメントの編集をせずそのままの状態とした。

### 患者映像の評価

教育プログラムに収録される症例のスコアリングを担当する専門家パネルとして、MDS-UPDRS 委員会<sup>3</sup>の投票に基づき、3名の国際的な運動障害専門家 (S.F., W.P., C.M.T.) が選出された。これらの評価者はいずれも映像の患者と面識がなかった。3名の評価者全員が同席する会合を1日開き、ここですべての映像を評価した。評価は討議なしで行った。本プロジェクトの研究者らは、プ

プロジェクトの開始に先立ち、本教育プログラムには 100% の合意が得られた症例、もしくは 3 名中 2 名が合意し、なおかつ残りの 1 名と他とのスコアの差が 1 ポイントのみの症例に限って採用することに同意した。専門家パネルのスコアが完全に一致した症例が複数あった場合には、組織委員会 (organizing team) が<sup>3</sup>、画像の焦点およびコントラストが最良のサンプルを選択した。2 つのスコアの境界上にあると評価した場合には、高いほうのスコアとすることも合意されていた。評価者らは、与えられた各映像セットのすべての映像セグメント (通常 20 個) をスコアリングした。上述の基準が満たされ、この映像セットからすべての評価段階 (0 ~ 4) の症例を選択できた場合は、専門家パネルは次の項目の評価へと進んだ。基準が満たされなかった場合は、2 つめの映像セットを評価し、すべての項目とスコアが採用基準を満たすまでこれを繰り返した。この過程の終了後、修了書プログラム用に、患者 7 例の検査の詳細を示した映像について同様の評価を行った。

## データ解析

教材用の症例と修了書プログラム用の症例を選択するために、次の 2 つの方法で専門家間評価の一致度評価を行った。まず、事前に定めた映像セグメントの採用基準として、100% の一致、もしくは 3 名中 2 名の一致で、なおかつ残りの 1 名と他とのスコアの差が 1 ポイントのみの症例を選択した。2 つめの方法として、MDS-UPDRS 運動能力検査セクションの各項目に関する評価者 3 名の一致度を、Kendall の一致係数  $W$  で統計学的に検定した<sup>10</sup>。患者 7 例の MDS-UPDRS 運動能力検査セクション全体を示す映像については、評価者 3 名の一致度を、Kendall の一致係数  $W$  で同様に評価した。修了書 (Certificate) を取得する上で許容されるスコア範囲を設定するため、専門家 3 名が評価したスコアの 95% 信頼区間を各症例について算出した。PD の臨床症状の全範囲 (「非常に軽度」から「高度」) を表し、一致度が最も高かった 5 症例を、プログラム収録用に選択した。このうち 1 例は自己評価用練習問題 (専門家パネルによる正しい判定も提示) とし、4 例は修了書プログラム用とした。

## 教育プログラム完成版の内容

教育プログラム完成版は、MDS-UPDRS 文書<sup>5</sup>と付属 DVD からなる。MDS-UPDRS には、詳細な使用説明書 (印

**Table 1** MDS-UPDRS Part III 教育プログラムに含まれる各項目の Kendall の一致係数  $W$

MDS-UPDRS Part III Item	Kendall's coefficient of concordance $W$	$\chi^2$	Significance
Speech	0.92	38.7	<0.0005
Facial expression	0.72	30.4	0.007
Rigidity of neck and four extremities <sup>a</sup>			
Finger taps	0.87	36.7	0.001
Hand movements	0.85	35.8	0.001
Pronation/supination	0.78	32.7	0.003
Toe tapping	0.94	39.3	<0.0005
Leg agility	0.92	38.7	<0.0005
Arising from chair	0.96	40.4	<0.0005
Gait	0.99	41.7	<0.0005
Freezing of gait	0.97	40.9	<0.0005
Postural stability	0.99	41.7	<0.0005
Posture	0.83	34.8	0.002
Global spontaneity of movement	0.90	37.9	0.001
Postural tremor of hands	0.91	38.2	<0.0005
Kinetic tremor of hands	0.91	38.4	<0.0005
Rest tremor amplitude	0.96	40.3	<0.0005
Constancy of rest tremor <sup>a</sup>			

<sup>a</sup> 教育用の映像には含まれない。

刷物) が評価尺度本体に添付されているため、評価者は、別添の「ユーザーマニュアル」がなくても、推奨使用法のガイドブックとしていつでも参照できる。完成版 DVD は、MDS のウェブサイトを通じて、すべての MDS 会員に配布する予定である。この DVD は、教育モジュール (Teaching Module) と修了書プログラムモジュール (Certificate Program Module) で構成される。教育モジュールは、使用法、実施方法、面談の事例、患者検査の実演を示し、MDS-UPDRS 全体を説明している。別の電子ファイルとして「補足資料 (Supporting Information Materials)」も提供されており、より多くの事例や詳細情報を知ることができる。Part III (運動能力検査セクション) では、筋強剛を除く各項目について、各評価カテゴリー (0 ~ 4) の症例を提示している。Part III の教育モジュールの最後には、ある症例が詳細に提示されており、自己評価用練習問題として活用できる。この練習問題については、専門家パネルによる正しい判定を字幕表示した映像も収録されている。修了書プログラムモジュールでは、軽度 ~ 高度まであらゆる範囲のパーキンソニズムを呈する患者 4 例を提示しており、評価者の自己評価用練習問題として利用できる。このプログラムは、MDS のウェブサイト上で公開される予定である。ウェブサイト上では、各自の評価スコアを入力・送信できるようになっており、専門



家パネルの正しい判定と比較したフィードバック結果をすぐに確認することができる。

## 結 果

次の16項目を収録した342の映像セグメントを評価した:「言語」「顔の表情」「指タッピング」「手の運動」「回内回外運動」「つま先タッピング」「下肢の敏捷性」「椅子からの立ち上がり」「歩行」「すくみ現象」「姿勢の安定性」「姿勢」「運動の総合的自発性」「手の姿勢時振戦」「手の動作時振戦」「手・下肢・口唇/下顎の安静時振戦の振幅」。全映像セグメントの98%が教育プログラムの採用基準を満たしていた。各項目の評価一致率はいずれも有意に高かった (Table 1)。各項目の評価者間の一致率は、「歩行」や「姿勢の安定性」のように非常に高いもの ( $W = 0.99$ ,  $X^2 = 41.7$ ,  $p < 0.0005$ ) から、「顔の表情」のように比較的低いもの ( $W = 0.72$ ,  $X^2 = 30.4$ ,  $p = 0.007$ ) まで様々であった。前述の基準にしたがい、80の映像 (16項目からそれぞれ5つ) を教育プログラムの教育モジュール収録用として選択した。完成したMDS-UPDRS運動能力検査セクション映像の評価者間の一致率は有意に高かった ( $W = 0.92$ ,  $X^2 = 16.7$ ,  $p = 0.01$ )。これらの検査を示した映像のうち、一致率が最も高く、軽度、中等度、中等度~高度、高度の症状を代表する4つの映像を、修了書プログラム用練習問題として選択した (患者1:  $W = 0.92$ ,  $X^2 = 39.2$ ,  $p < 0.0005$ ; 患者2:  $W = 0.87$ ,  $X^2 = 34.3$ ,  $p = 0.001$ ; 患者3:  $W = 0.97$ ,  $X^2 = 43.7$ ,  $p < 0.0005$ ; 患者4:  $W = 0.97$ ,  $X^2 = 43.7$ ,  $p < 0.0005$ )。修了書プログラムに収録した4サンプルの各信頼区間 (小数点以下を四捨五入した95パーセントイル) は、患者1:  $\pm 3$ , 患者2:  $\pm 6$ , 患者3:  $\pm 7$ , 患者4:  $\pm 9$ であった。

## 考 察

UPDRSの公式版は英語版のみである。UPDRSの改訂版であるMDS-UPDRSは、英語以外の公式翻訳版も作成中であるが、作業には相当の時間がかかると考えられる。多施設が参加する国際研究では、MDS-UPDRSがただちに利用される可能性が高い。我々はこのことを踏まえ、新たに導入されるMDS-UPDRSの実際の使用方法を統一するとともに、本尺度の主要セクションである「運動能力検査 (Motor Examination)」の判定基準となる映像を提

供するため、このプロジェクトに着手した。Part I, II, IVでは、患者からの回答 (フィードバック) に基づいて評価データを得る必要があり、今回作成した教育プログラムでは、全般的な説明と面談方法の解説に加えて、評価者が患者・介護者から回答を引き出す際の代表例も提示した。Part IIIでは、運動障害専門家チームが合意した症例を示しながら評価項目を説明した。最後に、Part IIIを対象とした修了書プログラム用練習問題として、様々な障害レベルのPD患者の映像も収録した。

今回の教育プログラムの映像を3名の専門家が評価したところ、評価者間のスコア一致率は非常に高かった。この一致レベルは、UPDRSオリジナル版の教育プログラムよりも高かった<sup>6</sup>。これらのデータから、MDS-UPDRSを明確に標準化し、統一的な使用を推進するという本プログラムの作成意図は満たされたと考えられる。オリジナル版のトレーニング課題に比べると、修了書の取得において許容されるスコア範囲 (専門家3名が評価したスコアの95%信頼区間に収まる範囲) は大幅に小さくなっており、修了書プログラム用練習問題で好成績を修めた評価者間の患者評価スコアは、ばらつきが小さいと考えられる。

我々は本教育プログラムの使用場面を3つ想定している。第1に、本プログラムはコンセンサス資料としての役割を果たすと考えられる。すなわち、研究者は、我々が提供した専門家パネルのスコアリング方法と自身のスコアリング方法を比較することができる。ただし、我々は「ゴールドスタンダード」となるスコアの開発を目指したわけではない。また、我々の評価方法を統一的に採用すべきであるとか、今後国際的に採用すべきであるといった主張をするつもりもない。むしろ我々は、運動障害の経験が豊富でUPDRSオリジナル版を熟知する研究者が評価した場合の例として、このスコア判定を共有したいと考えている。今回の専門家パネルの2名 (S.F.とW.P.) はMDS-UPDRSの開発に参加していたが、残る1名 (C.M.T.) は専門知識をもつ一方でMDS-UPDRSの策定に関与していなかったために採用された。専門家パネルは西半球と東半球の両者を代表していた。経歴やトレーニング状況が異なるにもかかわらず、専門家パネルの意見の一致率は高かった。

第2に、MDS-UPDRSの複数の運動能力検査において障害の段階を正しく判断しようとする際に、本プログラムは指針になると考えられる。MDS-UPDRSの評価選択

肢は一貫して臨床用語 (0 = 正常, 1 = 非常に軽度, 2 = 軽度, 3 = 中等度, 4 = 高度) で示されており, 本プログラムの組織委員会は, それぞれの障害レベルにあると判定される臨床的 PD 患者の例を選抜することができた。0 と 4 という両端のスコアについても十分な代表例が提示できたことから, MDS-UPDRS は中間的な評価に偏ることなく, 障害の範囲全体をカバーすることが示された。MDS-UPDRS による障害の捉え方は, 概念上, オリジナル版の UPDRS とは異なる。臨床試験の多くは, 臨床的に非常に軽度な PD 早期での介入を目指すため, 1 (非常に軽度) の評価基準はしばしば従来とは異なる。UPDRS オリジナル版で採用されている 0 ~ 4 の評価段階を維持するには, オリジナル版で 2 つの選択肢 (「高度 (severe)」および「顕著 (marked)」) が与えられている一部の項目に修正を加え, 高度 (4) という 1 つの選択肢にする必要があった。MDS-UPDRS 委員会は, いずれにしても高度な障害のさらなる区別は臨床的に適切とは言えず, 治療が無効なことも多いという理由で, 上記の決定を妥当と判断した。UPDRS が使用されてきた長い歴史を考えると, あらゆる PD 患者の映像を収録した特別な教育ツールは, 臨床医や研究者による新たな評価尺度への移行に役立つであろう。

第 3 に, 本プログラムは MDS-UPDRS の評価サンプルを詳細に提示している。様々な研究チームが同じような臨床的障害を検討している場合, MDS-UPDRS の使用方法が統一されていることを確認する必要があり, この評価サンプルは一連の確認試験として利用できるであろう。特に臨床試験において複数のチームが各々の試験で得たデータを比較したい場合, 被験者のタイプや治療転帰を把握する臨床評価手段について最大限に統一されていれば, 非常に好都合である。多施設研究チームが臨床試験開始前に本プログラムの症例を利用して, 高い評価者間信頼性を確立することも可能である。複数の評価者において評価者間信頼性基準を設けたり, 修了書プログラム (専門家パネルによる評価スコアの 95% 信頼区間に収まるスコア判定を下した評価者に修了書を与える) を「ゴールドスタンダード」として使用したりできる。教育モジュールと修了書プログラム用練習問題は MDS 会員への無償提供が予定されており, 非会員もプログラムを利用できるようにする予定である。MDS の役員・関係者が開発したプログラムを利用すれば, 研究計画のスポンサーは MDS のサービスを利用し, 臨床試験計画の一員とし

て適格な MDS 会員・非会員を確認することが可能である (www.movementdisorders.org 参照)。

## 映像の説明

### セグメント 1

MDS-UPDRS 教育プログラムは, 全般的ガイドライン, 具体的な使用方法, 面談方法 (Part I および IV), 患者・介護者用質問票の受け渡し (Part I および II), 運動能力検査 (Part III) からなる。教育プログラムの最後には, Part III に関する修了書プログラム用練習問題が収録されている。詳細は本文参照。

### 謝 辞

著者らは, 「MDS-UPDRS に関する MDS Task Force」により開発・検証された MDS-UPDRS に基づいて本プログラムを作成した: Christopher G. Goetz (プログラム・ディレクター), Barbara C. Tilley (運営委員会メンバー, 「臨床測定の検証に関する小委員会」の議長), Stephanie Shaftman (コンサルタント), Glenn T. Stebbins (運営委員会メンバー, 「臨床測定尺度の開発に関する小委員会」の議長), Stanley Fahn, Pablo Martinez-Martin, Werner Poewe, Cristina Sampaio, Matthew B. Stern, Richard Dodel, Bruno Dubois, Robert Holloway, Joseph Jankovic, Jaime Kulisevsky, Anthony E. Lang, Andrew Lees, Sue Leurgans, Peter A. LeWitt, David Nyenhuis, C. Warren Olanow, Olivier Rascol, Anette Schrag, Jeanne A. Teresi, Jacobus J. van Hilten (運営委員会メンバー, アルファベット順), Nancy LaPelle (コンサルタント)。MDS は, UPDRS 改訂版プログラムの開発に関して Boehringer-Ingelheim USA, GlaxoSmithKline, Pfizer, Inc. から無制限助成金を受けた。英国パーキンソン病協会 (UK Parkinson's Disease Society) も英国における被験者の評価を支援した。

### 著者の役割

Christopher G. Goetz, Glenn T. Stebbins, Teresa A. Chmura, Stanley Fahn, Werner Poewe, Caroline M. Tanner: 全体の構想, プロトコルの作成, プロトコルデータ収集, 調査, 品質管理および/またはデータ解析, データの批判的検討と解釈, 原稿の執筆・批判的検討・承認に関与した。

### 資金に関する開示

Christopher G. Goetz: 謝礼金を伴う諮問委員会委員: Allergan, Biogen, Boehringer-Ingelheim, Ceregene, EMD Pharmaceuticals, Embryon, Impax Pharmaceuticals, I3 Research, Juvantia Pharmaceuticals, Kiowa Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, Merck KgaA, Merck and Co, Neurim Pharmaceuticals, Novartis Pharmaceuticals, Ovation



Pharmaceuticals, Oxford Biomedica, Schering-Plough, Solstice Neurosciences, Solvay Pharmaceuticals, Synergy/Intec, Teva Pharmaceuticals。研究助成：NIH, Michael J. Fox Foundation, Kinetics Foundation から助成金を受領。Dr. Goetz は, Parkinson's Disease Foundation から支援を受けている Rush Parkinson's Disease Research Center を指揮する立場にある。謝礼金受領：Movement Disorder Society, Northwestern University, American Academy of Neurology, Robert Wood Johnson Medical School。印税：Oxford University Press, Elsevier Publishers。給料受領：Rush University Medical Center。Glenn T. Stebbins：研究助成：National Institutes of Health, Michael J Fox Foundation, Fragile X Foundation, American Cancer Society, Rayman Family Fund, Kinetics Foundation, Parkinson's Disease Foundation。給料受領：Rush University Medical Center。Teresa A. Chmura：給料受領：Rush University Medical Center。Stanley Fahn：謝礼金を伴う諮問委員会委員：Anteres Pharma, Boehringer-Ingelheim, Eisai, EMD Serono, IMPAX Pharma, Intec Pharma, Merz Pharma, Novartis, Teva Pharmaceuticals。研究助成：Dr. Fahn は, Parkinson's Disease Foundation から支援を受けている Columbia Parkinson's Disease Research Center の Fellowship Training Program を指揮する立場にある。謝礼金受領：American Academy of Neurology, Johns Hopkins Medical Center, University of Alabama at Birmingham Medical School, Cleveland Clinic Foundation, Wayne State University School of Medicine, Columbia University。印税：Elsevier Publishers。給料受領：Columbia University。Werner Poewe：諮問委員会委員に対する謝礼金ならびに講演料の受領：Boehringer-Ingelheim, Teva, Novartis, GSK, UCB。研究助成：Boehringer-Ingelheim, Astra Zeneca。謝礼金受領：Movement Disorder Society, Austrian Parkinson's Disease Society, Austrian Neurological

Society。印税：Thieme, Germany。給料受領：Innsbruck Medical University。Caroline M. Tanner：謝礼金を伴う諮問委員会委員：National Institute of Neurological Disorders and Stroke (Advisory Council), Michael J Fox Foundation, Lundbeck Pharmaceuticals, National Spasmodic Dysphonia Association。研究助成：National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute of Environmental Health Sciences, Neurotoxins and Experimental Therapeutics Research Program (Department of Defense), Michael J Fox Foundation, Parkinson's Disease Foundation, 現在および過去の溶接消耗品製造業者で構成される団体, James & Sharron Clark, Brin Foundation。謝礼金受領：Movement Disorders Society。給料受領：Parkinson's Institute。

## REFERENCES

1. Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. Recent development in Parkinson's Disease, vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information; 1987. p 153-164.
2. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:867-876.
3. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's disease. UPDRS: status and recommendations. *Mov Disord* 2003;18:738-750.
4. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 2007;22:41-47.
5. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008;23:2129-2170.
6. Goetz CG, Stebbins GT, Chmura TA, Fahn S, Klawans HL, Marsden CD. Teaching tape for the motor section of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Videotape accompanies text). *Mov Disord* 1995;10:263-266.

