



Movement Disorders

INCLUDED IN THIS ISSUE

Full Articles

パーキンソン病における脳幹病理所見：

Braak 病期モデルの評価

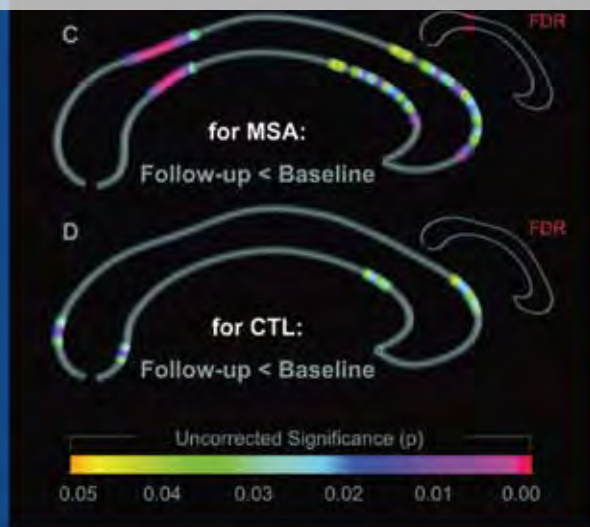
ヨーロッパにおける多系統萎縮症の臨床像・診断・治療：

European Multiple System Atrophy Registry の最終解析

Abstracts

進行性核上性麻痺における小脳機能障害：

経頭蓋磁気刺激検査



Movement Disorders



Official Journal of the Movement Disorder Society

EDITORS-IN-CHIEF

Jose A. Obeso, MD, PhD

University of Navarra
Pamplona, Spain

C. Warren Olanow, MD, FRCPC

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

Erwan Bézard
Bordeaux, France

Karl Kiebertz
Rochester, New York, USA

ASSISTANT EDITOR
Manuel Alegre
Pamplona, Spain

ASSOCIATE EDITORS

Kailash P. Bhatia
London, United Kingdom

Serge Przedborski
New York, New York, USA

CME EDITOR
Kelly Lyons
Kansas City, Kansas, USA

David J. Burn
Newcastle, United Kingdom

Kapil Sethi
Augusta, Georgia, USA

ASSISTANT EDITOR
Michelle Tagliati
New York, New York, USA

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Dag Aarsland
Stavanger, Norway

Angelo Antonini
Monza, Italy

Erwan Bézard
Bordeaux, France

Maren E. Bodden
Marburg, Germany

Vincenzo Bonifati
Rotterdam, The Netherlands

Paolo Calabresi
Perugia, Italy

Richard Camicioli
Edmonton, Alberta, Canada

Mark R. Cookson
Bethesda, Maryland, USA

Ted Dawson
Baltimore, Maryland, USA

Alfonso Fasano
Rome, Italy

Victor Fung
Westmead, Australia

Glenda Halliday
Sydney, Australia

Regina Katzenschlager
Vienna, Austria

Karl Kiebertz
Rochester, New York, USA

Christine Klein
Luebeck, Germany

Paul Krack
Grenoble, France

Andres Lozano
Toronto, Ontario, Canada

Pablo Martinez-Martin
Madrid, Spain

Hiroshi Matsuda
Saitama, Japan

Mike McDermott
Rochester, New York, USA

Giuseppe Meco
Rome, Italy

Janis Miyasaki
Toronto, Ontario, Canada

Tetsutaro Ozawa
Niigata, Japan

Walter Paulus
Göttingen, Germany

Stephen G. Reich
Baltimore, Maryland, USA

Webster Ross
Honolulu, Hawaii, USA

Terrance Sanger
Palo Alto, California, USA

W.M. Michael Schüpbach
Paris, France

Klaus Seppi
Innsbruck, Austria

Fabrizio Stocchi
Chieti, Italy

Louis Tan
Singapore, Singapore

Barbara C. Tilley
Charleston, South Carolina, USA

Mathias Toft
Oslo, Norway

Claudia Trenkwalder
Kassel, Germany

Bob van Hilten
Leiden, The Netherlands

Jens Volkmann
Kiel, Germany

Daniel Weintraub
Philadelphia, Pennsylvania, USA

 **WILEY-BLACKWELL**

Published by 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

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	北里大学東病院 神経再生医療学講座客員教授		
編集委員:	宇川 義一	福島県立医科大学医学部 神経内科学講座教授	高橋 良輔	京都大学医学研究科臨床神経学教授
	(五十音順)		野元 正弘	愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科教授
	梶 龍兒	徳島大学医学部神経内科教授	服部 信孝	順天堂大学医学部脳神経内科教授
	近藤 智善	公立大学法人和歌山県立医科大学 神経内科教授	山本 光利	香川県立中央病院神経内科主任部長

Full Articles

パーキンソン病における脳幹病理所見: Braak病期モデルの評価 ————— 2

ヨーロッパにおける多系統萎縮症の臨床像・診断・治療:
European Multiple System Atrophy Registryの最終解析 ————— 11

Abstracts

進行性核上性麻痺における小脳機能障害: 経頭蓋磁気刺激検査 ————— 20	パーキンソン病患者の臭気同定障害は 神経精神医学的合併症のリスク上昇と関連する ————— 32
不安性パーソナリティはパーキンソン病の 発症リスク上昇を予測する ————— 22	早期パーキンソン病におけるプラミベキソール徐放性製剤 1日1回投与の多施設共同無作為化二重盲検試験 ————— 34
衝動性および非衝動性のパーキンソン病患者における リスク選好性と学習特性 ————— 24	大脳基底核の血液酸化レベル依存性活性化は未治療 (de novo)パーキンソン病の特定症状と関連する ————— 36
本態性振戦および他の運動障害におけるアルコール摂取 — 26	無症候性の <i>LRKK2</i> 変異キャリアでは ドパミンターンオーバーが亢進している ————— 38
運動症状発現前のパーキンソン病に対する 潜在的スクリーニング手段としての心電図の検討 ————— 28	パーキンソン病患者の抑うつに対する左前頭前野への 反復経頭蓋磁気刺激の効果: 無作為化二重盲検プラセボ対照試験 ————— 40
特発性REM睡眠行動障害における心臓自律神経障害 — 30	

表紙: 上2段: 多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) 患者では、ベースライン時 (パネルA) と追跡調査時 (パネルB) において、健康対照群よりも脳梁の厚みが低下していた。下2段: MSA患者 (パネルC) と健康対照群 (パネルD) では、追跡調査時、ベースライン時に比べて脳梁の厚みが低下していた。
(Minnerop M et al. Movement Disorders, 2011, Vol. 25 No. 15, page 2613)

パーキンソン病における脳幹病理所見： Braak 病期モデルの評価

Brain Stem Pathology in Parkinson's Disease: An Evaluation of the Braak Staging Model

*Ann E. Kingsbury, PhD, Rina Bandopadhyay, PhD, Laura Silveira-Moriyama, MD, PhD, Hilary Ayling, MSc, Constantinos Kallis, PhD, William Sterlacci, MD, Hans Maer, MD, Werner Poewe, MD, and Andrew J. Lees, F. Med. Sci.

*Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies, UCL, Institute of Neurology, London, United Kingdom

病理学的に確認されたパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 症例 25 例の下部脳幹において α -シヌクレインの免疫組織化学的検討を行い、延髄における α -シヌクレインの異常蓄積 [Lewy 小体型 α -シヌクレイノパチー (Lewy-type α -synucleinopathy; LTS)] の特徴を明らかにした。ここでの目的は、各領域間の病変程度の差を検討し、以前に提案されている PD 病理所見の病期モデルを検証することである。検討の結果、LTS がみられたすべての症例において、迷走神経背側運動核 (dorsal motor nucleus of the vagus; dmX) をはじめとする延髄に LTS が認められた。LTS の分布には一定のパターンがあり、チロシンヒドロキシラーゼ (tyrosine hydroxylase; TH) の免疫活性領域に集中しており、おそらく背側舌咽神経 (第 IX 脳神経) / 迷走神経 (第 X 脳神経) 核複合体および中間網様体 (intermediate reticular zone) に一致すると考えられた。LTS は dmX において最も高密度であった。生前パーキンソニズムが

なく、剖検により中枢神経系に Lewy 小体が偶然認められた偶発性 Lewy 小体病 (incidental Lewy body disease; ILBD) 症例 14 例でも、PD 症例に似た LTS 分布パターンがみられた。このうち 5 例は Queen Square Brain Bank の組織コレクションから入手し、9 例は別の神経学的正常者群 60 例の中から特定されていた。また、LRRK2 の G2019S 変異症例 3 例でも、PD 症例に似た LTS 分布パターンが認められた。半定量的評価の結果、dmX 病変の程度と皮質病変の程度との間に相関は認められなかった。延髄の TH およびコリンアセチルトランスフェラーゼ (choline acetyltransferase; ChAT) ペプチド発現に関する半定量的アッセイでは、PD および ILBD 症例と対照群との間で TH 発現に差は認められなかった。以上の知見により、PD の病変は尾側-吻側方向に進展するという Braak 仮説が大筋で支持されたものの、皮質における病変の拡がりや延髄の病変程度は、互いに独立の関係にあることが示された。

Movement Disorders, Vol. 25, No. 15, 2010, pp. 2508–2515

Key Word パーキンソン病, Lewy 小体病変, 病理学的病期, 延髄, 迷走神経背側運動核

緒言

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の臨床徴候は、黒質から線条体に向かう中脳ドパミン投射の崩壊と、大脳基底核の運動系ループにおけるドパミン伝達の低下に起因する。PD の神経病理学的特徴としては、黒質緻密部の腹外側層と青斑における高度の細胞喪失と、これら

の領域の残存ニューロンにおける Lewy 小体 (Lewy body; LB) および Lewy 神経突起 (Lewy neurite; LN) の所見が挙げられる。ただし、細胞の喪失¹⁻³と LB 病変⁴⁻⁸は他の領域でも同定されている。LB 病変は末梢神経系の複数部位に存在し⁹、神経学的に正常な個体でも偶然認められる場合がある [偶発性 Lewy 小体病 (incidental Lewy body disease; ILBD) と呼ばれる]⁸。黒質外変化と

臨床所見との関連については依然として明らかにされていない。

Braak ら¹⁰は、PD 症例と ILBD 症例を含むコホートにおいて α -シヌクレイン陽性病変の分布を検討し、Lewy 小体型 α -シヌクレインノパチー (Lewy-type α -synucleinopathy; LTS) 病変の進展に関するモデルを提案した。Braak らの仮説によると、LTS 病変は尾側-吻側方向に進展すると予測される。すなわち、病変はまず迷走神経背側運動核 (dorsal motor nucleus of the vagus; dmX) およびこれより程度は軽いものの嗅覚系に出現し (Stage 1 および 2)、その後、中脳に進展し (Stage 3 および 4)、最終的には基底前脳および新皮質まで拡がると考えられている (Stage 5 および 6)。なお Stage 1 および 2 の所見は、PD の臨床徴候がない個体でも確認されている。

Braak モデルは、孤発性 PD の発病機序に関する仮説や診断にも影響を及ぼす。Braak モデルによれば、最初の病変出現部位は dmX と嗅覚系であることから、鼻粘膜および腸管から侵入した向神経性病原体がこれらの脳領域を侵すという説が支持される可能性がある¹¹。また、PD では、臨床的な発症に先立つ重要な前段階があると考えられており¹²、Braak モデルのように病変が段階的に進展するのであれば、より早期での診断も可能になると考えられる。

Braak モデルに基づくと、(i) 黒質と皮質の変性は常に下部脳幹の LTS を伴う、(ii) LTS が尾側脳幹にあるものの、吻側脳幹にはない症例が偶発的に認められる場合がある (Stage 1 および 2)、(iii) 既存病変の程度が病変の進展に伴って高くなる、という 3 点が予測される¹⁰。本研究では、これらの Braak モデルによる予測を検証するため、一連の PD 症例群、対照群、ILBD 症例群を対象として、下部脳幹の LTS を検討した。また、dmX の病変の程度を半定量的に評価し、皮質における病変の拡大状況との関連性を検討した¹³。さらに、PD 症例および ILBD 症例の延髄におけるチロシンヒドロキシラーゼ (tyrosine hydroxylase; TH) およびコリンアセチルトランスフェラーゼ (choline acetyltransferase; ChAT) 発現を検討した。

方法

症例

本研究のプロトコールは、National Hospital of Neurology and Neurosurgery および Institute of Neurology の Joint Research Ethics Committee による審査を受けた。

また、Queen Square Brain Bank for Neurological Disorders (QSBB) のプロトコールは London Multi-Centre Research Ethics Committee の審査を受けた。本研究で使用した組織試料は QSBB のコレクションから無作為に入手し、神経学的正常者 60 例の中脳および下部脳幹の試料は Innsbruck Medical University の Department of Pathology において院内剖検後に採取したものである。QSBB の一連の症例では、黒質変性と中脳の LTS 所見に基づき、標準的な手順で PD を診断した。また、神経疾患の病歴のない個体に LTS が認められた場合、ILBD と診断した。前脳領域の病理学的変化は、辺縁系または新皮質を対象に、Third Report of the DLB consortium の合意基準¹³に従って診断手順の一部として評価した。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) やその他のパーキンソン病関連疾患が併存する症例は除外した。対照群では、神経病理学的に脳を評価した結果、重要な病理所見は認めなかった。

脳幹病変の評価では、孤発性 PD 症例 25 例 [女性 10 例、男性 15 例、平均年齢 75.9 (SD 7.8) 歳、平均罹病期間 14.2 (SD 9.0) 年]、LTS のない神経学的正常者からなる対照群 6 例 [女性 5 例、男性 1 例、平均年齢 82.5 (SD 3.6) 歳]、ILBD 症例 14 例 [女性 7 例、男性 7 例、QSBB のコレクションから入手あるいは一連の神経学的正常者群から同定、平均年齢 81.1 (SD 9.3) 歳]、dardarin の G2019S 変異 (LRRK2, PARK 8) が同定された PD 症例 3 例 (すべて女性) の試料を用いた。