# パーキンソン病におけるアマンタジンの長期抗ジスキネジア効果

## Long-Term Antidyskinetic Efficacy of Amantadine in Parkinson's Disease

Elisabeth Wolf, MD\*, Klaus Seppi, MD, Regina Katzenschlager, MD, Guenter Hochschorner, MD, Gerhard Ransmayr, MD, Petra Schwingenschuh, MD, Erwin Ott, MD, Iris Kloiber, MD, Dietrich Haubenberger, MD, Eduard Auff MD, and Werner Poewe, MD

\*Department of Neurology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

いくつかの無作為化プラセボ対照試験では、レボドパ（L-ドパ）治療を受けている進行期パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）患者においてアマンタジンの抗ジスキネジア効果が一貫して示されている。しかし、これらはいずれも短期試験であり、L-ドパ誘発性ジスキネジア（levodopa induced dyskinesia; LID）に対するアマンタジンの効果は、投与開始後9ヵ月目ごろから減衰していくとの主張もある。今回の無作為化プラセボ対照並行群間比較試験では、アマンタジンの長期抗ジスキネジア効果を評価するために、LIDに対して少なくとも1年間は安定したアマンタジン治療を受けているPD患者32例を、二重盲検的にアマンタジン投与もしくはプラセボ投与に切り替えて3週間追跡調査した。ジスキネジアの出現時間と重症度は、患者日誌に加え、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Part IV（合併症）の項目32および33で評価した。主要評価項目は、試験参加時と試験薬投与3週間後のUPDRS Part IV（合併症）項目32+33のスコア変化、ならびにUPDRS Part IV（合併症）項目32+33のスコア変化の投与群間比較とした。UPDRS Part IV（合併症）項目32+33のスコアは、プラセボ投与患者では試験参加時の3.06（95% CI, 2.1~4.03）から3週間後の追跡調査時には4.28（95% CI, 3.1~5.4）と有意に上昇したのに対して（ $p = 0.02$ ）、アマンタジン投与を継続した患者では試験参加時3.2（95% CI, 2.1~4.4）、追跡調査時3.6（95% CI, 2.3~4.8）と有意な変化は認められなかった。以上の成績は、LIDのあるPD患者に対するアマンタジンの長期抗ジスキネジア効果を支持するものである。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 10, 2010, pp. 1357–1363

**Key Word** パーキンソン病, アマンタジン, ジスキネジア

## 緒言

レボドパ（L-ドパ）誘発性ジスキネジア（levodopa induced dyskinesia; LID）は、2年間L-ドパ投与を受けたパーキンソン病（Parkinson's disease; PD）患者では約1/3に、5年以上継続投与されたPD患者では半数以上に認められる<sup>1-3</sup>。LIDの管理は、現在もなお進行期PD治療における最も困難な課題の1つである。薬剤不応性LIDを有する多くの患者では、アポモルヒネの持続皮下注入、L-ドパの十二指腸内投与、あるいは最も一般的な深部脳刺激（deep brain stimulation; DBS）など、侵襲的で患者

負担の大きい治療法を考慮せざるをえない。動物実験ではLID治療を目的とした新しい非ドパミン性標的がいくつか同定され、 $A_{2A}$ アンタゴニスト<sup>4</sup>、5-HT<sub>1A</sub>アゴニスト<sup>5</sup>、 $\alpha_2$ アドレナリンアンタゴニスト、AMPA型グルタミン酸アンタゴニスト<sup>6</sup>などが開発されている。しかし残念ながら、これまでのところ、これらの薬剤の進行期PD患者における臨床試験成績はネガティブもしくは一貫性を欠くものであり<sup>7-12</sup>、LIDを有するPD患者で抗ジスキネジア効果の強固なエビデンスが得られている薬剤はアマンタジンのみである。既に公表されているアマンタジンの試験では、患者の運動能力を悪化させることなく、ジ

スキネジアの重症度と出現時間を約 50%低下させることが一貫して示されている<sup>13-19</sup>。しかし、これらの試験の実薬投与期間は 2～4 週間にすぎず、アマンタジンの長期抗ジスキネジア効果に関するデータは限定的かつ相反的である。Verhagen らの報告では 1 年間追跡調査した患者 17 例のうち 13 例で効果が持続したが<sup>20</sup>、患者 40 例を対象とした Thomas らの非盲検試験の報告では LID に対するアマンタジンの効果は平均 5 ヶ月後に減衰した<sup>15</sup>。

本試験は、進行期 PD 患者の LID に対する治療法として、アマンタジンの臨床的有益性の持続期間を再評価するためにデザインされた。

## 患者および方法

### 患者

L-ドパ長期投与に起因する運動合併症を有する孤発性 PD 患者を、オーストリアの 7 つの施設で募集した。適格患者の要件は、LID に対して最低 1 年間はアマンタジンによる安定した治療が行われており、少なくとも試験開始前の 4 週間と試験期間中は他の抗パーキンソン病治療薬の投与が安定していることとした。

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。試験プロトコールは Innsbruck Medical University の倫理委員会で検討・承認され、EudraCT に登録された（登録番号 2006-004267-59）。

### 方法

本試験は、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験としてデザインされた。実薬またはプラセボへの無作為化（1:1）には、試験薬番号の割り当てを用いた。Innsbruck Medical University の Department of Medical Statistic が作成した無作為化リストを用いて、患者を 4 例ずつのブロックに無作為に割り付けた。アマンタジン（硫酸アマンタジン 100 mg, Hofcomant<sup>®</sup>）またはプラセボ（微結晶性セルロースおよびラクトース一水和物）含有試験薬は、外見上同一の錠剤として投与したが、それまで患者が服用していたアマンタジン錠とはサイズ・色が異なる。プラセボ錠は Merz Austria から提供された。実薬に無作為化された患者には各自の 1 日用量のアマンタジンを投与し、プラセボに無作為化された患者には各自が試験前に毎日服用していたアマンタジンと同じ剤数を投与した。スクリーニング受診時に適格基準のチェックと文書

によるインフォームド・コンセントを取得後、7～10 日以内に患者を無作為化した。スクリーニング時には、患者と必要に応じて介護者に、「睡眠時間」「OFF 期」「ジスキネジアのない ON 期」「軽い (nontroublesome) ジスキネジアのある ON 期」「患者を悩ませる (troublesome) ジスキネジアのある ON 期」からなる 5 項目を 30 分単位でスコアリングする 24 時間日誌の使用法について説明した。

有効性に関する主要評価項目は、試験参加時から試験終了時までの Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part IV (合併症) 項目 32 および 33 で評価したジスキネジアの出現時間と重症度の変化、ならびに試験参加時から試験終了時までのスコア変化の投与群間差とした。副次的評価項目は「患者を悩ませるジスキネジアのある ON 期の時間 / 日」「軽いジスキネジアのある ON 期の時間 / 日」「ジスキネジアのない ON 期の時間 / 日」「総 OFF 時間 / 日」（以上、24 時間自己スコアリング日誌<sup>21</sup>で評価）、ならびに「ON 期の運動機能」〔UPDRS Part III (運動能力) と UPDRS Part IV (合併症) 項目 32 および 33 で別々に評価〕である。有効性の評価は試験参加時（第 1 回受診：無作為化前 24 時間以内に実施）と試験薬投与 3 週間後（第 2 回受診）に行った。試験参加時の評価では、先行する 3 日間の日誌データの収集と UPDRS のスコアリングを行い、試験薬投与後の評価では有害事象についても記録した。ジスキネジアの増悪やパーキンソニズムなどの有害事象、または他の何らかの理由により試験の早期中止を考えている患者には、intent-to-treat (ITT) 集団の last observation carried forward (LOCF) 解析に使用する UPDRS Part IV (合併症) 評価データを得るため、試験薬の服用を継続したまま臨時受診ないし電話調査に応じるよう要請した。

試験終了後はすべての患者に対し、各自の試験前のアマンタジン治療を継続するよう指示した。

### 統計解析

本試験のサンプルサイズは、同等平均値に関する 2 群間の *t* 検定で推定し、コンピュータソフトウェアパッケージ nQuery で算出した。アマンタジンの LID への有効性に関しては、既に無作為化比較試験 (RCT) の 1 つで UPDRS 項目 32 + 33 スコアは追跡調査時に  $1.7 \pm 0.5$  ポイント改善したと報告されている<sup>13</sup>。この試験データに基づけば、両側検定を使用して両側有意水準を 0.05 とし、サンプルサイズを各群 21 例とした場合、2 群間の差の検

出力は 90%となる。

本試験であらかじめ設定した有効性に関する主要評価項目は、(1) UPDRS Part IV (合併症) 項目 32 および 33 の合計スコアに関する試験参加時と試験終了時の群内比較、(2) 試験参加時と試験終了時の UPDRS Part IV (合併症) 項目 32 および 33 の合計スコアの差に関する群間比較である。2つの投与群において試験参加時と試験終了時を比較した主要評価項目の群内比較には、対応のある変数に関する Wilcoxon 符号付順位検定を用いたが、あらかじめプロトコルに規定したように、多重比較を考慮して有意水準を低い閾値 ( $p < 0.05/2 = 0.025$ ) に設定した。試験参加時と試験終了時の UPDRS Part IV (合併症) 項目 32 および 33 の合計スコアの差に関する群間比較 (プラセボ群 対 アマンタジン群) には、Mann-Whitney  $U$  検定を用いた。Mann-Whitney  $U$  検定の有意水準は、あらかじめプロトコルに規定したように  $p < 0.05$  に設定した。

副次的評価項目では探索的な解析を行い、有意水準は  $p < 0.05$  に設定した。UPDRS に基づく副次的評価項目も、対応のある変数に関する Wilcoxon 符号付順位検定で解析した。日誌に基づく副次的評価項目の一部は正規分布しないことが Shapiro-Wilks 検定で明らかになった。したがって、日誌に基づく副次的評価項目の試験参加時と追跡調査時の統計学的比較にも、対応のある変数に関する Wilcoxon 符号付順位検定を用いた。

有効性に関する主要解析は、少なくとも 1回は試験薬を服用し、試験薬投与中に少なくとも 1つの UPDRS Part IV (合併症) スコアまたは日誌データが入手できたすべての患者からなる ITT 集団で実施した。早期に試験を中止した ITT 集団の患者には LOCF 法を適用した。また、試験参加時と試験終了時の両方で有効性の主要評価が可能であった全患者を含む per-protocol (PP) 集団を対象に、有効性の主要解析を再度行った。副次的評価項目の解析は PP 集団で実施した。安全性評価集団は、少なくとも 1回試験薬を服用したすべての患者とした。

## 結 果

あらかじめ設定した募集期間の終了時までに無作為化された患者 (ITT 集団) は 32 例で、そのうち 28 例が 3 週間の投与期間を完了した (Figure 1)。1 例の患者は自動車事故後の入院により本試験から脱落した。この事故は試験薬とは無関係と考えられたが、この男性患者の試

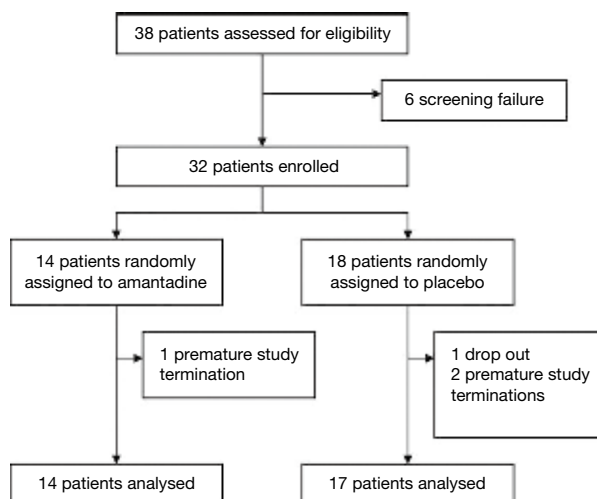


Figure 1 試験の概要

験薬投与は中止し、主治医によるアマンタジンの非盲検投与に戻った。この症例では試験後の有効性評価は実施できなかった。3 例の患者は無作為化から 4～7 日後にジスキネジアが増悪したため早期に試験を中止した。このうち 1 例は臨時受診に応じ、別の 1 例は電話調査に応じたため、試験終了前に UPDRS Part IV (合併症) のデータを入手できた。残る 1 例は試験薬中止前に日誌データを提供した。28 例が試験を完了した (PP 集団)。ITT 集団の患者 32 例中 14 例はアマンタジン群、18 例はプラセボ群に無作為化された。

試験参加時における主要変数の分布は両群で同等であった (Table 1 参照)。

### 主要評価項目の解析

ITT 解析において、UPDRS Part IV (合併症) 項目 32 および 33 の合計スコアで評価したジスキネジアによる身体能力障害とジスキネジアの出現時間は、プラセボ群では試験参加時に比べて 3 週間後には有意に上昇したが (平均スコア: 試験参加時  $3.1 \pm 1.9$  対 試験終了時  $4.3 \pm 2.3$ ,  $p = 0.02$ )、アマンタジン群では変化が認められなかった (平均スコア: 試験参加時  $3.2 \pm 2.0$  対 試験終了時  $3.6 \pm 2.2$ ,  $p = 0.58$ ) (Table 2 参照)。PP 集団の結果も同様で、プラセボ群では UPDRS Part IV (合併症) 項目 32 および 33 のスコアが有意に上昇したが (平均スコア: 試験参加時  $3.1 \pm 1.9$  対 試験終了時  $4.4 \pm 2.3$ ,  $p = 0.02$ )、アマンタジン群では変化が認められなかった (平均スコア: 試験参加時  $3.2 \pm 2.0$  対 試験終了時  $3.6 \pm 2.2$ ,  $p = 0.58$ )。ITT 解析において、UPDRS Part IV (合併症) 項目 32 +

**Table 1** 試験参加時の患者背景

	All patients (N = 32)	Amantadine (N = 14)	Placebo (N = 18)
Age (yrs)	67 (7.7) (range 52–84)	66.1 (6.8) (range 52–76)	67.1 (7.8) (range 53–84)
Age at PD onset (yrs)	50.2 (9.6) (range 32–79)	48.4 (7.2) (range 32–79)	50.6 (11.5) (range 38–60)
Disease duration (yrs)	16.8 (5.9)	17.8 (6.2)	16.5 (7.7)
Duration of L-dopa (yrs)	13.4 (6.8)	14.2 (6.8)	12.9 (6.5)
Duration of LID (yrs)	6.5 (4.0)	5.7 (3.2)	7.2 (4–4)
Amantadine dose (mg/day)	298 (73)	307.7 (86)	293.7 (68)
Duration of amantadine treatment (yrs)	4.8 (2.9)	4.2 (2.6)	5.1 (3.0)
Daily L-dopa dose (mg/day)	710.5 (365)	698 (319)	722 (413)
Other PD medication (number of patients)		3 Ropinirole 8 Pramipexole 1 Rotigotine 1 Entacapone 1 Tolcapone	4 Ropinirole 5 Pramipexole 3 Rotigotine 1 Bromocriptine 1 Apomorphine 8 Entacapone

値は平均値 (SD) で示す。

33 スコアの試験参加時と試験終了時との差は、アマンタジン群が+ 0.4 (95% CI, - 0.6 ~ 1.3), プラセボ群が+ 1.2 (95% CI, 0.2 ~ 2.2) であった。この差について群間比較を行ったが、統計学的有意差は認められなかった ( $p = 0.14$ )。

### 副次的評価項目の解析

「患者を悩ませるジスキネジアのある ON 期」は、プラセボ群でのみ試験参加時に比べ 3 週間後には有意に延長していた (1.7 ± 1.8 時間 対 3.5 ± 3.1 時間,  $p = 0.01$ )。同様に、UPDRS Part IV (合併症) 項目 32 で評価したジスキネジア出現時間もプラセボ群で有意に延長していた (1.8 ± 1.2 時間 対 2.5 ± 1.2 時間,  $p = 0.026$ )。他の副次的評価項目の変数については、いずれの群においても試験参加時と試験終了時との間で有意な変化は認められなかった (Table 3 参照)。

### 安全性

3 週間の試験期間中に計 6 件の有害事象が報告された。

アマンタジン群の 1 例は転倒し、プラセボ群の 1 例は夜間における OFF 期の有痛性ジストニアが増悪した。3 例の患者はジスキネジアの増悪により早期試験中止となった (プラセボ群 2 例, アマンタジン群 1 例)。その他の症例では UPDRS Part IV (合併症) と日誌データでジスキネジアの増悪を評価した。プラセボ群の 1 例は自動車事故に遭ったが、試験薬とは無関係であった。

## 考 察

平均 4.8 年間のアマンタジン投与歴のある LID を有する進行期 PD 患者において、二重盲検下でアマンタジンを中止しプラセボに切り替えた患者では統計学的に有意なジスキネジアの増悪を認めたが、二重盲検下でアマンタジンを継続した患者では変化は認められなかった。これらの結果は、1 年以上投与を継続した場合でもアマンタジンの抗ジスキネジア効果が十分に持続することを裏付けている。本試験の結果は、短期二重盲検試験で最初にアマンタジンを投与された患者 17 例のうち、13 例は