TH の発現は、PD 症例 5 例 [女性 3 例、男性 2 例、平均年齢 72 (59 ~ 78) 歳]、神経学的正常者からなる対照群 5 例 [女性 4 例、男性 1 例、平均年齢 82 (78 ~ 95) 歳]、ILBD 症例 5 例 [女性 2 例、男性 3 例、平均年齢 87.8 (83 ~ 94) 歳] で評価した。ChAT の発現は、PD 症例 9 例 [女性 7 例、男性 2 例、平均年齢 75 (59 ~ 89) 歳]、神経学的正常者からなる対照群 6 例 [女性 5 例、男性 2 例、平均年齢 86 (81 ~ 95) 歳]、上記の ILBD 症例 5 例で評価した。

免疫組織化学

延髄の試料は、可能な限り、下オリーブ核の吻側-尾側方向への延長線上の中間に当たる大縫線核の尾側端、ならびに下オリーブ核の尾側部の 2 レベルで採取した。神経学的正常者群では、上述の最初の組織ブロックとほぼ同レベルで、単一ブロックを入手できた。いずれの免疫組織化学的検討でも、8 μ m の固定・ワックス包埋切片

を使用した。

α -シヌクレイン (モノクローナル抗体, Zymed LB509), TH (ポリクローナル抗体, Calbiochem), ChAT (ポリクローナル抗体, Chemicon) の免疫染色は標準法で行い, 免疫反応性の可視化にはストレプトアビジン-ビオチン HRP 複合体およびジアミノベンジジン反応を用いた。

免疫組織化学の結果の評価

dmX における LTS の程度は, 既報の通り¹⁴, 臨床的カテゴリー, 皮質の評価結果, 各切片スライドの内容を伏せた状態で観察者 2 名 (AK, RB) が 1~3 の尺度を使って半定量的に評価した。また, Olszewski と Baxter¹⁶ が cnd (subnucleus dorsalis), cnv (subnucleus ventralis), lv (lateral nucleus, subnucleus ventralis) と定義した中心核の

亜領域¹⁵についても, 観察者 1 名 (AK) が上述の 1~3 の尺度で各切片スライドの LTS の程度を評価した。神経学的に正常な 60 例の延髄と中脳については, 観察者 2 名 (AK, LS-M) が LTS の有無を観察し, その結果 9 例が陽性であった。TH および ChAT 発現に関する半定量的アッセイは, Leica QWIN (Leica Microsystems UK) 画像解析プログラムを用い, Keverne らのプロトコール¹⁷に従って実施した。結果は密度値で表し, 免疫反応陽性面積 (μm^2) / 標準測定フレーム面積 (μm^2) で算出した。

2 名の観察者間における評価の一致度は, 順序尺度の反復測定について補正した Cohen の κ 統計量で検定した。皮質および dmX における LTS 病変程度スコアの相関, 各亜領域間の差, TH および ChAT 発現の群間差は, 反復測定およびクラスタリングについて補正したロジス

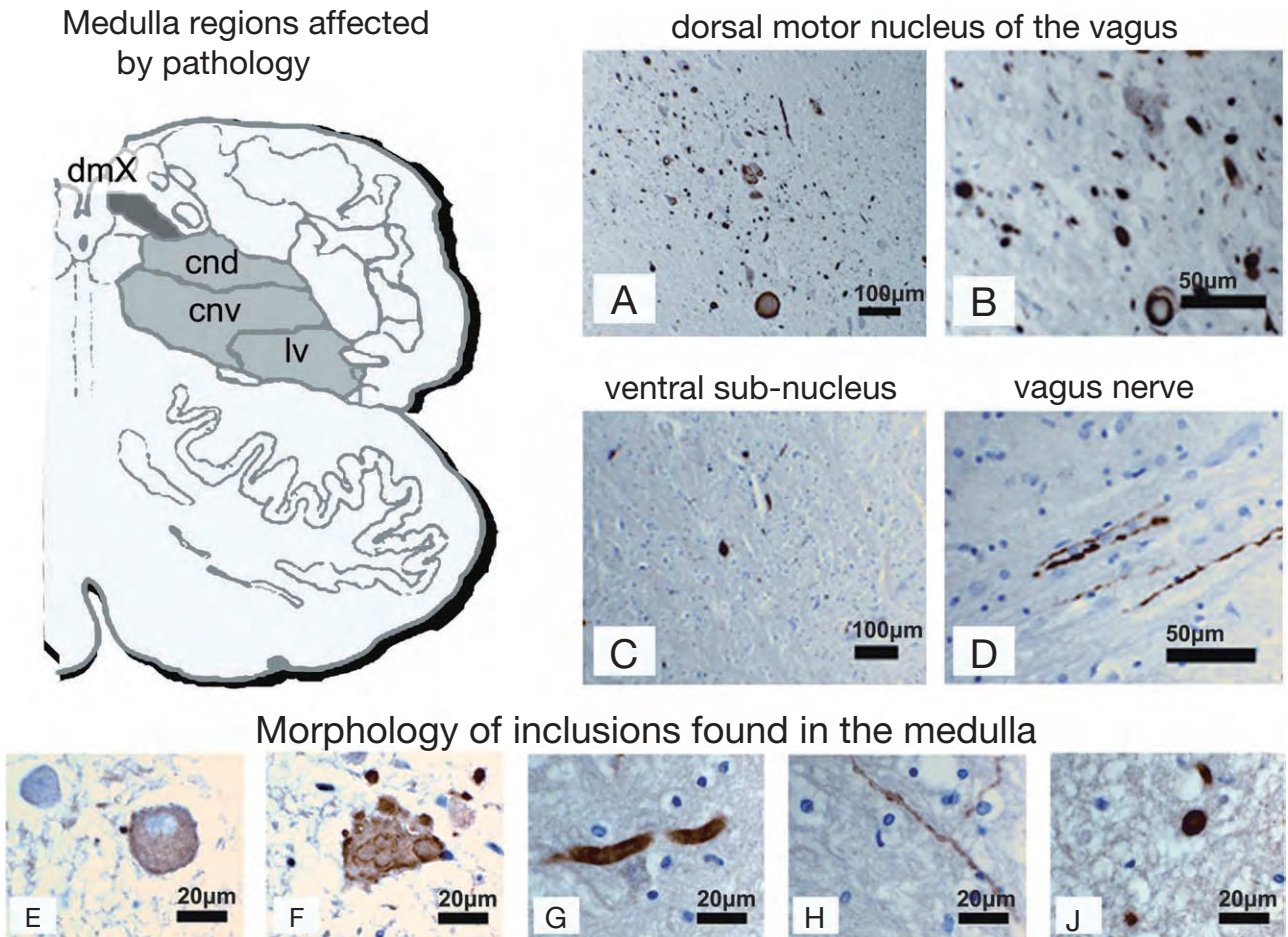


Figure 1 背側延髄の α -シヌクレイン陽性病変。病変は dmX (A および B), 中心核全域 (C), 神経核から発する迷走神経 (D) に存在し, 背側副核と疑核を侵している。8 μm 切片。