**Table 2** 試験参加時およびプラセボ/アマンタジン盲検下継続投与 3 週間後の主要評価項目

	Baseline values		End of study		Score difference follow-up vs. baseline		Between group comparison
	Amantadine	Placebo	Amantadine	Placebo	Amantadine	Placebo	
UPDRS IV item 32 + 33 PP	3.2 (2.1–4.4)	3.06 (2.1–4.0)	3.6 (2.3–4.8)	4.4 (3.2–5.6)	0.4 (-0.6 to 1.3)	1.3 (0.2–2.4) <sup>a</sup>	0.9 (-2.3 to 0.5)
UPDRS IV item 32 + 33 ITT	3.2 (2.1–4.4)	3.06 (2.1–4.0)	3.6 (2.3–4.8)	4.3 (3.1–5.4)	0.4 (-0.6 to 1.3)	1.2 (0.2–2.2) <sup>a</sup>	0.9 (-2.2 to 0.5)

値はいずれも平均値 (95% CI) で示す。PP = per-protocol 解析, ITT = intent-to-treat 解析

$p$  値は、各群における試験参加時と 3 週間後の追跡調査時を比較した変化の有意性の検討、ならびに群間比較のために算出した。

<sup>a</sup> $p = 0.02$  で有意差あり。

Table 3 試験参加時およびプラセボ/アマンタジン盲検下継続投与3週間後の副次的評価項目

	Baseline values			End of study			Score difference follow-up vs. baseline			Between group comparison
	Amantadine	Placebo	Amantadine	Placebo	Amantadine	Placebo	Amantadine	Placebo		
	UPDRS IV item 32	1.6 (0.9-2.2)	1.8 (1.2-2.4)	1.9 (1.2-2.5)	2.5 (1.8-3.1)	0.3 (-0.2 to 0.8)	0.7 (0.1-1.3) <sup>a</sup>	0.4 (-1.2 to 0.4)		
UPDRS IV item 33	1.6 (0.9-2.4)	1.3 (0.8-1.8)	1.7 (0.9-2.5)	1.9 (1.2-2.6)	0.1 (-0.6 to 0.7)	0.6 (-0.1 to 1.2)	-0.5 (-1.4 to 0.3)			
UPDRS III (motor) ON	26.8 (18.2-35.3)	27.6 (18.9-36.2)	25.8 (18.9-32.7)	27.7 (20.3-35.1)	-0.92 (-3.7 to 1.9)	0.14 (-4.5 to 4.8)	-1.1 (-6.3 to 4.2)			
ON/OFF data, hrs/day:										
ON time without dyskinesia	5.5 (2.9-7.9)	6.3 (4.5-8.1)	5.4 (2.9-8.0)	4.9 (3.0-6.8)	-0.05 (-0.0 to 0.8)	-0.86 (-2.8 to 1.1)	0.8 (-1.3 to 2.9)			
ON time with nontroublesome dyskinesia	4.6 (2.7-6.5)	3.5 (2.3-4.8)	4.2 (2.4-6.0)	2.7 (1.6-3.7)	-0.3 (-1.8 to 1.1)	-1.0 (-2.4 to 0.5)	0.6 (-1.3 to 2.6)			
ON time with troublesome dyskinesia	2.8 (1.2-4.4)	1.7 (0.7-2.6)	2.5 (1.0-3.9)	3.5 (1.7-5.2)	-0.2 (-1.5 to 1.0)	1.8 (0.2 to 3.4) <sup>b</sup>	-2.1 (-4.0 to -0.1) <sup>c</sup>			
OFF time	3.0 (1.3-4.7)	2.9 (1.6-4.2)	2.8 (1.0-4.7)	3.6 (2.3-4.8)	-0.1 (-0.6 to 0.4)	0.6 (-0.9 to 1.9)	-0.6 (-2.1 to 0.9)			
Sleep	7.9 (7.0-8.7)	8.7 (7.7-9.7)	8.6 (7.7-9.5)	9.0 (8.1-9.9)	0.7 (-0.1 to 1.46)	-0.1 (-0.8 to 0.6)	0.8 (-0.1 to 1.8)			

値はいずれも平均値 (95% CI) で示す。

p 値は、各群における試験参加時と3週間後の追跡調査時を比較した変化の有意性の検討、ならびに群間比較のために算出した。

<sup>a</sup>p = 0.026で有意差あり。

<sup>b</sup>p = 0.01で有意差あり。

<sup>c</sup>p = 0.037で有意差あり。

アマンタジン投与1年後もジスキネジアスコアが56%低下していたという Verhagen らの報告<sup>20</sup>と一致すると考えられる。ただし、Verhagen らの研究では短期L-ドパ負荷試験後のAIMSスコアに基づいてジスキネジアが評価されており、日常臨床でのL-ドパ投与におけるジスキネジア反応を必ずしも反映していない可能性がある。UPDRS Part IV (合併症) 項目32および33で評価したジスキネジアの出現時間と身体能力障害には臨床的な意義があり、なおかつデータの入手が容易であることから、最近行われた5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニスト sarizotane の抗ジスキネジア効果に関する第Ⅲ相試験<sup>8</sup>と同様に、本試験でも主要評価項目としてこの尺度を使用した。アマンタジンからプラセボに切り替えた患者では、UPDRS Part IV (合併症) 項目32+33スコアが約50%上昇した。UPDRS Part IV (合併症) で評価したジスキネジアの重症度と出現時間に関するスコア変化の数字上の差は、群間比較で統計学的有意には達しなかったものの、事前に計画していた被験者数が集まらなかったことによる検出力不足を反映している可能性が最も高い。ジスキネジアのスコアがプラセボ群でのみ有意に上昇したことと一致して、プラセボ群では日誌データでも「患者を悩ませるジスキネジアのある時間」は1.7時間から3.5時間に有意に延長した。この変化の裏側で、「ジスキネジアのないON期」と「軽いジスキネジアのあるON期」は試験参加時よりも試験終了時のほうが有意ではないものの短縮していた。これに対し、アマンタジンの二重盲検投与に無作為化された患者では、これらのどの評価項目にも本質的な変化は認められなかった。

今回の試験成績は、Thomas ら<sup>15</sup>の報告とは大きく異なっていた。Thomas らの試験では、当初こそアマンタジン投与15日後にUPDRS Part IV (合併症) 項目32~34のジスキネジアスコアが45%低下したものの、非盲検下で追跡調査したわずか4.9ヵ月後には試験参加時の値に戻っていた。Thomas らはこの原因について、アマンタジンの抗PD効果に関する初期研究<sup>22,23</sup>で示唆されたものと似た、アマンタジンの抗ジスキネジア効果に対する耐性発現によるものと考えた。しかし、彼らはその一方で、20例の患者のうち11例はアマンタジン中止後にジスキネジアの重症度がリバウンドしたと報告している。このリバウンドは1~2.5週後にはおさまったものの、この期間中にはL-ドパ1日用量と投与頻度が減らされており、この特定の観察結果から結論を引き出すのは困難である。



本試験に参加した患者は、LID 治療を目的とした 1 年以上のアマンタジン投与歴があり、その平均投与期間は約 5 年であった。プラセボ群ではアマンタジン投与中止に伴いジスキネジアの重症度と 1 日の出現時間が有意に上昇したことから、進行期 PD におけるアマンタジンの長期抗ジスキネジア効果が強く支持される。同時に、UPDRS Part III (運動能力) のスコアは投与中止後も変化がなく、アマンタジンの ON 期運動機能に対する臨床的に有意な効果を示すエビデンスは得られなかった。ただし、患者全例で L-ドパが投与され、大部分の患者ではドパミンアゴニストも併用投与されていたことから、既にこれらの薬剤によって最大限可能な症状コントロールが実現されていたと考えられ、この結果は意外なものではない。

本試験では、アマンタジンの速やかな投与中止に伴い、ジスキネジアの増悪を除く重要な有害反応はみられなかった。特に錯乱、激越、神経弛緩薬性悪性症候群様症状<sup>24-26</sup>を示した患者はいなかったが、これらの合併症は長期アマンタジン療法の中止後にまれながら観察されているため、日常臨床ではアマンタジンの段階的な離脱が推奨される。

今回の試験は二重盲検デザインであるため、観察結果の説明となるような患者バイアスや試験実施者バイアスは概ね除外できる。本試験の対象患者数は比較的少なかったものの、今回のデータから、L-ドパ誘発性ジスキネジアに対するアマンタジンの治療効果は少なくとも数年間にわたって維持されるという見解が強く支持される。臨床医は、アマンタジンの投与を中止すると、ジスキネジアの重症度および出現時間が上昇する可能性があることに注意すべきである。

## 謝 辞

本試験は、Austrian Parkinson's Disease Study Group の支援および Merz Pharma GmbH (Frankfurt, Germany) の無制限助成を受けた研究者主導型試験である。著者らは、モニタリングおよび試験薬の割り付けに関し、Medical University Innsbruck, Clinical Trial Center (CTC) の Sabine Embacher に感謝する。

## 資金に関する開示

Elisabeth Wolf は、Medtronic, Novartis, Boehringer Ingelheim, Schwarz Pharma から講演と助言に対する謝礼金

を受けた。Klaus Seppi は、Novartis, Boehringer Ingelheim, Lundbeck, Schwarz Pharma, UCB Pharma, GlaxoSmithKline から講演と助言に対する謝礼金を受けた。Regina Katzenschlager は、Editorial Board of Movement Disorders の一員であり、Novartis, Merz, Lundbeck, Cephalon, Santhera, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim から講演と助言に対する謝礼金を受けた。Guenter Hochschorner は、Cephalon, GlaxoSmithKline, Novartis の科学諮問委員会の一員であり、Novartis および Merz から講義に対する謝礼金を受けた。Gerhard Ransmayr は、Boehringer-Ingelheim, Novartis, UCB-Pharma, GSK, Biogen-Idec, Merz-Pharma, Lundbeck, Neurobiotec から諮問委員会への参加、セミナー/講義に対する個人的な報酬および旅費に対する個人的支払いを受けた。Petra Schwingenschuh は、Austrian Science Fund (FWF, Erwin Schrödinger Grant) から研究助成を受けた。Erwin Ott は、Novartis, Boehringer Ingelheim, Lundbeck, Schwarz Pharma, UCB Pharma, GlaxoSmithKline から講演と助言に対する謝礼金を受けた。Iris Kloiber は、Lundbeck, Pfizer, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, UCB Pharma, Schwarz-Pharma から講演と助言に対する謝礼金を受けた。Dietrich Haubenberger は、Erwin Schroedinger Fellowship (J2783-B09, FWF—Austrian Science Fund) から本論文とは無関係の研究プロジェクトに対する助成を受け、National Institutes of Health の助成も受けている。Eduard Auff は、BiogenIdec と UCB の支援を受け、Allergan から研究助成を受けた。Werner Poewe は、Boehringer Ingelheim, Esai Ltd, Novartis, Sovay, Teva の顧問であり、Boehringer Ingelheim, Esai Ltd, Genzyme, Novartis, Schering Plough, Sovay, Teva, Valeant の諮問委員会に参加していた。また、Boehringer Ingelheim および Astra Zeneca から研究助成を受け、Journal of Neurology の論説 (Review) 編集者および European Journal of Neurology の編集諮問委員会の一員でもある。

## 著者の役割

Elisabeth Wolf は、試験の構想、デザイン、組織化、実施と原稿執筆に関与した。Klaus Seppi は、統計解析のデザインと実施、原稿の査読と批判に関与した。Regina Katzenschlager は、試験の実施、原稿の査読と批判に関与した。Guenter Hochschorner は、試験の実施、原稿の査読と批判に関与した。Gerhard Ransmayr は、試験の実施、原稿の査読と批判に関与した。Petra Schwingenschuh は、試験の実施、原稿の査読と批判に関与した。Erwin Ott は、試験の実施、原稿の査読と批判に関与した。Iris Kloibe は、試験の実施、原稿の査読と批判に関与した。Dietrich Haubenberger は、試験の実施、原稿の査読と批判に関与した。Eduard Auff は、試験の実施、原稿の査読と批判に関与した。Werner Poewe は、試験の構想とデザイン、統計解析の再検討、原稿の執筆に関与した。

## REFERENCES

1. Parkinson Study Group. A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD Study. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:34–44.
2. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *NEJM* 2000;342:1484–1491.
3. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology* 1986;36:1528–1530.
4. Antonelli T, Fuxe K, Agnati L, et al. Experimental studies and theoretical aspects on A2A/D2 receptor interactions in a model of Parkinson's disease. Relevance for L-dopa induced dyskinesias. *J Neurol Sci* 2006;248:16–22.
5. Bibbiani F, Oh JD, Chase TN. Serotonin 5-HT1A agonist improves motor complications in rodent and primate parkinsonian models. *Neurology* 2001;27:1829–1834.
6. Konitsiotis S, Blanchet PJ, Verhagen L, Lamers E, Chase TN. AMPA receptors blockade improves levodopa-induced dyskinesia in MPTP monkeys. *Neurology* 2000;54:1589–1595.
7. Olanow CW, Damier P, Goetz CG, et al. Multicenter, open-label, trial of sarizotan in Parkinson disease patients with levodopa-induced dyskinesias (the SPLENDID Study). *Clin Neuropharmacol* 2004;27:58–62.
8. Goetz CG, Damier P, Hicking C, et al. Sarizotane as a treatment of dyskinesias in parkinson's disease: a double-blind Placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2007;22:179–186.
9. Rascol O, Arnulf I, Peyro-Saint Paul H, et al. Idazoxan, an alpha-2 antagonist, and L-DOPA-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:708–713.
10. Manson AJ, Iakovidou E, Lees AJ. Idazoxan is ineffective for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:336–337.
11. Lewitt PA, Guttman M, Tetrud JW, et al. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces "off" time in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005). *Ann Neurol* 2008;63:295–302.
12. Bara-Jimenez W, Bibbiani F, Morris MJ, et al. Effects of serotonin 5-HT1A agonist in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:932–936.
13. Lugging E, Wenning GK, Boesch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:873–878.
14. Verhagen Metman L, Del Dotto P, et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50:1323–1326.
15. Thomas A, Iacono D, Luciano AL, et al. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:141–143.
16. Snow BJ, Macdonald L, Mcauley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacology* 2000;23:82–85.
17. Da Silva-Junior FP, Braga-Neto P, Sueli Monte F, De Bruin VM. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:449–452.
18. Rajput AH, Rajput A, Lang AE, et al. New use for an old drug: amantadine benefits levodopa induced dyskinesias. *Mov Disord* 1998;13:851–854.
19. Ruicka E, Streiova H, Jech R, et al. Amantadine infusion treatment of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neural Trans* 2000;102:1297–1306.
20. Verhagen LM, Del Dotto P, Lepoole K, et al. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up Study. *Arch Neurol* 1999;56:1383–1386.
21. Hauser RA, Friedlander J, Zesiewicz TA, et al. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:75–81.
22. Schwab R, Poskanzer DC, England AC, Young RR. Amantadine in Parkinson's disease: review of more than two years experience. *JAMA* 1972;222:792–795.
23. Dallos V, Healthfield K, Stone P, Allen FAD. Use of amantadine in Parkinson's disease. Results of a double-trial. *BMJ* 1970;4:24–26.
24. Factor S, Molho E, Brown D. Acute delirium after withdrawal of amantadine in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50:1456–1458.
25. Simpson DM, Davis GC. Case report of neuroleptic malignant syndrome associated with withdrawal from Amantadine. *Am J Psychiatry* 1984;141:796–797.
26. Hamburg P, Weilburg JB, Cassem NH, Cohen L, Brown S. Relapse of neuroleptic malignant syndrome with early discontinuation of amantadine therapy. *Compr Psychiatry* 1986;27:272–275.

## Abstract

# パーキンソン病患者における異常な視覚系の活性化

## Abnormal Visual Activation in Parkinson's Disease Patients

\*Ellison Fernando Cardoso, MD, PhD, Felipe Fregni, MD, PhD, Fernanda Martins Maia, MD, PhD, Luciano M. Melo, MD, João R. Sato, PhD, Antonio Cesário Cruz, Jr., Edno Tales Bianchi, MD, Danilo Botelho Fernandes, MD, Mário Luiz Ribeiro Monteiro, MD, PhD, Egberto Reis Barbosa, MD, PhD, and Edson Amaro, Jr., MD, PhD

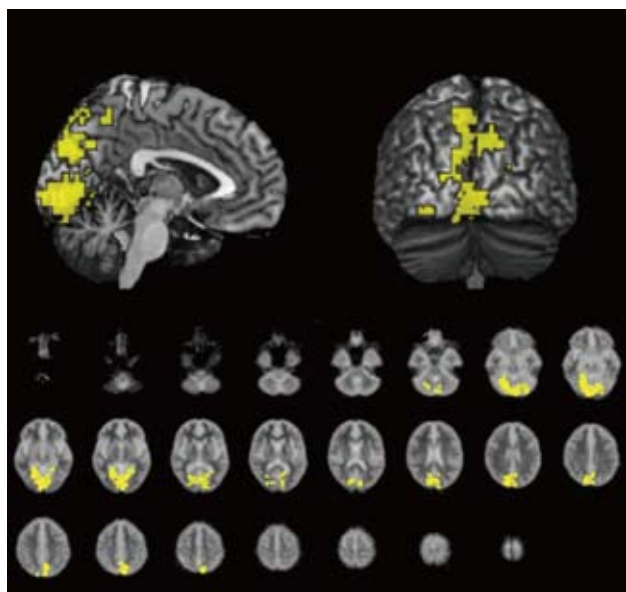
\*NIF, LIM-44, Department of Radiology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) でみられる非運動症状のなかでも、幻覚などの視覚系障害は患者の生活の質を大きく低下させる。PD 患者の視覚系をさらに詳しく検討するため、健常ボランティア 18 例と視覚関連愁訴のない PD 患者 16 例を対象に、機能的磁気共鳴画像 (fMRI) による 2 つの実験を施行した。一つが、点滅チェッカーボード課題 (flickering checkerboard task) でもう一つが顔認識課題という 2 つの視覚刺激課題である。PD 患者では、健常ボランティ

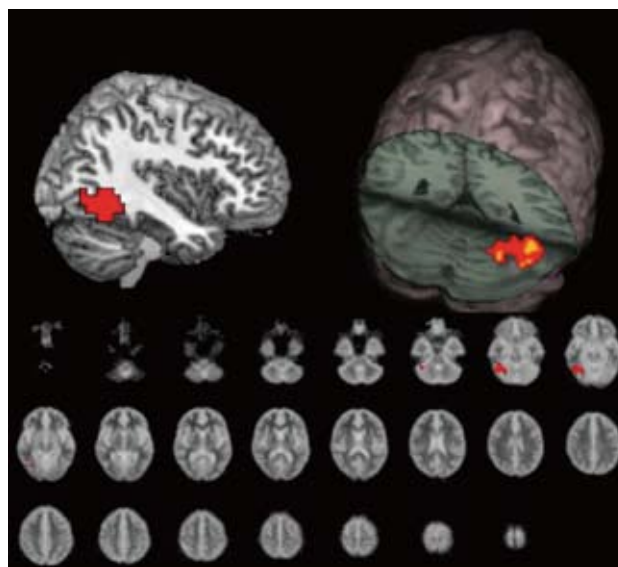
アに比べ、点滅チェッカーボード課題で両側の一次視覚野 (Brodmann 第 17 野) の活動性が低下しており、顔認識課題では紡錘状回 (Brodmann 第 37 野) の活動性上昇が認められた。今回の所見から、PD 患者では視覚症状が臨床的に顕在化する前でも、視覚皮質系が有意に変化していることが確認された。これらの異常が PD 患者の視覚症状の発現に果たす役割については、今後の研究で評価する必要がある。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 11, 2010, pp. 1590–1596

**Key Word** パーキンソン病, 幻覚, fMRI, ドパミン, 視覚症状



**Figure 1** 点滅チェッカーボード課題遂行中の PD 患者と健常ボランティアを比較した脳活性化マップ (ANOVA)。PD 患者では健常ボランティアに比べて一次視覚野の活動性が低下していた (黄色) ( $p < 0.01$ )。



**Figure 2** 顔認識課題遂行中の PD 患者と健常ボランティアを比較した脳活性化マップ (ANOVA)。PD 患者では健常ボランティアに比べて紡錘状回の活動性が上昇していた (赤色) ( $p < 0.01$ )。

## Abstract

# パーキンソン病におけるジスキネジアの評価尺度に関する 作業部会報告：批評と勧告

## Task Force Report on Scales to Assess Dyskinesia in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations

\*Carlo Colosimo, MD, Pablo Martínez-Martín, MD, Giovanni Fabbrini, MD, Robert A. Hauser, MD, Marcelo Merello, MD, PhD, Janis Miyasaki, MD, Werner Poewe, MD, Cristina Sampaio, MD, PhD, Olivier Rascol, MD, Glenn T. Stebbins, PhD, Anette Schrag, MD, PhD, and Christopher G. Goetz, MD

\*Department of Neurological Sciences and Neuromed Institute, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者でよくみられる薬剤誘発性ジスキネジアは、患者の身体機能のみならず社会機能にも障害をもたらすことが多い。国際運動障害学会 (Movement Disorder Society) は作業部会を立ち上げ、現在利用可能なジスキネジア臨床評価尺度の評価、各尺度の臨床測定上の特性に関する批評、各尺度の臨床的有用性に関する勧告を行った。6名の臨床研究者を構成員とする作業部会では、PD患者のジスキネジア評価尺度に関する文献を系統的に検索し、各尺度のこれまでの使用状況、評価性能パラメータ、妥当性検証データの質 (入手可能な場合) を評価した。尺度がその開発グループ以外の臨床試験、特にPDに関する報告で使用され、臨床測定試験 (clinimetric study) で妥当性・信頼性・感度が確立されていれば、その尺度を「推奨レベル (Recommended)」と判定した。上記の基準のうち2つに合致していれば「提案レベル (Suggested)」, 1つに合致していれば「参考レベル (Listed)」と判定した。文献の系統的レビューの結果、妥当性が検証された、またはPD患者に使用されたことのある8つのジスキネジア評価尺度、すなわち Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS),

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part IV (合併症), Obeso Dyskinesia Rating Scale, Rush Dyskinesia Rating Scale, Clinical Dyskinesia Rating Scale (CDRS), Lang-Fahn Activities of Daily Living Dyskinesia Scale, Parkinson Disease Dyskinesia Scale (PDYS-26), Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) が特定された。現時点のレビューでは、上記のうち2つのジスキネジア評価尺度 (AIMS, Rush Dyskinesia Rating Scale) がPD患者集団での使用に関して「推奨レベル (Recommended)」であったが、万全な尺度とは言えなかった。残りの尺度はすべて「提案レベル (Suggested)」であった。ただし、最新の2つの評価尺度 (PDYS-26, UDysRS) は臨床測定上の特性に優れ、PDのジスキネジアに関し信頼性および妥当性の高い評価ツールになると考えられる。今後この2つの尺度が開発グループ以外による研究で使用され、成績が十分であれば、両尺度の判定は「推奨レベル (Recommended)」に変更される可能性がある。今後これらのPD評価尺度のさらなる検証が必要で、新たな尺度を開発する前に、現在利用可能な尺度の臨床測定評価を十分に行うべきである。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 9, 2010, pp. 1131–1142

**Key Word** ジスキネジア, パーキンソン病, 臨床測定, 評価尺度, 妥当性, 信頼性

**Table 1** 検討した評価尺度の主要特性

Scale	Time to complete (minutes)	Patient historical rating	Clinical examination	Administration burden*
AIMS	15	No	Yes	+
UPDRS	20 <sup>a</sup>	Yes	Yes	+
Obeso (CAPIT)	2	Yes	Yes	+
Rush Dyskinesia Rating Scale	5	No	Yes	+
CDRS	10	No	Yes	+
Lang-Fahn	5	Yes	No	+
PDYS-26	10	Yes	No	+
UDysRS	15	Yes	Yes	+

\*「使用難易度」は次の基準で評価した。「+」＝容易（各項目の合計スコアの算出など）, 「±」＝中程度〔視覚的アナログ尺度（visual analogue scale; VAS）または簡単な数式など〕, 「-」＝困難（VASと数式の併用, 複雑な数式など）, 「?」＝評価方法に関する情報なし

<sup>a</sup> 全項目の回答に要する時間。

AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, CDRS = Clinical Dyskinesia Rating Scale, PDYS-26 = Parkinson Disease Dyskinesia Scale, UDysRS = Unified Dyskinesia Rating Scale

**Table 2** 検討した評価尺度の分類

Scale	Applied in PD	Applied beyond original authors	Successful clinimetric testing	Qualification
AIMS	X	X	X <sup>a</sup>	Recommended
UPDRS	X	X	0 <sup>b</sup>	Suggested
Obeso (CAPIT)	X	X	0	Suggested
Rush Dyskinesia Rating Scale	X	X	X	Recommended
CDRS	X	0	X	Suggested
Lang-Fahn	X	0	X	Suggested
PDYS-26	X	0	X	Suggested
UDysRS	X	0	X	Suggested

判定区分に関する説明は本文参照。

<sup>a</sup> AIMSには複数の改訂版があり, 臨床測定解析結果がすべてのバージョンを通じて一定であるか否かは完全には明らかにされていない。

<sup>b</sup> 臨床測定試験は特に Part IV（合併症）について実施されたわけではない。

AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, CDRS = Clinical Dyskinesia Rating Scale, PDYS-26 = Parkinson Disease Dyskinesia Scale, UDysRS = Unified Dyskinesia Rating Scale

## Abstract

# パーキンソン病において心臓交感神経変性は嗅覚機能と 相関する

## Cardiac Sympathetic Degeneration Correlates with Olfactory Function in Parkinson's Disease

\*Mutsumi Iijima, MD, PhD, Mikio Osawa, MD, PhD, Mitsuru Momose, MD, PhD, Tatsu Kobayakawa, PhD, Sachiko Saito, PhD, Makoto Iwata, MD, PhD, and Shinichiro Uchiyama, MD, PhD

\*Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

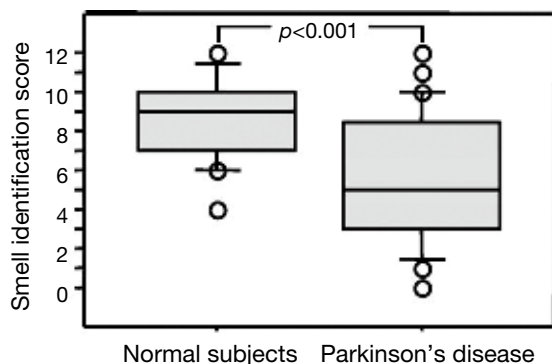
パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) では運動症状の発現前に自律神経系および嗅覚系の病理学的変化が始まることから、これらの障害はPDの臨床症状発現前の診断のマーカーになると考えられる。本研究では、PD患者の心臓交感神経機能と嗅覚機能との関連の有無を検討した。認知症のない孤発性PD患者40例と、年齢の一致する対照被験者を対象とした。心臓交感神経機能は、 $^{123}\text{I}$ -MIBG取り込みによって早期像と後期像の心臓/縦隔 (heart to mediastinum; H/M) 比、洗い出し率 (washout rate; WR) を評価した。嗅覚機能は、日本人に馴染み深い12の臭気物質を検出する日本人用臭気スティック同定検査 (Odor Stick Identification Test) で評価した。臭気同定スコアは、PD患者群のほ

うが対照群よりも有意に低かった ( $p < 0.001$ )。特に早期PD患者 (運動症状発現から5年以内) の臭気同定スコアは、早期像 ( $p < 0.05$ ) および後期像 ( $p < 0.01$ ) のH/M比と正に相関し、WRとは負に相関した ( $p < 0.005$ )。一方、進行期PD患者 (運動症状発現から5年以上) の臭気同定スコアは、いずれのMIBGパラメータとも相関しなかった。運動症状スコアと、臭気同定スコア、H/M比、WRとの間に相関は認められなかった。本試験の結果から、早期PD患者では心臓交感神経系と嗅覚系の変性が並行して進行するが、進行期PD患者ではこれらの2つの系の変性速度が異なる可能性があると考えられる。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 9, 2010, pp. 1143–1149

**Key Word** パーキンソン病, 臭気スティック同定検査, MIBG



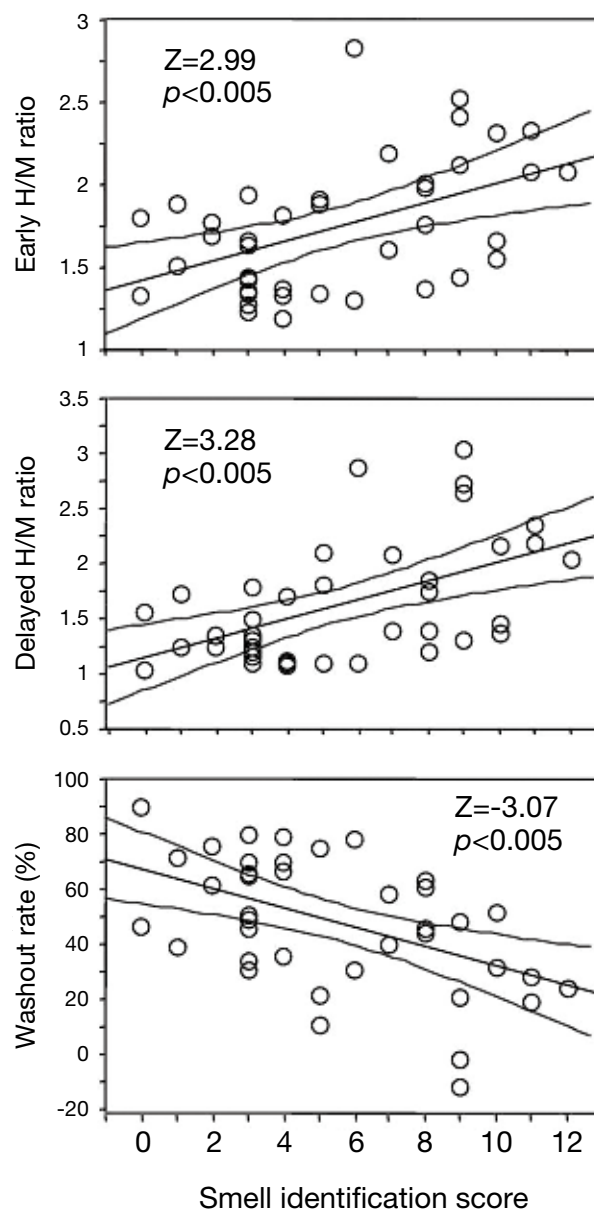


**Figure 1** 正常対照群とパーキンソン病患者群における臭気スティック同定検査の臭気同定スコアの比較。各臭気同定スコアの中央値・四分位数（ボックス部分）と10パーセンタイル・90パーセンタイル（ひげ部分）を示す。

**Table 2** 早期および進行期パーキンソン病における<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィ所見と嗅覚機能

	Early PD	Advanced PD	P value
Numbers (males, females)	23 (15, 8)	17 (10, 7)	
Age (year)	66.0 ± 11.0	67.4 ± 10.1	0.69
Duration of illness (months)	25.7 ± 15.0	101.8 ± 51.9	<0.0001
Hoehn and Yahr stage	1.9 ± 0.6	2.4 ± 0.9	0.63
UPDRS part III	16.1 ± 10.3	18.5 ± 10.5	0.48
Non-medication (n)	8	2	
Cardiac MIBG scintigraphy			
Early H/M ratio	1.90 ± 0.42	1.54 ± 0.28	<0.01
Delayed H/M ratio	1.82 ± 0.59	1.37 ± 0.33	<0.01
Wash out ratio	41.1 ± 23.5	57.4 ± 20.4	<0.05
Odor functions			
Subjective symptom	1.9 ± 1.1	2.2 ± 1.0	0.45
Correct answers of the OSIT	6.2 ± 3.8	4.6 ± 2.3	0.22

H/M ratio = 心臓 / 縦隔比, OSIT = 臭気スティック同定検査 (平均値 ± SD), 早期 PD = 罹病期間 5 年以内, 進行期 PD = 罹病期間 5 年以上



**Figure 2** 臭気スティック同定検査の臭気同定スコアと、<sup>123</sup>I-MIBG 取り込みの心臓 / 縦隔 (H/M) 比および洗い出し率との相関

## Abstract

# NIH-AARP Diet and Health Study におけるうつ病と その後のパーキンソン病発症リスク

## Depression and the Subsequent Risk of Parkinson's Disease in the NIH-AARP Diet and Health Study

\*\*\*Fang Fang, MD, Qun Xu, PhD, Yikyung Park, ScD, Xuemei Huang, MD, PhD, Albert Hollenbeck, PhD, Aaron Blair, PhD, Arthur Schatzkin, MD, PhD, Freya Kamel, PhD, and Honglei Chen, MD, PhD

\*Epidemiology Branch, Department of Health and Human Services, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, North Carolina, USA

\*\*Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

うつ病とパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) との関連性を検討するため、症例対照試験を行った。被験者は、NIH-AARP Diet and Health Study の追跡調査により 2000 年以降に PD と診断された症例群 992 例と非 PD 対照群 279,958 例である。医師の診断によるうつ病と PD について、診断年の情報 (1984 年以前, 1985 ~ 1994 年, 1995 ~ 1999 年, 2000 年 ~ 現在のカテゴリーで回答) とともに被験者に自己申告してもらった。2000 年以降に PD と診断された症例のみを解析対象とした。オッズ比 (odds ratio; OR) と 95% 信頼区間 (confidence interval; CI) は、年齢、性別、教育レベル、婚姻区分、喫煙、コーヒー摂取で補正したロジスティック回帰モデルで算出した。2000 年以降にうつ病と診断された人は、うつ病でない人よりも PD の

診断を同時に申告する傾向があった (OR = 4.7, 95% CI = 3.9 ~ 5.7)。1999 年以前に診断されたうつ病でも、2000 年以降の PD 診断について高いオッズ比が認められた (OR = 2.0, 95% CI = 1.6 ~ 2.4)。この関連性は 1995 ~ 1999 年に診断されたうつ病で強かったが (OR = 2.7, 95% CI = 2.0 ~ 3.6), 1985 ~ 1994 年に診断されたうつ病 (OR = 1.6, 95% CI = 1.1 ~ 2.3), さらには 1984 年以前に診断されたうつ病 (OR = 1.7, 95% CI = 1.3 ~ 2.3) でも関連性が認められた。この関連性は他の因子の影響を受けず、健康状態不良を申告した被験者を除外した解析でも依然として認められた。今回の結果から、うつ病が PD のごく初期の症状である可能性、あるいはうつ病と PD には共通の病因因子が存在する可能性が示唆される。

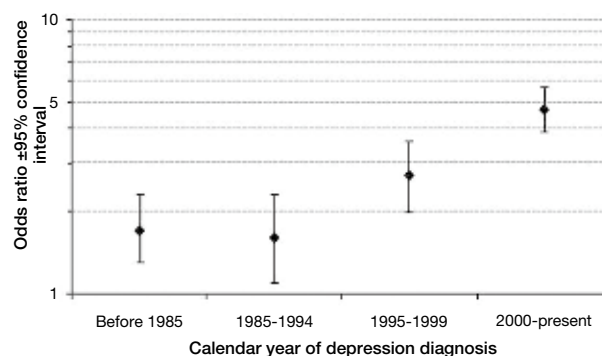
*Movement Disorders* Vol. 25, No. 9, 2010, pp. 1157–1162