ティック回帰で検定した (Stata 10 統計パッケージ)。

(方法および各症例の臨床・剖検所見の詳細についてはオンライン版の Supporting Information 参照。)

結 果

LTS 病変の分布

試料切片に dmX が含まれるか否かにかかわらず、すべての PD 症例の延髄に LTS が認められた。既報の通り、LTS は、第 4 脳室の上衣細胞層から背側延髄の腹外側表面に向かって伸びる帯状領域に沿って分布していた^{18,19} (Figure 1)。ニューロン内外の α -シヌクレイン病変は、dmX の内部および周囲部 (Figure 1A, B)、延髄の中心核 (Figure 1C)、神経核から発する迷走神経 (Figure 1D) と舌下神経 (ただし舌下神経核の病変はまれであった)、下オリーブ核の背側副核などの個々の神経核に認められた。2 例 (PD 症例 1 例と ILBD 症例 1 例) では、オリーブ核自体のみに病的なニューロン内封入体³がみられたが、弓状核に認められた例もあった。1 例では α -シヌクレイン陽性星状細胞³が認められた。

観察された病的封入体の特徴は既報¹⁰と一致しており、病変の主要構成要素として LN [非常に大きな構造物 (Figure 1G) と糸状構造物 (Figure 1H) の両者]¹⁹がみられた。dmX では、ニューロン内に α -シヌクレインの顆粒状沈着 (病変として評価せず) (Figure 1E) がみられ、LB および LB 様封入体 (Figure 1F) が観察された。細胞外 LB 様構造物 (Figure 1J) は dmX および網様体に認められた。

ILBD 症例 14 例中 13 例および PARK 8 変異症例 3 例でも、同様の LTS の分布・形状が認められた。QSBB から入手した正常所見確認済みの対照群 6 例に、LTS は認められなかった。ILBD 症例のうち 1 例では下部脳幹に LTS は認められなかったものの黒質に軽度病変が存在し、一方、3 例では延髄に LTS が認められたものの黒質に病変はなかった。

病理学的スコアの評価

PD 症例では、2 名の観察者間において dmX の LTS 病変スコアの一致度は高く、順序尺度の反復測定について補正した Cohen の κ 係数は 0.87 であった (SE 0.09, $p < 0.001$)。検討した PD 症例の 59% は辺縁系型、41% は新皮質型と診断された。dmX の病変は一般に中等度または高度であった。軽度病変の症例はわずかであったため (辺

縁系型症例の 8.7%、新皮質型症例の 6.3%)、軽度と中等度のカテゴリーを統合して統計解析を行った。dmX 病変の程度と皮質病変の拡大状況 (辺縁系もしくは新皮質) との間に関連性はなく、罹病期間の影響もみられなかった。中等度および高度の dmX 病変を比較したオッズ比 (odds ratio; OR) は 1.91 (95% 信頼区間 0.15 ~ 23.6, $p = 0.612$) であり、罹病期間で補正した場合の OR は 1.93 (95% 信頼区間 0.16 ~ 23.3, $p = 0.604$) であった。LTS の程度と垂領域との間には有意な関連が認められた ($p < 0.001$)。最も顕著な病変がみられたのは dmX であり、病理スコアが「高度」に分類されたのは cnd では 10%、cnv では 21%、lv では 24% であったのに対して dmX では 49% に達し、他の垂領域との有意差が認められた (dmX/cnd : OR 0.049, $p < 0.001$, dmX/cnv : OR 0.12, $p = 0.002$, dmX/lv : OR 0.188, $p = 0.009$)。2 つの腹側領域において病変は同程度であったが (cnv/lv : OR 0.66, $p = 0.519$, 95% 信頼区間 0.195 ~ 2.27), cnd の病変は lv よりも有意に軽度であった (cnd/lv : OR 0.22, $p = 0.047$, 95% 信頼区間 0.049 ~ 0.98)。

TH 免疫反応性の発現

α -シヌクレイン病変を検討した一連の症例のうち、PD 症例 10 例では、既報と同様に^{3,20}、第 4 脳室の内膜境界と下オリーブ核の背外側端との間で背側延髄を横断する幅の狭い曲線領域に TH 免疫反応性が認められた (Figure 2A, B)。近接する複数の切片スライドを比較したところ、この TH 免疫反応性領域外に LTS 病変がみられることはまれであった (Figure 2A ~ D)。半定量的解析用の染色切片では、各臨床群間に肉眼的な差異は認められず、TH 免疫反応性の平均密度は、対照群で 0.043、PD 群で 0.041、ILBD 群で 0.051 であった。これらの値に有意差は認められなかった (対照/PD: OR 0.94, $p = 0.702$, 95% 信頼区間 0.685 ~ 1.29, 対照/ILBD: OR 1.19, $p = 0.44$, 95% 信頼区間 0.770 ~ 1.878) (要約は Table 1 参照)。

ChAT 免疫反応性の発現

ChAT 免疫反応性は、dmX および舌下神経核 (Figure 2E, F) のニューロンと、延髄の他の神経核のニューロンで観察された。ChAT 免疫反応性は、dmX よりも舌下神経核において高度であり、3 つの診断カテゴリーで得た値を併合すると、dmX の平均値は 0.035 (SD 0.031)、舌下神経核は 0.071 (SD 0.042) であった。どちらの神経核においても、ILBD 症例群の平均値は対照群または PD 症