**Key Word** うつ病, パーキンソン病, オッズ比

**Table 1** 2000年以降に診断されたパーキンソン病症例群および対照群の特性

Characteristics	Cases (N = 992)	Controls (N = 279,958)
Age at baseline in years, mean (SD)	64.4 (4.8)	61.8 (5.3)
Gender, n (%)		
Men	744 (75.0)	164,491 (58.8)
Women	248 (25.0)	115,467 (41.2)
Educational level, n (%)		
Less than college	481 (48.5)	150,420 (53.7)
College or higher	490 (49.4)	123,303 (44.0)
Unknown	21 (2.1)	6,235 (2.3)
Marital status, n (%)		
Married/living with a partner	751 (75.7)	196,825 (70.3)
Not married	236 (23.8)	81,511 (29.1)
Unknown	5(0.5)	1,622 (0.6)
Smoking, n (%)		
Never	414 (41.7)	106,705 (38.1)
Former	512 (51.6)	142,469 (50.9)
Current	54 (5.4)	27,386 (9.7)
Unknown	12 (1.2)	3,398 (1.2)
Coffee drinking, n (%)		
<1 cup per day	291 (29.3)	74,775 (26.7)
≥1 cup per day	695 (70.1)	204,105 (72.9)
Unknown	6 (0.6)	1,078 (0.4)
Year of first depression diagnosis, n (%)		
No depression	722 (72.8)	239,587 (85.6)
Before 1985	52 (5.2)	12,699 (4.5)
1985-1994	30 (3.0)	8,414 (3.0)
1995-1999	51 (5.1)	8,063 (2.9)
2000-present	137 (13.8)	11,195 (4.0)

被験者割合 (%) は四捨五入を行ったため、合計が 100% とならない場合がある。



**Figure 1** 様々な時期に診断されたうつ病と 2000 年以降に診断されたパーキンソン病との関連性。オッズ比と 95% 信頼区間は、年齢、性別、教育レベル、婚姻区分、喫煙、コーヒー摂取で補正した。

## Abstract

# 発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ患者の被殻活動亢進： fMRI 研究

## Hyperactive Putamen in Patients with Paroxysmal Kinesigenic Choreoathetosis: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study

\*\*\*Bo Zhou, MD, PhD, Qin Chen, MD, PhD, Qin Zhang, MD, PhD, Lei Chen, MD, PhD, Qiyong Gong, MD, PhD, Huifang Shang, MD, PhD, Hehan Tang, and Dong Zhou, MD, PhD

\*Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, People's Republic of China

\*\*Department of Neurology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, People's Republic of China

発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ (paroxysmal kinesigenic choreoathetosis; PKC) は、随意運動をきっかけとして起こる突然の短時間不随意ジスキネジア様運動発作を特徴とするまれな神経疾患で、その病態生理は依然として不明である。本研究の目的は、特発性 PKC における脳機能異常の発生部位を安静時機能的磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance imaging; fMRI) で特定することである。2007 年 5 月～2008 年 8 月に特発性 PKC 患者 7 例で検討した。平均発症時年齢は  $11.7 \pm 3.1$  (範囲: 8～17) 歳、平均罹病期間は  $6.9 \pm 5.1$  (範囲: 1～14) 年であった。年齢と性別を一致させた対照群として 7 例を募集した。PKC 患

者群と正常対照群に発作間欠期脳 fMRI を施行した。ボクセル解析により、PKC 患者における低周波数帯域の揺らぎ成分の振幅 (amplitude of low frequency fluctuation; ALFF) の変化を検討した。患者群と対照群とのパターンの差は Student *t* 検定で解析した。全脳解析において、患者群は正常対照群よりも両側被殻の ALFF が有意に大きかった ( $p < 0.005$ )。fMRI は、従来の画像検査で所見が認められない PKC の評価に有用である可能性がある。特発性 PKC の病態生理には、大脳皮質 - 線条体 - 淡蒼球 - 視床ループの異常が関連していることが示唆された。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 9, 2010, pp. 1226–1231

### Key Word

発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ、機能的磁気共鳴画像、低周波数帯域の揺らぎ成分の振幅、被殻、大脳皮質 - 線条体 - 淡蒼球 - 視床ループ

Table 1 患者の臨床特性

Case	Gender/onset side	Age at onset (years)	Duration of disease (years)	Frequency (per month)	Type of dyskinesia	Video-EEG	Treatment	Outcome
1	M/L	12	14	145	D	N <sup>a</sup>	CBZ	Good
2	M/R	10	5	15	D	N	CBZ	Good
3 <sup>b</sup>	M/B	8	12	55	D	N <sup>a</sup>	CBZ	Good
4	M/L	17	1	15	D	N	CBZ	Good
5	M/L/R	14	10	30	C	N	CBZ	Good
6 <sup>c</sup>	M/B	9	3	45	C	Abnormal	OXC	Good
7	M/L/R	12	3	90	D	N <sup>a</sup>	CBZ	Good

<sup>a</sup> ビデオ EEG 検査で、発作時 EEG 変化を伴わない PKC 発作が記録された。

<sup>b</sup> PKC 家族歴あり。

<sup>c</sup> てんかん歴あり。

M = 男性, L = 左側, R = 右側, B = 両側上肢および下肢の同時発症, D = ジストニア, C = 舞踏アテトーゼ, N = 正常, CBZ = カルバマゼピン, OXC = oxcarbazepine

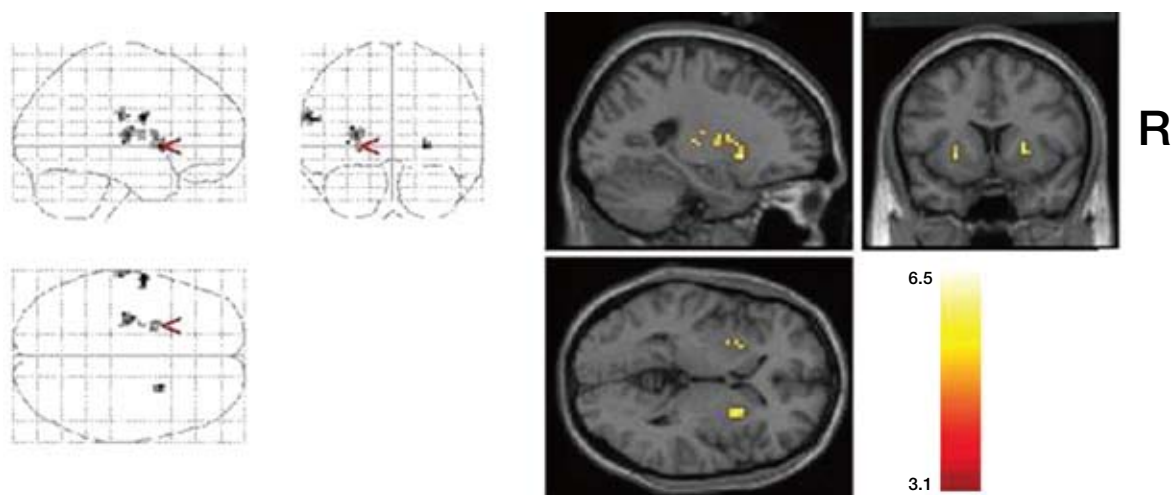


Figure 1 両側被殻における ALFF の有意な増大 (ボクセルサイズ > 10)。

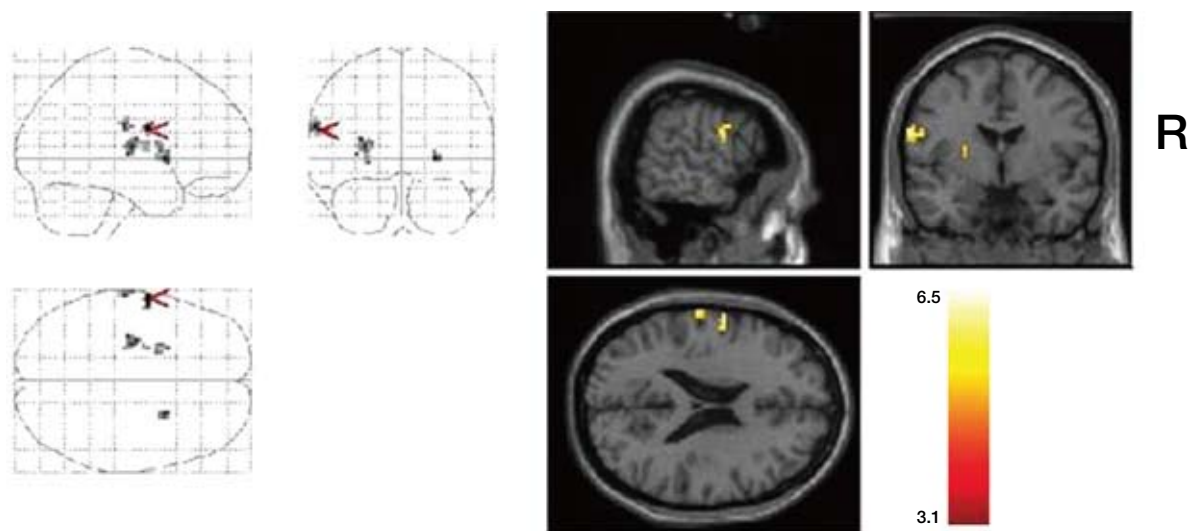


Figure 2 左中心後回における ALFF の有意な増大 (ボクセルサイズ > 10)。

## Abstract

# 本態性振戦の治療における後部視床腹部領域に対する 深部脳刺激

## Deep Brain Stimulation in the Posterior Subthalamic Area in the Treatment of Essential Tremor

\*Patric Blomstedt, MD, PhD, Ulrika Sandvik, MD, and Stephen Tisch, MBBS, MD

\*Department of Neurosurgery, University Hospital of Northern Sweden, Umea, Sweden

本研究の目的は、本態性振戦 (essential tremor; ET) の治療における深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) の標的として、後部視床腹部領域 (posterior subthalamic area; PSA) が良いかを評価することである。従来、ET の治療における DBS の標的は視床中間腹側核である。最近の研究では、PSA への DBS が振戦の治療に有効であることが示されている。本研究は ET 患者 21 例を対象とした。すべての患者を、術前と術後 1 年 (刺激 on および off 状態) に本態性振戦評価尺度 (essential tremor rating scale; ETRS) を用いて評価した。83% の患者で電極挿入時の微細破壊による著明な

症状抑制効果 (microlesional effect) を認め、一部の症例では何カ月にもわたり電気刺激が不要であった。ETRS の総スコアは術前の 46.2 から 18.7 に低下した (60% 低下)。DBS と対側の手に関して、ETRS 項目 5/6 (上肢の振戦) のスコアは 6.2 から 0.3 に (95% 低下)、項目 11 ~ 14 (手の機能) のスコアは 9.7 から 1.3 に改善した (87% 低下)。日常生活動作は 66% 改善した。重度の合併症はみられなかった。患者 8 例では術後に軽度の不全構音障害が認められたが、数日 ~ 数週間以内に消失した。PSA への DBS により振戦は著明に抑制された。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 10, 2010, pp. 1350–1356

### Key Word

DBS, 後部視床腹部領域, 不確帯, prelemniscal radiation, 本態性振戦



**Table 1** 後部視床腹部領域に対する DBS を受けた  
本態性振戦患者 21 例の臨床的特徴

Number	
Sex (male/female)	14/7
Age (yr)	
At onset of symptoms	43.3 ± 19.1 (10–69)
At surgery	63.6 ± 14.8 (25–80)
Duration of disease at surgery (yr)	20.3 ± 13.1 (5–53)
Operation performed on left/right side	17/6
Unilateral/bilateral procedures	19/2
Previous Vim DBS	1 (Ipsilateral)

**Table 2** 術前および術後 1 年 (刺激 on および off 状態) の ETRS

Item	Maximum score	Baseline	1 yr	
			Off	On
Sum ETRS (items 1–21)	144	46.2 ± 10.1	40.6 ± 12.7 <sup>a</sup>	18.7 ± 8.8 <sup>a,b</sup>
Part A (items 1–9)	80	12.9 ± 4.4	11.0 ± 4.7 <sup>a</sup>	5.0 ± 3.0 <sup>a,b</sup>
Voice tremor (item 3)	4	0.3 ± 0.5	0.04 ± 0.2	0.04 ± 0.2
Head tremor (item 4)	8	0.4 ± 0.7	0.2 ± 0.5	0.09 ± 0.3
Tremor of upper extremity (item 5/6)				
Ipsilateral to DBS	12	4.6 ± 2.1	4.8 ± 2.6	4.2 ± 2.4
Contralateral to DBS	12	6.2 ± 1.8	4.9 ± 2.3 <sup>b</sup>	0.3 ± 0.6 <sup>a,c</sup>
Rest	4	0.4 ± 0.7	0.1 ± 0.3	0 ± 0
Postural	4	2.4 ± 1	1.1 ± 1.1 <sup>a</sup>	0.4 ± 0.2 <sup>a,c</sup>
Activity	4	3.4 ± 1	3.2 ± 0.9 <sup>a</sup>	0.2 ± 0.5 <sup>a,c</sup>
Handwriting (item 10) <sup>d</sup>	4	1.5 ± 0.9	1.4 ± 1	0.5 ± 0.6 <sup>a,c</sup>
Hand function (items 11–14)	32	18.2 ± 5.5	16.1 ± 6.5 <sup>a</sup>	8.8 ± 5.2 <sup>a,c</sup>
Ipsilateral to DBS	16	8.1 ± 3.5	8.3 ± 3.9	7.4 ± 4.2
Contralateral to DBS	16	9.7 ± 3.6	7.8 ± 3.5 <sup>b</sup>	1.3 ± 1.5 <sup>a,c</sup>
ADL (items 15–21)	28	12.5 ± 3.5	11.8 ± 4.6 <sup>a</sup>	4.3 ± 4.6 <sup>a,c</sup>

値は平均値 ± SD で示す。

<sup>a</sup> 術前と比較して有意差あり ( $p \leq 0.001$ )。

<sup>b</sup> 術前と比較して有意差あり ( $p \leq 0.05$ )。

<sup>c</sup> 刺激 off 時と比較して有意差あり ( $p \leq 0.001$ )。

<sup>d</sup> 21 例。ETRS 項目 10 のスコアは全患者において ETRS 総スコアに含めた。ただし、普段は治療側の手を書字に使用していない患者 2 例は項目 10 のデータから除外した。

ETRS = 本態性振戦評価尺度, DBS = 深部脳刺激, ADL = 日常生活動作

## Abstract

# パーキンソン病センターで確認されたゴーシェ病： 画像所見と臨床的特徴

## Gaucher Disease Ascertained Through a Parkinson's Center: Imaging and Clinical Characterization

\*\*\*Rachel Saunders-Pullman, MD, MPH, MS, Johann Hagenah, MD, Vijay Dhawan, MD, Kaili Stanley, BS, Gregory Pastores, MD, Swati Sathe, MD, Michele Tagliati, MD, Kelly Condefer, MD, Christina Palmese, PhD, Norbert Brüggemann, MD, Christine Klein, MD, AM Roe, MD, Ruth Kornreich, PhD, Laurie Ozelius, PhD, and Susan Bressman, MD

\*Department of Neurology, Beth Israel Medical Center, New York, New York, USA

\*\*Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA

ゴーシェ病 (Gaucher disease; GD) の原因遺伝子であるグルコセレブロシダーゼ (glucocerebrosidase; GBA) は、パーキンソニズムに關与する遺伝子の1つである。GD 患者がパーキンソニズムを呈するとの報告は増えているが、神経画像、嗅覚機能、神経心理学的検査所見に関する報告は少ない。本研究では、三次医療機関で治療を受けているパーキンソニズムのあるアシュケナージ系ユダヤ人患者 250 例をスクリーニングし、ホモ接合および複合ヘテロ接合の GBA 変異が同定された患者で、経頭蓋超音波検査 (transcranial sonography; TCS), <sup>18</sup>F-フルオロドパ (F-dopa) およびフルオロデオキシグルコース (FDG) ポジトロン放出断層撮影 (positron emission tomography; PET), 嗅覚検査, 神経心理学的検査の各所見と臨床的特徴について検討した。N370S/R496H 複合ヘテロ接合変異保有者 2 例と N370S ホモ接合変異保有者 2 例が同定されたが、1 例は詳しい評価の完了前に死亡した。TCS (3 例) で認められた黒質のエコー輝度上昇は対照群よりも

高度で〔中脳黒質のエコー輝度上昇面積中央値 (エコー輝度上昇が大きい側) (area of substantia nigra maximal hyperechogenicity; aSNmax) = 0.28 cm<sup>2</sup> 対 0.14 cm<sup>2</sup>,  $p = 0.005$ 〕, 孤発性 PD 患者群 (aSNmax = 0.31 cm<sup>2</sup>) と同程度であった。FDG PET (2 例) ではレンズ核の代謝亢進を認め、F-dopa PET (2 例) では両側線条体の F-dopa 取り込み低下を認めた。嗅覚検査を行った 2 例では著明な嗅覚障害を認め、そのうち 1 例では思春期に嗅覚障害が始まっていた。神経心理学的検査所見 (3 例) は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) またはびまん性 Lewy 小体病 (diffuse Lewy body disease; DLB) と一致していた。画像検査, 神経心理学検査, 嗅覚検査の各マーカーから、GD の表現型には PD が含まれ、DLB の所見, 著明な嗅覚消失, TCS における黒質のエコー輝度上昇, F-dopa および FDG PET の異常所見を認める場合もあることが示唆される。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 10, 2010, pp. 1364–1372

**Key Word** パーキンソン病, ゴーシェ病, グルコセレブロシダーゼ変異, 経頭蓋超音波検査, 機能的画像検査, 嗅覚

**Table 2** 画像検査および嗅覚検査の所見

	Patient 1	Patient 3	Patient 4
UPSIT	13/40	10/40	N/A <sup>a</sup>
F-dopa PET	N/A	48% below control	38% below control
posterior putamen			
TCS (aSNmax) <sup>b</sup>	0.29	0.25	0.33
aSNmin <sup>c</sup>	0.25	0.22	0.26

<sup>a</sup> Patient 4 はペンシルバニア大学臭気同定検査 (University of Pennsylvania Smell Identification Test; UPSIT) を受けたが<sup>3</sup>, 認知機能低下のため検査を完了できなかった。

<sup>b</sup> 中脳黒質のエコー輝度上昇面積 (エコー輝度上昇が大きい側)

<sup>c</sup> 中脳黒質のエコー輝度上昇面積 (エコー輝度上昇が小さい側)

**Table 1** 臨床的特徴

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Mutation	N370S/N370S	N370S/N370S	N370S/R496H	N370S/R496H
Family history	–	Unknown	+ (mother with dopa responsive PD, onset in 70's)	+ (mother with dopa responsive PD and dementia)
Age PD diagnosis	48	60	54	64
Initial exam features				
Age exam	54	65	58	65
Rest tremor	+	–	–	+
Total rest tremor score <sup>a</sup>	4.5	0	0	1
Bradykinesia	+	+	+	+
Total bradykinesia Score <sup>a</sup>	6.5	12	1.5	3
Rigidity	+	+	+	+
Total rigidity Score <sup>a</sup>	7	5	1.5	2.5
Dyskinesias	–	–	–	–
Asymmetry	+	+	+	+
Cognitive impairment	–	–	–	+
Last exam features				
Age exam	57	67	64	70
Rest tremor	+	–	–	–
Total rest tremor score	6	0	0	0
Bradykinesia	+	+	+	+
Total bradykinesia score	16	10	5	12
Rigidity	+	–	+	+
Total rigidity score	9	0	1	4
Dyskinesias	–	–	+	–
Total dyskinesia score <sup>a</sup>	0	0	1	0
Asymmetry	+	+	+	+
Cognitive Impairment <sup>b</sup>	+	–	+	+
Ever				
Depression	+	+	–	+
Anxiety	+	–	+	+
Quietipine treatment	+	–	–	+
Medication induced hallucinations	+ (severe with selegiline)	+ (mild on dopamine agonist)	+ (on dopamine agonist and L-dopa)	+ (on L-dopa)
Other features	Restless legs <sup>c</sup>	–	–	Hearing loss in 60's

<sup>a</sup> Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の各コンポーネントの総スコアは、次の各項目の合計とした。安静時振戦 = UPDRS 項目 20, 算動 = UPDRS 項目 23 ~ 26, 31, 筋強剛 = UPDRS 項目 22, ジスキネジア = UPDRS 項目 32 ~ 34

<sup>b</sup> 神経心理学的検査の結果については Table 4 参照。

<sup>c</sup> ゴーシェ病の評価前に、レストレスレッグス (むずむず脚) 症候群の評価でフェリチン濃度上昇が認められた。

**Table 3** ゴーシェ病の特徴<sup>a</sup>

	Patient 1	Patient 3	Patient 4
Mutation	N370S/N370S	N370S/R496H	N370S/R496H
Acid B- glucosidase	6.4 nmol/mg protein/hr	5.3 nmol/mg protein/hr	Not assessed
Ferritin	Increased (1217 ng/mL)	Normal range	Normal range
Hb, Platelets	Normal Range	Normal range	Normal range
Liver	Mildly enlarged (1.38 × normal)	Not palpable	Not palpable
Spleen	Moderately enlarged (3.81 × normal)	Not palpable	Not palpable
Fractures	Spine fracture <sup>b</sup>	None	None

酵素補充療法を受けた患者はいなかった。

<sup>a</sup> Patient 2 はゴーシェ病の正式な評価前に死亡した。

<sup>b</sup> 活動性疾患の徴候なし。ビスホスホネート開始。

## Abstract

# 幻視のあるパーキンソン病患者の側頭皮質における 5-HT<sub>2A</sub> 受容体の増加

Increased 5-HT<sub>2A</sub> Receptors in the Temporal Cortex of Parkinsonian Patients with Visual Hallucinations

\*\*\*Philippe Huot, MD, MSc, FRCPC, DABPN, Tom H. Johnston, PhD, Tayyeba Darr, BSc, Lili-Naz Hazrati, MD, PhD, FRCPC, Naomi P. Visanji, PhD, Donna Pires, RVT, Jonathan M. Brotchie, PhD, and Susan H. Fox, MRCP(UK), PhD

\*Division of Brain Imaging & Behaviour Systems - Neuroscience, Toronto Western Research Institute, Toronto Western Hospital, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada

\*\*Movement Disorders Clinic, University of Toronto, Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, Canada

鮮明な幻視 (visual hallucination; VH) はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者によくみられる症状である。PD における VH の病態生理は不明であるが、下側頭皮質のような視覚処理に介在する脳構造が関与している可能性がある。セロトニン 2A (5-HT<sub>2A</sub>) 受容体は、精神病を含む多くの精神障害と関連付けられている。我々は、5-HT<sub>2A</sub> 受容体レベルの上昇が PD 患者の VH に関与するとの仮説を立てた。5-HT<sub>2A</sub> 受容体のレベルを確認するために、VH のある PD 患者 6 例、VH のない PD 患者 6 例、年齢を一致させた健常対照被験者 5 例を対象に、[<sup>3</sup>H] - ケタンセリンおよびスピペロンを用いたオートラジオグラフィを行った。検討した脳領域は、眼窩前頭皮質、下外側側頭皮質、運動皮質、線条体、黒質である。VH のある PD 患者の下外側側頭皮

質の [<sup>3</sup>H] - ケタンセリン結合レベルは、VH のない PD 患者に比べ有意に (45.6%) 上昇していた (54.3 ± 5.2 fmol/mg 対 37.3 ± 4.3 fmol/mg,  $p = 0.039$ )。加えて、全 PD 患者を一群とした場合の運動皮質の 5-HT<sub>2A</sub> 受容体レベルは、対照群に比べ有意に上昇していた (57.8 ± 5.7 fmol/mg 対 41.2 ± 2.6 fmol/mg,  $p = 0.0297$ )。これらの結果は、視覚処理にきわめて重要な領域である下外側側頭皮質での 5-HT<sub>2A</sub> 介在性神経伝達の亢進が、PD 患者の VH 発現に関連している可能性を示唆している。本試験の結果から、PD における VH の病態生理について新しい知見が得られた。また、この消耗性合併症の軽減に 5-HT<sub>2A</sub> アンタゴニストが有効である理由について、解剖学的根拠が明らかになった。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 10, 2010, pp. 1399–1408

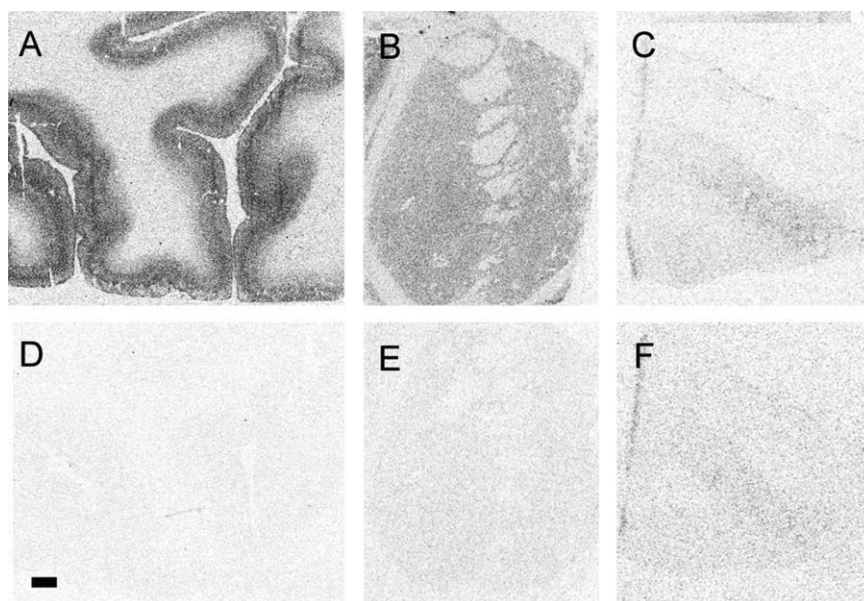
**Key Word** パーキンソン病, セロトニン, 5-HT<sub>2A</sub> 受容体, 幻視, オートラジオグラフィ

**Table 2** 検討した脳領域における  $5\text{-HT}_{2A}$  受容体レベル

	$[^3\text{H}]\text{-Ketanserin binding (mean } \pm \text{ SEM)}$			
	Controls (fmol/mg)	All PD (fmol/mg)	No VH (fmol/mg)	VH (fmol/mg)
Orbitofrontal cortex (BA <sub>11</sub> )	46.2 $\pm$ 12.0	45.8 $\pm$ 4.1	42.1 $\pm$ 3.3	58.6 $\pm$ 6.2
Inferolateral temporal cortex (BA <sub>21</sub> )	42.7 $\pm$ 5.4	50.4 $\pm$ 4.1	37.3 $\pm$ 4.3	54.3 $\pm$ 5.2 <sup>a</sup>
Motor cortex (BA <sub>4</sub> )	41.2 $\pm$ 2.6	54.4 $\pm$ 5.1 <sup>b</sup>	50.9 $\pm$ 9.4	57.8 $\pm$ 5.7
Striatum	33.8 $\pm$ 4.0	40.2 $\pm$ 3.4	35.3 $\pm$ 5.6	45.1 $\pm$ 3.4
Substantia nigra	14.2 $\pm$ 3.1	18.5 $\pm$ 3.3	17.0 $\pm$ 5.6	20.0 $\pm$ 4.4

<sup>a</sup> $p = 0.039$ , VH のある PD 患者群と VH のない PD 患者群との比較。

<sup>b</sup> $p = 0.0297$ , PD 患者群と対照群との比較。



**Figure 2** 検討した切片の  $[^3\text{H}]\text{-Ketanserin}$  結合レベルを示すオートラジオグラム。上段は結合全体、下段は非特異的結合である。図からわかるように、非特異的結合レベルは側頭皮質 (D) と線条体 (E) で比較的低かった。しかし、中脳黒質 (F) の非特異的結合レベルは 50% であった。結合全体のレベルは線条体 (B) よりも側頭皮質 (A) で高かった。最低の結合レベル (非特異的結合を減算後) は中脳黒質 (C) で認められた。これらの写真は MicroImager で 12 時間露光後に撮影した。スケールバー = 2 mm。

## Abstract

# 一次性ジストニアの診断における課題： 誤診から得たエビデンス

## The Diagnostic Challenge of Primary Dystonia: Evidence from Misdiagnosis

\*Stefania Lalli, MD, PhD and Alberto Albanese, MD

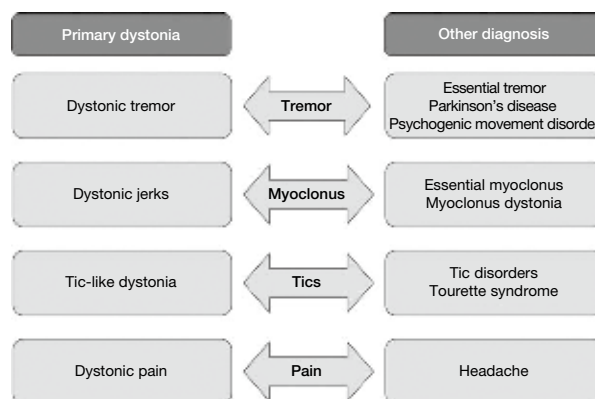
\*Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta," Milano, Italy

近年、ジストニアの理解は進んでいるものの、一次性ジストニアは依然として十分には認識されていない。一次性ジストニア患者は正しい診断を受けられず、症状が一時的あるいは永続的に誤分類されている場合がある。本研究では、当初誤診された一次性ジストニアの症例を再検討し、最初に正しく診断されなかった理由とその後正しい診断が確保された理由を解析した。一次性ジストニアの誤診では、すべてがこれらに限定されるわけではないが、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD)、本態性振戦、ミオクローヌス、チック、心因性運動障害

(psychogenic movement disorder; PMD) など、他の運動障害と判断される場合が多く、なかには頭痛や脊柱側弯症と誤診される場合もある。誤診の内訳として多いのはPDとPMDであるが、これらの例では、ドパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) スキャンや心理学的評価などの診断検査が臨床的な方向付けに有用である。すべての症例において、当初の判断に矛盾が生じ、ジストニア特有の臨床像が認識されることで正しい診断に到達していた。本論文ではこれらの診断のヒントを集め、診断の概要をまとめた。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 11, 2010, pp. 1619–1626

**Key Word** ジストニア, パーキンソン病, 本態性振戦, チック, 心因性運動障害, ミオクローヌス



**Figure 1** 一次性ジストニアとその他の病態との鑑別診断において解釈が必要な症状と徴候。既発表論文から引用した診断の矛盾点やジストニアの特徴は Table 1 に示した。



**Table 1** 別の病態が疑われた患者における一次性ジストニアの診断のヒント

Clinical orientation	Clues suggesting primary dystonia
Parkinson's disease	<p>Diagnostic inconsistencies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There is no progression to develop features other than tremor and dystonia<sup>10</sup></li> <li>• There is no clear fatiguing or decrement while performing repetitive movements<sup>10</sup></li> <li>• DAT scan is normal (SWEDD)<sup>10</sup></li> <li>• Features do not improve with dopaminergic treatment (consider acute challenge)</li> </ul> <p>Features suggesting the dystonic nature of movements or postures</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There is thumb extension tremor, and tremor does not have a pill-rolling aspect<sup>10</sup></li> <li>• Tremor is task- or position-specific<sup>10</sup></li> <li>• There is head tremor<sup>10</sup></li> <li>• Voice is dystonic<sup>10</sup></li> <li>• EMG mapping supports a diagnosis of dystonia<sup>19</sup></li> <li>• Variability of tremor with positional arm changes</li> </ul>
Essential tremor	<p>Diagnostic inconsistencies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Head tremor is isolated<sup>18</sup></li> <li>• Patients with voice tremors cannot change pitch during vocalization<sup>18</sup></li> <li>• Tremor does not improve with ET therapy (i.e., propranolol, primidone)</li> </ul> <p>Features suggesting the dystonic nature of movements or postures</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• With head rotation there is clear asymmetry of tremor<sup>20</sup></li> <li>• Tremor disappears with <i>geste</i> maneuver<sup>21</sup></li> <li>• There is neck pain or hypertrophy of neck muscles (particularly if asymmetric)<sup>20</sup></li> <li>• EMG mapping or tremor analysis support a diagnosis of dystonia<sup>22</sup></li> <li>• Mirroring produces torsional movements</li> <li>• Family history is positive and dystonia has not been ruled out in other family members</li> </ul>
Myoclonus	<p>Diagnostic inconsistencies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EMG analysis does not show characteristic features of myoclonus<sup>23</sup></li> </ul> <p>Features suggesting the dystonic nature of movements or postures</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abnormal postures are associated with myoclonus (perform mirroring and overflow maneuvers)<sup>17</sup></li> <li>• EMG mapping supports a diagnosis of dystonia<sup>19</sup></li> <li>• Family history is positive and dystonia has not been ruled out in other family members</li> </ul>
Tics	<p>Diagnostic inconsistencies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There are no behavioral comorbidities</li> <li>• There are no premonitory sensations</li> </ul> <p>Features suggesting the dystonic nature of movements or postures</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tics have a predictable and consistent pattern<sup>24</sup></li> <li>• There is family history of dystonia<sup>25</sup></li> <li>• EMG mapping supports a diagnosis of dystonia<sup>19</sup></li> </ul>
Psychogenic movement disorder	<p>Diagnostic inconsistencies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence of possible secondary gain<sup>26,27</sup></li> <li>• Dystonic movements are consistent over time<sup>26,27</sup></li> <li>• Dystonic postures are consistent and congruous over time<sup>28</sup></li> </ul> <p>Features suggesting the dystonic nature of movements or postures</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The development of dystonic movement and postures is gradual and progressive<sup>26,27</sup></li> <li>• There is a combination of phasic movements and tonic dystonic postures<sup>26,27</sup></li> <li>• EMG mapping supports a diagnosis of dystonia (consider investigating cortical excitability)<sup>19,29</sup></li> </ul>
Headache	<p>Diagnostic inconsistencies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Headache is relieved by <i>gestes</i> maneuvers</li> </ul> <p>Features suggesting the dystonic nature of movements or postures</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EMG mapping supports a diagnosis of dystonia<sup>19</sup></li> <li>• Focal pain over the splenius capitis or trapezius muscles is accentuated by palpation</li> <li>• There is hypertrophy of neck muscles (the splenius capitis may become palpable)</li> <li>• Response to botulinum toxin is excellent</li> </ul>
Idiopathic scoliosis	<p>Diagnostic inconsistencies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Family history is positive and dystonia has not been ruled out in other family members<sup>30,31</sup></li> </ul> <p>Features suggesting the dystonic nature of movements or postures</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EMG mapping supports a diagnosis of dystonia<sup>19</sup></li> </ul>

既発表論文で挙げられた徴候については出典\*を示した。

\*日本語版注釈：Table 1 の出典リストは下記をご参照下さい。

- Schneider SA, Edwards MJ, Mir P, et al. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *Mov Disord* 2007;22:2210–2215.
- Albanese A. The clinical expression of primary dystonia. *J Neurol* 2003;250:1145–1151.
- Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000;54 (Suppl 4):S2–S6.
- Pullman SL, Goodin DS, Marquinez AI, Tabbal S, Rubin M. Clinical utility of surface EMG: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:171–177.
- Rivest J, Marsden CD. Trunk and head tremor as isolated manifestations of dystonia. *Mov Disord* 1990;5:60–65.
- Deuschl G. Dystonic tremor. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159:900–905.
- Bain P, Brin M, Deuschl G, et al. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology* 2000;54 (Suppl 4):S7.
- Vercueil L. Myoclonus and movement disorders. *Neurophysiol Clin* 2006;36:327–331.
- Jankovic J. Phenomenology and classification of tics. *Neurol Clin* 1997;15:267–275.
- Jankovic J, Nutt JG. Blepharospasm and cranial-cervical dystonia (Meige's syndrome): familial occurrence. *Adv Neurol* 1988;49:117–123.
- Fahn S, Williams DT. Psychogenic dystonia. *Adv Neurol* 1988;50:431–455.
- Thomas M, Jankovic J. Psychogenic movement disorders: diagnosis and management. *CNS Drugs* 2004;18:437–452.
- Schrag A, Trimble M, Quinn N, Bhatia K. The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. *Brain* 2004;127:2360–2372.
- Quartarone A, Rizzo V, Terranova C, et al. Abnormal sensorimotor plasticity in organic but not in psychogenic dystonia. *Brain* 2009;132:2871–2877.
- Kim HJ, Blanco JS, Widmann RF. Update on the management of idiopathic scoliosis. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:55–64.
- Defazio G, Abbruzzese G, Girlanda P, et al. Primary cervical dystonia and scoliosis: a multicenter case-control study. *Neurology* 2003;60:1012–1015.