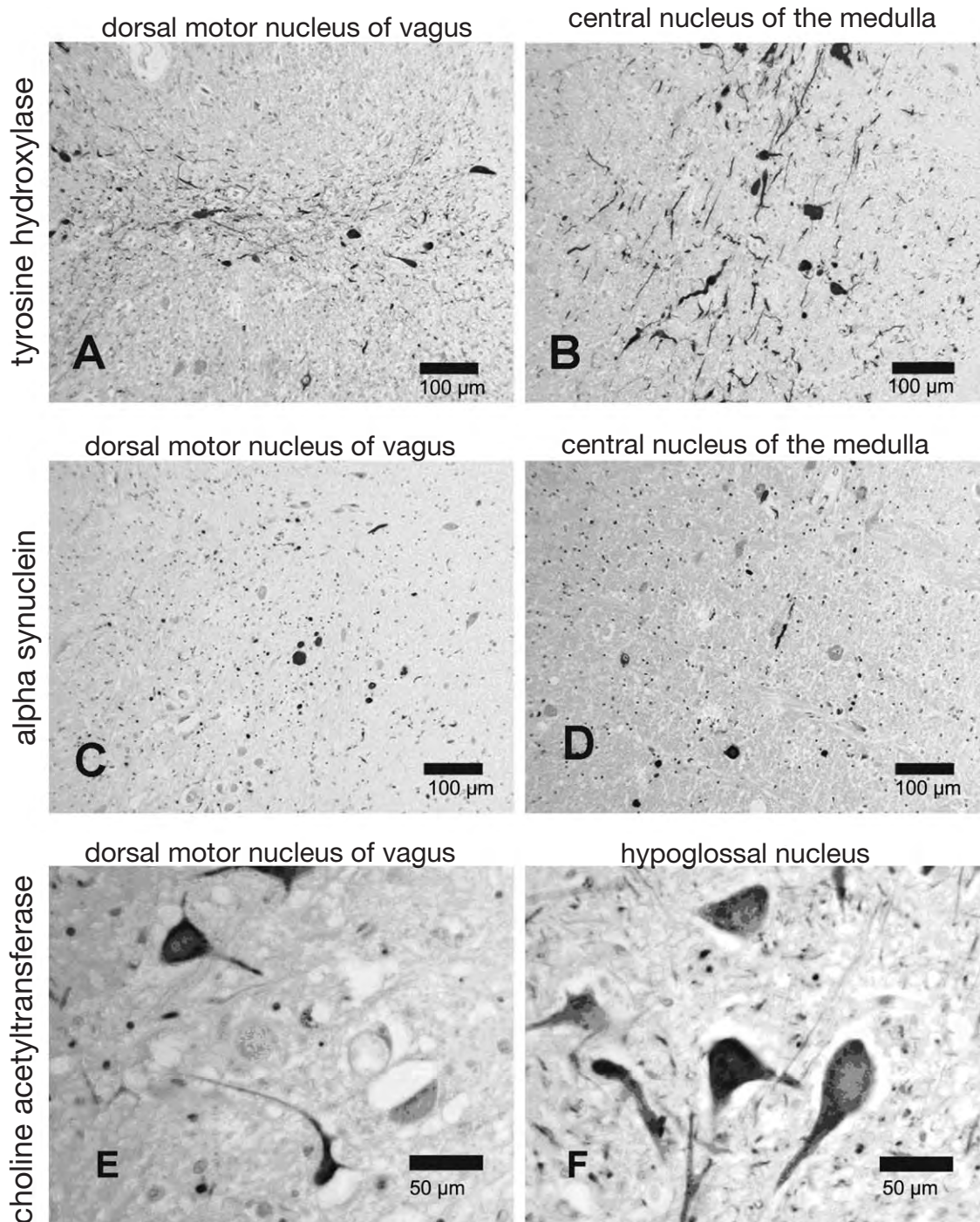


Figure 2 TH 免疫反応性領域と病変は複数の近接切片で一致していた。ChAT 免疫反応性は、dmX と舌下神経核に加え、疑核、のニューロン、神経核から発する迷走神経および舌下神経に認められた。8 μm 切片。

例群の値よりも小さかった。対照群と ILBD 群とを比較した場合のオッズ比は、いずれの神経核においてもほぼ統計学的に有意であった (Table 1)。

■ ■ ■ 考 察

本研究の結果から、PD では延髄の LTS が広範囲に及ぶことが裏付けられた。LTS は dmX に局限せず、TH 免

Table 1 神経伝達ペプチドの発現

Peptide	Diagnostic group	Region	Mean	SD	Min	Max	OR	P value
TH	Control	IRZ	0.043	0.03	0.002	0.184	–	0.702
	PD		0.041	0.024	0.007	0.100	0.94	
	ILBD		0.052	0.33	0.004	0.229	1.195	
ChAT	Control	dmX	0.035	0.026	0.002	0.143	–	0.637
	PD		0.041	0.035	0.002	0.163	0.825	
	ILBD		0.023	0.02	0.001	0.071	0.43	
	Control	hyp n.	0.069	0.035	0.017	0.183	–	0.716
	PD		0.082	0.042	0.015	0.212	0.87	
	ILBD		0.042	0.042	0.001	0.2	0.48	

延髄の各亜領域における染色強度の平均値、標準偏差、最小値、最大値。OR = 対照群と比較した場合の PD 群および ILBD 群のオッズ比、対照群 (Control) = 正常脳、ILBD = 偶発性 Lewy 小体病、PD = 孤発性パーキンソン病、dmX = 迷走神経背側運動核、hyp n. = 舌下神経核、IRZ = Huang と Paxinos の中間網様帯

疫反応性領域 (Huang と Paxinos²⁰ の中間網様帯に一致する) において、Olszewski と Baxter の定義による *cnv*, *cnd* および *lv* 領域にも観察された。本研究ではすべての症例で LB と LN の両者がみられたが、既報の指摘と同様に¹⁰, LTS の主要構成要素は LN であった。この LTS のパターンは、検討したすべての試料、すなわち PD 症例、ILBD 症例、*PARK8* 変異症例で一貫しており、*PARK8* の G2019S 変異例が典型的 PD 患者と似た病変がみられることが明らかになった。

延髄の各亜領域で LTS の程度に有意差があり、dmX の病変が最も高度であった。LTS が舌下神経核および下オリブ核にみられるのはまれであった。この観察結果は Gai ら²¹ による既報の所見と一致する。Gai らは、ユビキチン陽性病変が dmX、縫線核、舌下神経前位核、腹側外側延髄に認められたのに対し、舌下神経核に病変がみられたのは 10 例中わずか 1 例であったことを報告している²¹。

本研究で無作為に選択した PD 症例コホートでは全例において dmX をはじめとする延髄に LTS がみられたことから、運動系が障害された時点で既に下部脳幹に病変が確立されているという Braak ら¹⁰ の見解が強く支持された。この所見は、神経学的に正常であったものの剖検で LTS が同定されたほぼ全例 (1 例を除く) にも当てはまり、*PARK8* 症例でも認められた。脳幹病変が優位であった ILBD 症例 1 例では、皮質に病変がないにもかかわらず、延髄に LB と LN が認められ、一方、同じ ILBD 症例群の 3 例では、延髄に LTS があったものの、黒質には病変がなかった。このような観察パターンは、Braak らが提案した病期の段階的な進展を大筋で支持するものである。

他の研究では、Braak モデルとの整合性について様々

な報告がなされている。症例群を後向きに検討した研究では、Braak が提案した進展パターンに合致しない症例が 6.3 ~ 47% を占めたことが報告されている²²。PD 症例および PD における認知症の症例 60 例を対象としたある研究では、全例の dmX に病変が認められたが、うち 18% では青斑、黒質、前脳基底部に著明な病変があったものの dmX の病変は軽度であった^{22,23}。同様に、Kalaitzakis ら²⁴ は、臨床的および病理学的に評価された PD 症例 71 例を検討した結果、症例の 92% に dmX 病変があったものの、47% では dmX 病変の程度について、提案されている尾側-吻側方向への進展には合致しなかったことを報告している。すなわち、症例の 24% では、黒質に高度の病変が認められたが、dmX 病変は軽度に過ぎなかった。これに対し、Parkkinen ら⁸ は、 α -シヌクレイン病変のある通常剖検コホート症例の 83% で、Braak が提案した病期進展との良好な一致を認めている。これ以外の症例における LTS 分布は様々で、このうちの 64% では、縫線核、青斑、黒質、前脳基底部、皮質に病変があったものの、dmX にはまったく病変がなかった。最も高頻度に侵されていた神経核は dmX であり (症例の 81%)、一方、黒質に陽性所見がある症例はこれより少なかったことから (症例の 75%)、本症例群における尾側-吻側方向への病変の進展が支持されている²⁵。

本研究では、dmX および皮質において LTS の程度に相関はみられなかったが、この点は Kalaitzakis らの知見と同様である。本研究のデータセットは小規模であり、LTS の評価が dmX における細胞喪失による交絡を受けた可能性もあるが²⁶、今回のデータから、病変が経時的に直線的に進展することは支持されなかった。この所見は、脳病変はいったん生じるとあらゆる感受性領域に非常に

速やかに拡がるものの、侵された核内における病変の進展速度は他の因子により規定されることを示唆している可能性がある。また、延髄の他の部分に比べ、dmXで病変がより高度であることから、延髄内ではdmXが最初に侵されるか、あるいはdmXの感受性が他の亜領域よりも高い可能性がある。

3つの異なるPD症例コホートに関するある縦断的研究では、典型的な臨床所見を伴う若年発症型症例はBraak病期に一致する病変パターンを示し、発症初期の数年間には脳幹病変が優位であるものの、その後（最長18年間の罹病期間後）新皮質に高度の病変が生じることが報告されている²⁷。認知症を伴うPD（Parkinson's disease with dementia; PDD）およびLewy小体型認知症（dementia with Lewy bodies; DLB）の臨床プロファイルを呈する症例は、Braakの病期に合致しておらず、辺縁系および新皮質優位の病変（PDD症例）もしくは新皮質優位の病変（DLB症例）が認められた。これと同様のパターンは地域住民に基づくコホートでも観察されている²⁸。この地域住民コホートにはある割合で α -シヌクレイン病変をもつ症例が含まれており、このうち51%はBraak病期に一致したが、29%は扁桃優位の病変であり、新皮質へのLTSの進展は限られていた。また、Braakが提案した病期の枠組みおよびThird International Workshop on DLB基準のいずれにも合致しない症例が、これより低い割合で存在し、新皮質病変を主体とする症例群が含まれていた。こうした知見から、臨床病型によりLTSの特徴およびパターンが予測しうることが示唆される。また、QSBB症例で延髄病変がよくみられたのは、QSBB組織採取において、罹病期間が長い若年発症型PD症例に傾く選択バイアスがあった可能性を示している。

最近になって、これらの諸問題の一部を解決するため、高齢者コホートを対象としたLTSの分析に基づき、ある病期分類システムが提案されている。嗅球で発生した病変は脳幹優位型または辺縁系優位型に分岐するものの、辺縁系と脳幹領域の両者が侵されて最終的に病変が皮質にも及ぶと、もはや区別不可能になる可能性がある。この新しいシステムでは、この可能性を考慮し、すべてのLTS疾患、PD、DLB、ILBD、LBを伴うアルツハイマー病の分類を統合している²⁹。この著者らは、この病期分類システムにおいて、LTSの局所解剖学的な進展は、線条体のTH濃度、黒質の細胞喪失、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)の悪化と関連することを報告し、その臨床的意義を主張している。

今回の研究では、LTSがTH免疫反応性領域外に認められるのはまれであった^{3,5}。この所見は、延髄のすべてのレベルにおいて α -シヌクレイン病変とカテコールアミン作動性ニューロンとがオーバーラップしていることを示す既報の知見³と一致した。このことから、PDにおける尾側延髄病変が中間網様帯のニューロンとも関連するという見解^{10,20}が支持されるが、これらのニューロンは様々な自律神経機能に関与すると考えられ、疾患経過の早期に障害される可能性がある^{7,28}。THペプチドの発現にPDが全般的な影響を及ぼさなかったことも、既報の知見と矛盾しない^{3,5}。TH陽性ニューロンの中程度の減少は、背側迷走神経核複合体の1つの亜領域に局限するようであるが³⁰、複数のカテコールアミン作動性細胞群間の区別はこれまで試みられておらず、現時点では、このような小さな違いを検出するのは難しかったと考えられる。

Dicksonら³¹は、PD症例のdmXではニューロンの数が統計学的に有意に減少していることを実証した³¹。今回の研究において、dmXのChAT発現には対照群およびPD症例群間で有意差がなく、ニューロン数の減少はコリン作動性細胞集団に大きな影響を与えない可能性が示唆された。ILBD症例においてChAT発現がほぼ有意に低下していたことは興味深い。この所見は被験者の年齢や剖検までの期間とは無関係に認められ、ILBD症例群でのChAT発現の低下は単に研究に利用できた症例数が少なかったことを反映している可能性がある。しかし一方で、ILBD症例群ではdmXと舌下神経核の両方が侵されていたことから、同症例群ではChAT発現が全般的にダウンレギュレーションされていた可能性もある。今後の研究が興味深く待たれるところである。

これらの諸課題から、神経学的に正常な被験者を研究対象とし、偶発的な α -シヌクレイン病変を特定することの重要性が強調される⁸。神経学的に正常な高齢者(>75歳)の16~30%がILBDを有し、これがLewy小体病として最も一般的な病態であることは広く認識されている²⁹。PDにおける病変の経時的進行は証明されていないものの、疾患の最も初期では病変が最も局限していると考えられ、初期に侵される部位を研究することで、PDの病因の理解が深まると考えられる。また、もしILBDが良性的な病態ではなく、他のLewy小体病の初期段階であるとすれば、ILBD症例を研究することで、疾患の早期検出を改善し、疾患進行に寄与する過程の理解を深めることができると考えられる。

謝 辞

本研究で使用した組織試料の専門的評価に関し、Queen Square Brain Bankの神経病理医 Prof. Tamas Revesz および Dr Janice Holton に感謝する。Prof. Tamas Revesz, Dr Margaret Piggott (Clinical Trials Unit, Newcastle University) および Mrs Mary Johnson (Wolfson Centre for Aging, Newcastle) の有用な助言に感謝する。

著者の役割

Ann E. Kingsbury は、研究プロジェクトの構想・組織化・実施、統計解析の実施・検討・批判、論文初稿の執筆、原稿の査読・批判に関与した。Rina Bandopadhyay は、研究プロジェクトの組織化・実施、統計解析の実施・検討・批判、原稿の査読・批判に関与した。Laura Silveira-Moriyama は、研究プロジェクトの実施、原稿の査読・批判に関与した。Hilary Ayling は、研究プロジェクトの実施、原稿の査読・批判、組織試料の調製に関与した。Constantinos Kallis は、統計解析のデザイン・実施・検討・批判に関与した。William Sterlacci は、原稿の査読・批判、ヒト脳試料の入手、組織試料の調製に関与した。Hans Maeir は、原稿の査読・批判ならびにヒト脳試料の入手に関与した。Werner Poewe は、研究プロジェクトの組織化、原稿の査読・批判、ヒト脳試料の入手に関与した。Andrew J. Lees は、研究プロジェクトの構想、原稿の査読・批判に関与した。