## Abstract

# ATP13A2, PLA2G6, FBXO7, Spatacsin 変異による 錐体路徴候を伴う早期発症型 L-ドパ反応性パーキンソニズム

Early-Onset L-dopa-Responsive Parkinsonism with Pyramidal Signs Due to *ATP13A2*, *PLA2G6*, *FBXO7* and *Spatacsin* Mutations

\*Coro Paisán-Ruiz, PhD, Rocio Guevara, BSc, Monica Federoff, MS, Hasmet Hanagasi, MD, Fardaz Sina, MD, Elahe Elahi, PhD, Susanne A. Schneider, MD, Petra Schwingenschuh, MD, Nin Bajaj, MD, Murat Emre, MD, Andrew B. Singleton, PhD, John Hardy, PhD, Kailash P. Bhatia, MD, Sebastian Brandner, PhD, Andrew J. Lees, MD, and Henry Houlden, MD

\*Department of Molecular Neuroscience and Reta Lila Weston Institute, UCL Institute of Neurology, London, Queen Square, London, United Kingdom

若年性および若年発症型レボドパ (L-ドパ) 反応性パーキンソニズムに関連する常染色体劣性遺伝子は 7 つ同定されている。PRKN, DJ-1, PINK1 遺伝子変異の表現型はむしろ純粋なパーキンソン病と関連し、治療反応性が持続し、認知症もなく、比較的良好な経過をとる。一方, Kufor-Rakeb 症候群では、核上性垂直性注視麻痺, ミオクローヌス性筋収縮, 錐体路徴候, 認知障害など、パーキンソン病とは明確に区別される徴候もみられる。PANK2 遺伝子変異による脳内鉄蓄積を伴う神経変性症 I 型 (Hallervorden-Spatz 症候群) は、Kufor-Rakeb 症候群と似た特徴を示す場合がある。他の 3 つの遺伝子, すなわち PLA2G6 (PARK14), FBXO7 (PARK15), Spatacsin (SPG11) の変異も、臨床的に似た表現型を呈する。これらの表現型では急速に進行するパーキンソニズムがみられ、当初は L-ドパ投与に反応するものの、その後、高次脳機能障害などの新たな症状が現れ、L-

ドパ反応性も消失する。本研究では、複雑なパーキンソニズムのみられる複数の家系でホモ接合性マッピングとシーケンス解析を行った。その結果、ATP13A2 (1 家系), PLA2G6 (1 家系), FBXO7 (2 家系), SPG11 (1 家系) の遺伝子異常が同定された。当初は共通の臨床的特徴がみられたため、このような遺伝的異質性は意外であった。慎重に精査したところ、FBXO7 変異症例は、パーキンソニズムを伴う PRKN 遺伝子変異の表現型により近いことが判明した。ATP13A2 および PLA2G6 変異症例の身体能力障害はより深刻で、嚥下困難やジストニア徴候 (一部は重度) を伴い、通常、錐体路系の脱力などの錐体路障害がみられた。以上のデータから、従来は淡蒼球 - 錐体路症候群として臨床分類されていた錐体路徴候を伴う L-ドパ反応性パーキンソニズム症例の多くが、これらの 4 つの遺伝子を原因とすることが示唆される。

Movement Disorders Vol. 25, No. 12, 2010, pp. 1791–1800

**Key Word** パーキンソニズム, 劣性, ATP13A2, PLA2G6, FBXO7, Spatacsin

**Table 1** パーキンソニズムに関連する既報告および新規の常染色体劣性遺伝子変異

	cDNA	Protein	References
ATP13A2: PARK9	c.546C>A	p.Phe182Leu	Ref. 17
	c.1103_1104insGA	p.Thr367ArgfsX29	This paper
	c.1306+5G>A	NA	Ref. 13
	c.1510G>C	p.Gly504Arg	Ref. 18
	c.1632_1653dup22	p.Leu552fsX237	Ref. 13
PLA2G6: PARK14	c.3057delC	p.Gly1019fsX3	Ref. 13
	c.109C>T	p.Arg37X	Unpublished data
	c.1078-3C>A	NA	Unpublished data
	c.1715C>T	p.Thr572Ile	Unpublished data
	c.1894C>T	p.Arg632Trp	Ref. 19
FBXO7: PARK15	c.2222G>A	p.Arg741Gln	Ref. 14
	c.2239C>T	p.Arg747Trp	Ref. 14
	c.65C>T	p.Thr22Met	Ref. 20
	c.907+1G>T	NA	Ref. 20
	c.1132C>G	p.Arg378Gly	Ref. 15
SPATACSIN: SPG11	c.1492C>T	p.Arg498X	Ref. 20
	c.704_705delAT	p.His235ArgfsX12	Ref. 16
	c.733_734delAT	p.Met245fsX2	This paper

これまでに劣性遺伝性パーキンソニズムまたは孤発性パーキンソン病患者で同定されたすべての *ATP13A2*, *PLA2G6*, *FBXO7*, *Spatacsin* 変異。病因として強いエビデンスがあることから、ホモ接合または複合ヘテロ接合変異のみを掲載した。

NA = 該当せず

\* 日本語版注釈: Table 1 の出典リストは下記をご参照下さい。

- Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in *ATP13A2*, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 2006;38:1184-1191
- Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, et al. Characterization of *PLA2G6* as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 2009;65:19-23.
- Shojaee S, Sina F, Banihosseini SS, et al. Genome-wide linkage analysis of a Parkinsonian-pyramidal syndrome pedigree by 500 K SNP arrays. *Am J Hum Genet* 2008;82:1375-1384.
- Anheim M, Lagier-Tourenne C, Stevanin G, et al. SPG11 spastic paraplegia. A new cause of juvenile parkinsonism. *J Neurol* 2009;256:104-108.
- Ning YP, Kanai K, Tomiyama H, et al. PARK9-linked parkinsonism in eastern Asia: mutation detection in *ATP13A2* and clinical phenotype. *Neurology* 2008;70:1491-1493.
- Di Fonzo A, Chien HF, Socal M, et al. *ATP13A2* missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. *Neurology* 2007;68:1557-1562.
- Sina F, Shojaee S, E. Elahi E, Paisan-Ruiz C. R632W mutation in *PLA2G6* segregates with dystonia-parkinsonism in a consanguineous Iranian family. *Eur J Neurol* 2009;16:101-104.
- Di Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, et al. *FBXO7* mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology* 2008;72:240-245.

**Table 2** 検討した家系 (家系 A ~ D) の臨床的特徴の要約

Table	Family A PLA2G6		Family B ATP13A2			Family C FBXO7		Family D FBXO7	Family E SPG11	Family DP Sina et al. <sup>27</sup> PLA2G6	Family 2 from Paisan-Ruiz et al. <sup>14</sup> PLA2G6
Family/case	1	2	1	2	1	2	3	1	1	Cases 1-3	1
Current age (yr)	35	41	41	44	22	44	22	Died 27	27	23, 25, 31	21
Age of onset (yr)/first symptom	26	29	16	18	17	24	22	17	14	21, 22, 25	18 Dragging foot
	Cognitive	Falls	Psychosis	Gait	Eye/limb dyspraxia	Bradykinesia	Bradykinesia			Dragging feet	
Cognitive decline	++	+++	++	+++	+	+	+	-	+	++	+
Psychiatric features	+	+	++	++	+	++	++	+	(+)	+	+
Extrapyramidal signs	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	+++	++
Pyramidal features	+	++	+	++	+	+	+	-	+++	++	++
L-dopa response	++	++	++PT	++PT	+++	++	++	++	++PT*	++	++
L-dopa-induced dyskinesias	++	++	++	++	+	++	++	++	NA	++	+
Dystonia	+++	+++	++	+	-	-	+	-	+	+++	++
Eye movement abnormalities	+	++	++	++	++	+	+	-	+	+	+
Imbalance/impairment/postural reflexes	++	++	+	+	+	+	+	+	+	++	+
Dysarthria/dysphonia	+++	+++	++	++	++	++	+++	+++	+	++	+
Swallowing problems	+++/PEG	+++/PEG	++	++	+	++	++	+	-	++	+
Other	Seizures pale blue sclera	Pale blue sclera	Bleph	OA	Bleph cataracts	Cataracts	Cervical dystonia	Nicotine responsive. Dopa induced dystonia and aggression	Nil	Nil	Foot dystonia with hemiparetic gait
MRI brain	Frontal white matter	General atrophy	General/Caudate atrophy	General/Caudate atrophy	Normal	General atrophy	General atrophy	Normal MRI. Beta-CIT SPECT, no uptake	General atrophy, thin corpus callosum	General atrophy	General atrophy

我々が以前に報告した *PLA2G6* 変異のある別の 2 家系の臨床的特徴も比較のために提示した。+++ = 重度, ++ = 中等度, + = 軽度, (+) = 治療関連, - = なし, PEG = 経皮内視鏡的胃瘻造設術, Bleph = 眼瞼痙攣 / クロウズ, OA = 視神経萎縮, PT = 忍容性不良, \* = ロピニロール投与

## Abstract

# パーキンソン病における併発癌

## Comorbid Cancer in Parkinson's Disease

\*,\*\*Raymond Y. Lo, MD, MS, Caroline M. Tanner, MD, PhD, Stephen K. Van Den Eeden, PhD, Kathleen B. Albers, MPH, Amethyst D. Leimpe-ter, MS, and Lorene M. Nelson, PhD

\*Department of Health Research and Policy, Stanford University, Stanford, California, USA

\*\*The Parkinson's Institute and Clinical Center, Sunnyvale, California, USA

本研究の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 診断前後の癌発生について評価することである。Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California において2期間(1994～1995年, 2000～2003年)に特定された新規診断PD患者692例と、年齢・性別が一致する対照被験者761例を対象とした。原発癌についてデータベースを検索し、診断日を特定するとともに、すべての被験者を同プログラムからの退会、死亡、または2008年12月31日まで追跡調査した。PD診断日、すなわち基準日以前のPD-癌相関の評価には、無条件ロジスティック回帰分析を使用した。基準日以降のPD-癌相関の評価には、Cox比例ハザード回帰分析を使用した。PD患者の20% (692例中140例) とPDでない対照被験者の25% (761

例中188例)が癌の診断を受けていた。基準日以前では、癌の有病率はPD患者で有意に低いとはいえなかった [PD患者群8.1% 対 対照群9.2%, オッズ比 (odds ratio; OR) = 0.83, 95% CI = 0.54～1.3]。基準日以降では、PD患者群と対照群で癌の発症リスクに差はなかった [相対リスク (relative risk; RR) = 0.94, 95% CI = 0.70～1.3]。癌を個別にみると、PD患者群ではメラノーマが多かったが (PD診断前:OR = 1.5, 95% CI = 0.40～5.2, PD診断後:RR = 1.6, 95% CI = 0.71～3.6)、ドパミン補充療法とは無関係であった。癌発生はPD患者で有意に低いとはいえなかった。PDとその後のメラノーマとの正の相関については、ドパミン補充療法、色素沈着、または喫煙との交絡によるものとは考えられず、今後検討する必要がある。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 12, 2010, pp. 1809–1817

**Key Word** パーキンソン病, 疫学, 併存疾患, 癌

**Table 3** 基準日以降におけるPDと様々な癌との関連に関する相対リスク (補正前および補正後)

	Cases (n = 692)	Controls (n = 761)	Crude RRs (95% CI)	Adjusted RRs* (95% CI)
Overall cancer	90 <sup>a</sup>	134 <sup>a</sup>	0.87 (0.67–1.1)	0.94 (0.70–1.3)
Smoking-related cancer	21	48	0.59 (0.35–0.98)**	0.70 (0.40–1.2)
Nonsmoking-related cancer	70	93	0.97 (0.71–1.3)	1.00 (0.71–1.4)
Lung cancer	4	17	0.31 (0.11–0.93)**	0.35 (0.10–1.2)
Bladder cancer	5	13	0.49 (0.18–1.4)	0.73 (0.24–2.2)
Breast cancer <sup>b</sup>	11	12	1.2 (0.51–2.7)	0.95 (0.38–2.4)
Prostate cancer <sup>c</sup>	15	31	0.62 (0.34–1.2)	0.80 (0.41–1.6)
Colorectal cancer	9	17	0.72 (0.32–1.6)	0.66 (0.27–1.6)
Melanoma	14	13	1.4 (0.66–3.0)	1.6 (0.71–3.6)

\*年齢, 性別, 喫煙 (箱・年), 飲酒 [1ヵ月あたりの飲酒回数 (number of drinks)], BMI で補正したモデルで推定した補正後ハザード比。メラノーマについては目の色でも補正した。

\*\* $p < 0.05$

<sup>a</sup> 癌の数の単位は「人」である。基準日以降に喫煙関連および非喫煙関連の癌がともにみられた被験者は、癌総数としては1回だけ数えた。

<sup>b</sup> 乳癌の解析は女性被験者のみを対象とした。

<sup>c</sup> 前立腺癌の解析は男性被験者のみを対象とした。

PD = パーキンソン病, RR = 相対リスク, CI = 信頼区間

**Table 4** PD診断前の癌発生に関する既発表研究

Study	Study population	PD case definition	Cancer event	Cancer-PD association	Comments
Jansson and Jankovic <sup>8</sup>	406 cases followed by one neurologist, no controls	Medical records	Medical records	5 cancer cases observed vs. 13.9 expected	Prior cancer less frequent than expected
Rajput et al. <sup>9</sup>	118 cases and 236 controls from the Rochester Epidemiology Project during 1967 to 1979	Medical records, incident cases of idiopathic PD	Medical records	19 in cases (16.1%) vs. 31 in controls (13.1%); OR = 1.3 (0.7–2.4)	Prior cancer more common in PD than controls
Elbaz et al. <sup>16</sup>	196 cases and 196 controls from the Rochester Epidemiology Project during 1976 to 1995	Medical records, incident cases of idiopathic PD	Medical records	Previous cancer in cases (19.4%) vs. controls (23.5%); OR = 0.79 (0.49–1.3); smoking-related cancer OR = 0.75 (0.26–2.2); melanoma OR = 1.5 (0.25–8.9)	Prior cancer less common in PD than controls, except melanoma
D'Amelio et al. <sup>17</sup>	222 cases and 222 controls from two clinics during 2001 to 2002	Medical records reviewed by two neurologists	Medical records	Previous cancer in 6.8% of cases vs. 12.6% of controls; OR = 0.5 (0.1–1.9)	Prior cancer less common in PD than controls
Olsen et al. <sup>20</sup>	8,090 cases and 32,320 controls from the National Hospital Register during 1977 to 1998	ICD codes in the Register	The Danish Cancer Registry, including nonmelanoma skin cancer	Previous cancer in 11.9% of cases vs. 11.6% of controls; OR = 1.04 (0.96–1.1); smoking-related cancer OR = 0.68 (0.58–0.81); melanoma OR = 1.4 (1.03–2.0)	No association of overall cancer with PD; melanoma prevalence increased in PD
Driver et al. <sup>21</sup>	487 cases and 487 controls from the Physician's Health Study	Self-report PD diagnosis, incident cases	Medical records plus pathology reports	Previous cancer in 13.1% of cases vs. 14.8% of controls; OR = 0.83 (0.57–1.2); smoking-related cancer OR = 0.74 (0.35–1.7); nonsmoking-related cancer OR = 0.88 (0.59–1.3)	Prior cancer less common in PD than controls

PD = パーキンソン病, OR = オッズ比, ICD = 国際疾病分類

\*日本語版注釈: Table 4 の出典リストは下記をご参照下さい。

8. Jansson B, Jankovic J. Low cancer rates among patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1985;17:505–509.
9. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. A case-control study of smoking habits, dementia, and other illnesses in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1987;37:226–232.
16. Elbaz A, Peterson BJ, Yang P, et al. Nonfatal cancer preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Epidemiology* 2002;13:157–164.
17. D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, et al. Tumor diagnosis

- preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2004;19:807–811.
20. Olsen JH, Friis S, Frederiksen K. Malignant melanoma and other types of cancer preceding Parkinson's disease. *Epidemiology* 2006;17:582–587.
21. Driver JA, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G. Prospective case-control study of nonfatal cancer preceding the diagnosis of Parkinson's disease. *Cancer Causes Control* 2007;18:705–711.