資金に関する開示

Ann E. Kingsbury : 雇用 - Reta Lila Weston Institute, UCL. Rina Bandopadhyay : 雇用 - Reta Lila Weston Institute, UCL. Laura Silveira-Moriyama : 謝礼金受領 - Britannia Pharmaceuticals, 雇用 - Reta Lila Weston Institute, UCL. Hilary Ayling : 雇用 - Reta Lila Weston Institute, UCL. Constantinos Kallis : 雇用 - London School of Hygiene and Tropical Medicine. William Sterlacci : 雇用 - Institute of Pathology, Medical University Innsbruck. Hans Maeir : 雇用 - Institute of Pathology, Medical University Innsbruck. Werner Poewe : 雇用 - Institute of Pathology, Medical University Innsbruck. Andrew J. Lees : 顧問 - Genus, 諮問委員会委員 - Novartis, Teva, Meda, Boeringer Ingelheim, GSK, Ipsen, Lundbeck, Allergan, Orion, 謝礼金受領 - Novartis, Teva, Meda, Boeringer Ingelheim, GSK, Ipsen, Lundbeck, Allergan, Orion, 研究助成 - PSP Association, Weston Trust, Reta Lila Howard Foundation, 雇用 - UCL/UCLH.

REFERENCES

- MacDonald V, Halliday GM. Selective loss of pyramidal neurons in the pre-supplementary motor cortex in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:1166-1173.
- Jellinger KA, Mizuno Y. Parkinson's disease. In: Dickson D. W., editors. *Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders*, Basel: ISN Neuropath Press; 2003. pp 159-187.
- Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Bradley BF, Sandroni P, Parisi J. Involvement of medullary regions controlling sympathetic output in Lewy body disease. *Brain* 2005;128:338-344.
- Jellinger K. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:540-543.
- Halliday GE, Li YW, Blessing WW, et al. Neuropathology of immunohistochemically-identified brainstem neurons in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990;27:373-385.
- Gai WP, Halliday GM, Blumbergs PC, Geffen LB, Blessing WW. Substance P-containing neurons in the mesopontine tegmentum are severely affected in Parkinson's disease. *Brain* 1991;114:2253-2267.
- Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000;247 (Suppl 2):3-10.
- Parkkinen L, Pirttila T, Alafuzoff I. Applicability of the current staging/categorization of α -synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol* 2008;115:399-407.
- Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated α -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; DOI: 10.1007/s00401-010-0664-3.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- Braak H, Rub U, Gai WP, del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 2003;110:517-536.
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-752.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.
- Silveira-Moriyama L, Holton JL, Kingsbury A, et al. Regional differences in the severity of Lewy body pathology across the olfactory cortex. *Neurosci Lett* 2009;453:77-80.
- Nieuwenhuys R, Voogd J, van Hijzen C. *The human central nervous system. A synopsis and atlas*, Second edition, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1981.
- Olszewski J, Baxter D. *Cytoarchitecture of the human brain stem*, Second edition, Basel: S. Karger; 1982.
- Keverne JS, Low WC, Ziabreva I, Court JA, Oakley AE, Kalaria RN. Cholinergic neuronal deficits in CADASIL. *Stroke* 2007; 38:188-191.
- Del Tredici K, Rub U, de Vos RAI, Bohl JRE, Braak H. Where does Parkinson's disease begin in the brain?. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:413-426.
- Braak E, Sandmann-Keil D, Rub U, et al. Alpha-synuclein immunopositive Parkinson's disease-related inclusion bodies in lower brain stem nuclei. *Acta-Neuropathol* 2001;101:195-201.
- Huang X-F, Paxinos G. Human intermediate reticular zone: a cyto- and chemoarchitectonic study. *J Comp Neurol* 1995;360: 571-588.
- Gai WP, Blessing WW, Blumbergs PC. Ubiquitin-positive degenerating neurites in the brainstem in Parkinson's disease. *Brain* 1995;118:1147-1459.
- Jellinger K. A critical evaluation of current staging of α -synuclein pathology in Lewy body disorders. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:730-740.
- Attems J, Jellinger KA. The dorsal motor nucleus of the vagus is not an obligatory trigger site in Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008;34:466-467.
- Kalaitzakis ME, Graeber MB, Gentleman SM, Pearce RB. The dorsal motor nucleus of the vagus is not an obligatory trigger of Parkinson's disease: a critical analysis of α -synuclein staging. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008;34:284-295.

25. Parkkinen L, Kauppinen T, Pirttila T, Autere JM, Alafuzoff I. Alpha synuclein pathology does not predict extra-pyramidal symptoms or dementia. *Ann Neurol* 2005;57:81–91.
26. Benarroch EE, Schmeichel AM, Sandroni P, Low PA, Parisi JE. Involvement of vagal autonomic nuclei in multiple system atrophy and Lewy body disease. *Neurology* 2006;66:378–383.
27. Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008;115:409–415.
28. Zaccai J, Brayne C, McKeith I, Matthews F, Ince P. Patterns and stages of α -synuclein pathology. *Neurology* 2008;70:1042–1048.
29. Beach TG, Adler CH, Lue L, et al. The Arizona Parkinson's Disease Consortium. Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol* 2009;117:613–634.
30. Saper CB, Sorrentino DM, German DC, de Lacalle S. Medullary catecholaminergic neurons in the normal human brain and in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1991;29:557–558.
31. Dickson DW, Fujishiro H, Delle Donne A, et al. Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008;115:437–444.

ヨーロッパにおける多系統萎縮症の臨床像・診断・治療：European Multiple System Atrophy Registry の最終解析

Presentation, Diagnosis, and Management of Multiple System Atrophy in Europe: Final Analysis of the European Multiple System Atrophy Registry

*Martin Köllensperger, MD, Felix Geser, MD, PhD, Jean-Pierre Ndayisaba, MSc, Sylvia Boesch, MD, Klaus Seppi, MD, Karen Ostergaard, MD, PhD, Erik Dupont, MD, A. Cardozo, MD, Eduardo Tolosa, MD, Michael Abele, MD, Thomas Klockgether, MD, Farid Yekhlief, MD, Francois Tison, MD, Christine Daniels, MD, Günther Deuschl, MD, Miguel Coelho, MD, Cristina Sampaio, MD, Maria Bozi, MD, Niall Quinn, MD, Anette Schrag, MD, PhD, Chris J. Mathias, MD, Clare Fowler, MD, Christer F. Nilsson, MD, Håkan Widner, MD, Nicole Schimke, MD, Wolfgang Oertel, MD, Francesca del Sorbo, MD, Alberto Albanese, MD, Maria Teresa Pellecchia, MD, Paolo Barone, MD, Ruth Djaldetti, MD, Carlo Colosimo, MD, Giuseppe Meco, MD, Antonio Gonzalez-Mandly, MD, Jose Berciano, MD, Tanya Gurevich, MD, Nir Giladi, MD, Monique Galitzky, MD, Olivier Rascol, MD, Christoph Kamm, MD, Thomas Gasser, MD, Uwe Siebert, MD, Werner Poewe, MD, and Gregor K. Wenning, MD, PhD
European Multiple System Atrophy Study Group を代表して