## Abstract

# 変性パーキンソニズムにおける中脳のセロトニントランスポーター：<sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT による研究

## Midbrain SERT in Degenerative Parkinsonisms: A <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT Study

\*\*\*Francesco Roselli, MD, PhD, Nicola M. Pisciotta, MD, Michele Pennelli, MSc(Psych), Maria S. Aniello, MD, Angelo Gigante, MD, Maria F. De Caro, PhD, Ermanno Ferrannini, MD, Bruno Tartaglione, MD, Artor Niccoli-Asabella, MD, Giovanni Defazio, MD, PhD, Paolo Livrea, MD, PhD, and Giuseppe Rubini, MD

\*Department of Neurological and Psychiatric Sciences, University of Bari, Bari, Italy

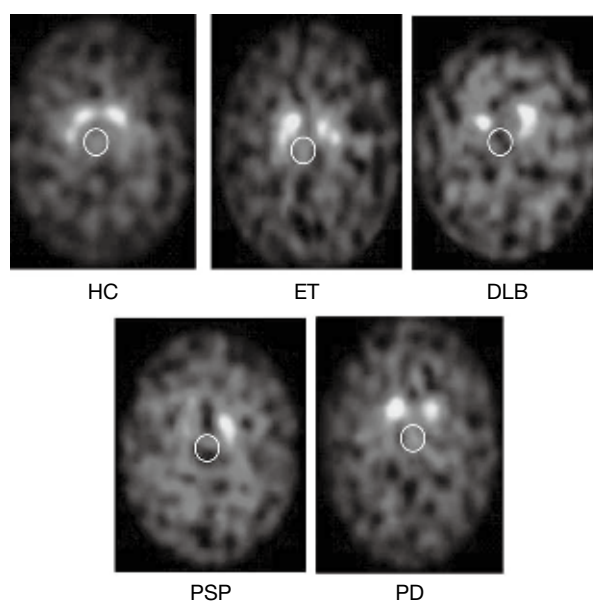
\*\*Neuroadaptation Group, Max Planck Institute of Psychiatry, München, Germany

SPECT は、放射性トレーサ <sup>123</sup>I-FP-CIT のドパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) への高い親和性を利用して、変性パーキンソニズムの鑑別診断に広く使われている。パーキンソン病 (Parkinson disease; PD), Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB), 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) の患者では、本態性振戦 (essential tremor; ET) 患者や健常対照被験者 (healthy control; HC) に比べて DAT レベルが低下している。しかし、神経変性の進展範囲は黒質線条体系を越えている可能性がある。本研究では、放射性トレーサ <sup>123</sup>I-FP-CIT がセロトニントランスポーター (serotonin transporter; SERT) にも親和性を示すことを利用し、PD, DLB, PSP, ET 患者の中脳 SERT レベルを HC と

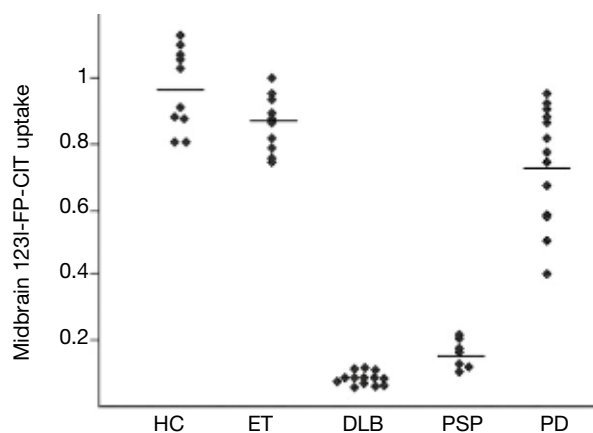
比較・検討した。中脳の <sup>123</sup>I-FP-CIT 取り込みの定量において MRI 画像を解剖学的位置基準とした場合、PD 患者では ET 患者および HC に比べて SERT レベルがやや低下しており、個体間のばらつきが顕著であった。一方、PSP 患者の SERT レベルは著明に低下しており、DLB 患者では検出不能であった。これらの所見から、パーキンソニズムでは神経変性過程がセロトニン作動性ニューロンにも及ぶことが示された。また、DLB 患者の線条体 DAT の減少は PD 患者と同程度であるにもかかわらず、セロトニン作動性ニューロンの障害は PD 患者よりもはるかに高度であることが明らかになった。SERT 依存性 <sup>123</sup>I-FP-CIT 取り込みを測定することで、変性パーキンソニズムにおける神経化学的障害をより包括的に評価でき、鑑別診断にも役立つと考えられる。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 12, 2010, pp. 1853–1859

**Key Word** Lewy 小体型認知症, セロトニントランスポーター, パーキンソニズム, SPECT, <sup>123</sup>I-FP-CIT



**Figure 2** 代表的な SPECT 像。本態性振戦 (ET), Lewy 小体型認知症 (DLB), 進行性核上性麻痺 (PSP), パーキンソン病 (PD) 患者と健常対照被験者 (HC) との比較。提示した横断像は中脳構造に一致する。中脳  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT 取り込みの定量に用いた関心領域 (region of interest; ROI) を示す。



**Figure 3** 中脳  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT 取り込み値の散布図。DLB および PSP 患者では特異的な取り込みがほとんど検出されず (背景と同程度), PD 患者では取り込みがやや低下している。

**Table 2** 線条体全体および単一大脳基底核における  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT 取り込みの半定量的解析 (平均値±標準偏差)

	HC	PD	DLB	PSP	ET
Striatum uptake <sup>a</sup>	4.72 ± 0.43	2.70 ± 0.50*	2.14 ± 0.44**	2.35 ± 0.49*	4.51 ± 0.24
Midbrain uptake <sup>b</sup>	0.99 ± 0.12	0.78 ± 0.18	0.08 ± 0.01*	0.16 ± 0.04*	0.87 ± 0.09

<sup>a</sup> 一元配置 ANOVA :  $F = 157.36$ ,  $p < 0.001$ . Tukey 事後検定 : \*HC および ET に対して有意差あり,  $p < 0.001$ . \*\*HC, ET, PD に対して有意差あり,  $p = 0.005$ .

<sup>b</sup> Kruskal-Wallis 一元配置 ANOVA :  $H = 48.54$ ,  $p < 0.001$ . Dunn 事後検定 : \*HC, PD, ET に対して有意差あり,  $p < 0.05$ .



## Abstract

# ドパミンアゴニストの副作用：French Pharmacovigilance Database での比較

## Adverse Drug Reactions to Dopamine Agonists: A Comparative Study in the French Pharmacovigilance Database

\*Santiago Perez-Lloret, MD, PhD, Emmanuelle Bondon-Guitton, PharmD, PhD, Olivier Rascol, MD, PhD, Jean-Louis Montastruc, MD, PhD, and the French Association of Regional Pharmacovigilance Centers

\*Service de Pharmacologie Clinique, EA 3696, INSERM CIC9023, UMR 825, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoepidémiologie et d'Information sur le médicament, Faculté de Médecine, Centre Hospitalier Universitaire et Université de Toulouse, Toulouse, France

ドパミンアゴニスト (dopamine agonist; DA) には各製剤間で薬力学的な差異があることから、副作用 (adverse drug reaction; ADR) プロファイルにも違いがあると考えられる。本研究では、French Pharmacovigilance Database における DA またはレボドパ (L-ドパ) の ADR 報告頻度を検討した。1984 年 1 月 1 日～2008 年 12 月 31 日に発生した報告を選択して検討した (DA: 2,189 件, L-ドパ: 1,315 件)。器官別大分類 (system organ class) ごとの ADR 報告件数を、ロピニロールを基準として比較した。日中の傾眠はロピニロールに比べると、すべての DA で報告頻度が低かった ( $p < 0.001$ )。衝動制御障害 (impulse

control disorder; ICD) はプラミペキソールで報告頻度が高かった ( $p < 0.001$ )。錯乱または失見当識 ( $p < 0.001$ )、悪心・嘔吐 ( $p < 0.05$ )、浮腫 ( $p < 0.001$ ) の報告頻度には各 DA 間で有意差が認められた。幻覚または動脈性低血圧の ADR 報告頻度については DA 間に差が認められなかった ( $p = 0.3$  および  $p = 0.1$ )。胸水はベルゴリドまたはプロモクリプチンで報告頻度が高かった ( $p < 0.001$ )。L-ドパでは傾眠または ICD の報告頻度は低かったが、錯乱の報告頻度は高かった。要約すると、今回のデータは、各 DA で報告された ADR の種類には有意差のあることを示している。

Movement Disorders Vol. 2, No. 12, 2010, pp. 1876–1880

### Key Word

ドパミンアゴニスト, 副作用, 医薬品安全性調査, ロピニロール, プラミペキソール, プロモクリプチン, ベルゴリド, アポモルヒネ

**Table 1** DA に関して報告された ADR (器官別大分類ごと) の頻度：  
フランス医薬品安全性調査システムの 1984～2008 年のデータ

	“Serious” ADRs, N = 1,163	Neuropsychiatric, N = 861	General, N = 423	Cutaneous, N = 357	Gastrointestinal, N = 382	Vascular, N = 350	Cardiac, N = 219	Respiratory/Mediastinic, N = 182	Metabolic, N = 122	Ocular, N = 65
Dopamine agonist	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ropinirole (N = 277)	112 (40)	73 (26)	43 (16)	20 (7)	33 (12)	18 (6)	13 (5)	4 (1)	3 (1)	6 (2)
Apomorphine (N = 60)	13 (22)*	8 (13)	11 (18)	12 (20)*	12 (20)	4 (7)	2 (3)	3 (5)	0 (0)	2 (3)
Piribedil (N = 616)	202 (33)	156 (25)	69 (11)	64 (10)	60 (10)	55 (9)	17 (3)	8 (1)	34 (6)	9 (1)
Pramipexole (N = 48)	16 (33)	27 (56)*	3 (6)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	2 (4)	4 (8)	6 (13)	3 (6)
Quinagolid (N = 24)	10 (42)	4 (17)	7 (29)	0 (0)	3 (13)	3 (13)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	2 (8)
Bromocriptine (N = 846)	200 (24)*	192 (23)	133 (16)	123 (15)*	89 (11)	98 (12)	35 (4)	74 (9)*	18 (2)	17 (2)
Cabergoline (N = 50)	21 (42)	4 (8)	3 (6)	4 (8)	5 (10)	9 (18)	1 (2)	3 (6)	0 (0)	6 (12)*
Lisuride (N = 94)	22 (23)*	26 (28)	17 (18)	8 (9)	17 (18)	10 (11)	4 (4)	5 (5)	6 (6)	1 (1)
Pergolide (N = 174)	83 (48)	26 (15)*	18 (10)	9 (5)	12 (7)	13 (7)	79 (45)*	26 (15)*	1 (1)	2 (1)
Levodopa (N = 1,315)	484 (36)	345 (26)	119 (9)	117 (9)	150 (11)	139 (11)	65 (5)	54 (4)	53 (4)	17 (1)
Global Comparison	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.0016$	$P < 0.001$	$P = 0.07$	$P < 0.05$	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.001$

\*  $p < 0.006$  (ロピニロールとの比較)

Table 2 DA に関して最も多く報告された個別 ADR (器官別大分類ごと) の頻度: フランス医薬品安全性調査システムの 1984 ~ 2008 年のデータ

	Neuropsychiatric										Cardiac	Respiratory
	Diurnal somnolence	Impulse control disorders	Confusion/Disorientation	Hallucination	Edemas	Nausea/Vomits	Hypotension	Valvulopathy	Pleural effusion			
Dopamine Agonist												
Ropinirole (N = 277)	63 (23)	10 (4)	14 (5)	27 (10)	15 (5)	20 (7)	9 (3)	1 (0)	1 (0)			
Apomorphine (N = 60)	0 (0)	4 (7)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (5)	1 (2)	1 (2)	0 (0)			
Piribedil (N = 616)	62 (10)	4 (1)	76 (12)	66 (11)	13 (2)	35 (6)	31 (5)	3 (0)	1 (0)			
Pramipexole (N = 48)	1 (2)	9 (19)	3 (6)	7 (15)	3 (6)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Quinagolide (N = 24)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Bromocriptine (N = 846)	29 (3)	4 (0)	62 (7)	90 (11)	71 (8)	54 (6)	33 (4)	2 (0)	20 (2)			
Cabergoline (N = 50)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (6)	1 (2)	3 (6)	1 (2)	0 (0)	1 (2)			
Lisuride (N = 94)	7 (7)	0 (0)	12 (13)	16 (17)	8 (9)	14 (15)	3 (3)	0 (0)	2 (2)			
Pergolide (N = 174)	12 (7)	2 (1)	7 (4)	15 (9)	9 (5)	4 (2)	3 (2)	40 (23)	4 (2)			
Levodopa (N = 1,315)	88 (7)	10 (1)	173 (13)	129 (10)	17 (1)	50 (4)	84 (6)	14 (1)	6 (1)			
Global Comparison	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P = 0.1$	$P < 0.001$	$P < 0.05$	$P = 0.3$	$P < 0.001$	$P < 0.006$			
	OR (CI)	OR (CI)	OR (CI)	OR (CI)	OR (CI)	OR (CI)	OR (CI)	OR (CI)	OR (CI)			
Ropinirole	1	1	1	1	1	1	1	1	1			
Apomorphine	-	1.90 (0.4-10.14)	0.32 (0.02-5.65)	0.16 (0.01-2.70)	0.30 (0.02-5.27)	0.68 (0.12-3.91)	0.54 (0.03-9.17)	4.68 (0.09-232.00)	-	-		
Piribedil	0.38 (0.20-0.65)*	0.20 (0.04-1.03)	2.64 (0.95-6.03)	1.11 (0.57-2.15)	0.38 (0.13-1.10)	0.77 (0.35-1.71)	1.40 (0.50-3.88)	1.35 (0.10-32.43)	0.45 (0.02-8.55)			
Pramipexole	0.07 (0.01-1.16)	6.2 (1.60-23.90)*	1.25 (0.21-7.59)	1.58 (0.45-5.54)	1.16 (0.19-6.97)	0.27 (0.02-4.66)	-	-	-			
Quinagolide	-	-	0.82 (0.04-15.00)	0.40 (0.02-7.00)	-	1.17 (0.14-9.82)	-	-	-			
Bromocriptine	0.12 (0.06-0.20)*	0.10 (0.02-0.50)*	1.49 (0.65-3.44)	1.10 (0.58-2.08)	1.60 (0.72-3.58)	0.88 (0.42-1.86)	1.10 (0.40-3.02)	0.65 (0.10-18.91)	6.68 (1.97-22.67)*			
Cabergoline	0.14 (0.02-1.06)	-	-	0.59 (0.10-3.32)	0.36 (0.02-6.35)	0.82 (0.14-4.75)	0.50 (0.03-9.21)	-	5.63 (0.29-109.56)			
Lisuride	0.27 (0.09-0.80)*	-	2.75 (0.88-8.56)	1.90 (0.74-4.85)	1.62 (0.46-5.66)	2.25 (0.81-6.24)	0.91 (0.14-5.66)	-	6.00 (0.65-55.69)			
Pergolide	0.25 (0.10-0.62)*	0.30 (0.04-2.56)	0.79 (0.22-2.90)	0.87 (0.34-2.20)	0.95 (0.29-3.12)	0.30 (0.07-1.38)	0.50 (0.08-3.11)	82.39 (5.00-1,350)*	6.49 (1.14-37.09)*			
Levodopa	0.24 (0.15-0.39)*	0.20 (0.06-0.69)*	2.85 (1.30-6.26)*	1.01 (0.55-1.86)	0.23 (0.09-0.62)*	0.51 (0.24-1.08)	1.80 (0.67-4.80)	2.97 (0.17-51.35)	1.27 (0.06-24.84)			

OR (CI) = オッズ比および 99.3%信頼区間

\* $p < 0.006$  (ロビニロールとの比較)

## Abstract

# ジスキネジア発現の予測因子としてのパーキンソン病発症年齢

## Age of Parkinson's Disease Onset as a Predictor for the Development of Dyskinesia

\*\*\*Stephen Ku, MS, and Graham A. Glass, MD

\*School of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California, USA

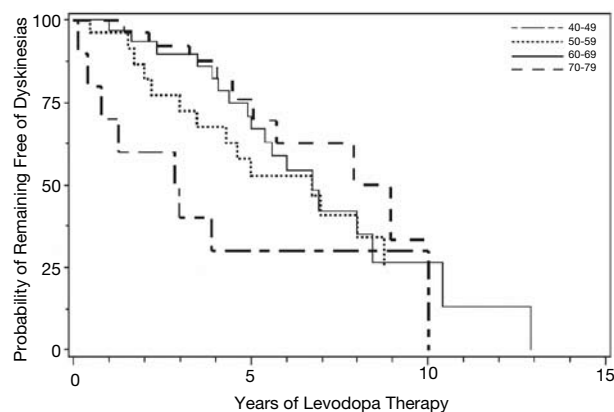
\*\*Parkinson's Disease Research, Education, and Clinical Center, San Francisco Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, California, USA

レボドパ（L-ドパ）投与関連ジスキネジアの発現リスクは、パーキンソン病発症年齢に反比例することが知られている。本研究の目的は、サンフランシスコ退役軍人局医療センターのParkinson's Disease Research, Education, and Clinical Centerで治療を受けた患者集団を対象として、様々なパーキンソン病発症年齢におけるジスキネジアのリスクを定量化することである。医療記録を精査し、パーキンソン病発症年齢、薬歴、ジスキネジアの発現に関するデータを得た。ジスキネジアのリスクはKaplan-Meier分析で検討した。各年齢群の比較と多変量解析にはCox比例ハザードモデルを用いた。本研究の対象であるパーキンソン病患者109例のうち、105例は1990年以降に発症していた。L-ドパ投与開始後5年のジスキネジアリスクは、発症年齢40～49歳の患者では70%であったが、発症年齢50～59歳では42%、発症年齢60～69歳では33%、発症年齢

70～79歳では24%にまで低下していた。発症年齢40～49歳群と他群との間で対比較を行ったところ、time-to-event（イベント発生までの時間）モデルで統計学的有意差が認められた。L-ドパ投与が5年を超えると、発症年齢とは無関係にジスキネジアリスクは一樣に高くなった。以上の結果から、臨床的な意思決定の際には、各患者の発症年齢に応じて異なるジスキネジアリスクを用いるのが適切であると考えられる。ただし、最も大きな差が生じるのは発症年齢40～49歳と50～79歳の間であり、5年を超えるL-ドパ治療が予想される場合は50歳以上の発症ではパーキンソン病の治療法判断に際してジスキネジアの発症リスクを考慮する意義は小さくなる可能性がある。パーキンソン病治療薬の臨床試験においても、ジスキネジア関連転帰の解析では患者のパーキンソン病発症年齢を考慮すべきである。

*Movement Disorders* Vol. 25, No. 9, 2010, pp. 1177–1182

**Key Word** パーキンソン病, ジスキネジア, 発症年齢



**Figure 1** Kaplan-Meier プロット



効能効果追加

ドパミン作動性パーキンソン病治療剤  
レストレスレッグス症候群治療剤

**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、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

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

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

資料請求先

DIセンター

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



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社