*Clinical Department of Neurology, Innsbruck Medical University, Austria

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) はパーキンソン病 (Parkinson's Disease; PD) 様の α -シヌクレインパチーであり、臨床的特徴としては、自律神経障害、パーキンソニズム、小脳性運動失調症、錐体路徴候が様々な組み合わせで見られる。本研究の目的は、MSA の臨床像、診断法、治療法がイスラエルを含むヨーロッパ各国で異なるか否かを検討することである。2001～2005年において、European Multiple System Atrophy Study Group の 19 施設で MSA と臨床診断された一連のすべての患者を登録した。標準化した最小データセットの情報を全患者から入手した。10 カ国 19 施設から MSA 患者 437 例が組み入れられた。発症時の平均年齢は 57.8 歳、登録時の平均罹病期間は 5.8 年であった。合意基準に基づき、68% はパーキンソン型 MSA (MSA-P)、32% は小脳型 MSA (MSA-C) に分類された〔ほぼ確実例 (probable

MSA) : 72%, 疑い例 (possible MSA) : 28%〕。症候性自律神経障害はほぼすべての患者に存在し、排尿障害 (83%) は症候性起立性低血圧 (75%) よりも多くみられた。小脳性運動失調症は全症例の 64%, パーキンソニズムは全症例の 87% に認められた。臨床像について参加各国間の有意差はなかった。一方、診断検査と治療法については各国間で違いがみられた。起立性低血圧または神経因性膀胱障害の存在が確認されている患者のうち、これらの治療を受けていたのは 1/3 未満であった。今回の臨床診断された一連の MSA 患者集団は、これまでに報告された中でも最大規模であり、MSA の臨床像がヨーロッパ各地で均一であることが示された。自律神経障害に対する治療の不足など、診断上および治療上の管理には各国間で違いがあり、今後、本領域に関するガイドラインを策定する必要性が浮き彫りとなった。

Movement Disorders, Vol. 25, No. 15, 2010, pp. 2604–2612

Key Word 多系統萎縮症, 自然経過, EMSA-SG

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) は神経変性疾患であり、黒質、線条体、小脳、橋核、脊髄など、複数の脳領域における α -シヌクレイン陽性グリア細胞質内封入体と選択的神経変性を特徴とする。

臨床的特徴としては、自律神経障害、パーキンソニズム、小脳性運動失調症、錐体路徴候などがあり、これらは様々な組み合わせで認められる。MSA には 2 つの臨床型があり、パーキンソニズム (MSA-P) または小脳性運動失調

症 (MSA-C) のいずれかを優位とする¹。

MSA の有病率は 1.9 ~ 4.4/100,000 人であり^{2,3}, その発症率は年間 3/100,000 人と推定されている⁴。MSA は孤発性で、いかなる疫学的因子についても明確な関連性は認められていない。現時点では、最も説得力のある MSA の病因として、遺伝的素因と環境有害物質への曝露との組み合わせが挙げられている⁵。

MSA の自然経過に関するデータは複数の臨床的な症例集積研究から入手可能であり、ヨーロッパ最大の症例集積研究は約 200 例^{6,7}, 日本最大の症例集積研究は 230 例を対象としている⁸。これらの研究の結果、ヨーロッパでは MSA-P、日本では MSA-C が多いことが確認されている。これまでのところ、MSA の自然経過に関するデータの大部分は単一国に由来しており、ヨーロッパ各国間における地域差の有無は不明である。また、研究の多くは単一の医療施設で実施されており、選択バイアスが加わっている可能性もある。

MSA は比較的可成りまれな疾患であるため、十分な患者数を確保して妥当な統計学的検出力を得るには、多施設共同研究が必要である。European Multiple System Atrophy Study Group (EMSA-SG) は、MSA に関する共同研究ネットワークとして 1999 年に設立された。European Multiple System Atrophy Registry (EMSA Registry) が設立された主要目的の一つは、ヨーロッパ全域の多数の MSA 患者において MSA の臨床像、診断検査パターン、治療法を比較することである⁹。

患者および方法

2001 ~ 2005 年において、10 カ国にわたる EMSA-SG 参加施設 19 カ所で MSA と臨床診断された一連の患者全例を登録した。患者は運動障害専門医により登録された。合意形成のための会議で採択された適格基準および除外基準を使用した¹。

最小データセット

標準化された症例報告書である最小データセット記入用紙を全患者に配布した。この最小データセット記入用紙は、文献レビューならびに専門家の意見に基づいて EMSA-SG が開発したもので、基本背景データ、運動関連所見、自律神経障害、精神神経症状、薬物治療、実施された補助的検査の項目から構成されている^{9,10}。情報は

本研究登録時に記録し、追跡調査データは得ていない。

患者の診療録を調査し、各所見の有無の確認、薬物治療に関する情報の補完、実施された補助的検査の確認を行った。

データ収集

ヨーロッパ全体および各国のデータ保護規制を遵守するため、数字 5 桁で患者をコード化し、施設に関する情報(最初の数字 2 桁)のみを提示した。各施設においてハードコピーの最小データセット記入用紙に記入してもらい、その後、用紙は Innsbruck のコーディネイト施設に送付された。データはパスワードで保護された ACCESS データベースに入力し、患者コードは患者データとは別に保管した。

データ解析

統計解析には SPSS 14.0 (SPSS Inc) を用いた。データはすべて平均値±標準偏差または中央値 (四分位範囲) で示した。ヨーロッパ全体の平均値を計算する際は、各国の実際の患者数による症例の加重を行った。各国単独のデータをヨーロッパ全体の平均値と比較した。各症状の頻度は、 χ^2 検定あるいは Fisher の直接確率検定で比較した。群比較には、データ分布とサンプルサイズに応じ、 t 検定または Mann-Whitney の U 検定を用いた。統計的検定はいずれも両側検定とし、有意レベルは $p = 0.05$ に設定した。今回の解析は探索的であり、事後補正は適用しなかった。

結果

患者背景

10 カ国 (オーストリア、デンマーク、イギリス、フランス、ドイツ、イタリア、イスラエル、ポルトガル、スペイン、スウェーデン) から計 437 例の患者が登録された。発症時の平均年齢は 57.8 歳、登録時の罹病期間は 5.8 年で、運動障害サブタイプおよび性別間において有意差はなかった。運動症状または自律神経障害の出現時期に基づき、MSA の発症時期を確定した。性別の分布は均等であった。1998 年の合意基準¹を適用した場合、68.2% は MSA-P、31.8% は MSA-C に分類された (Figure 1)。72% はほぼ確実例 (probable MSA)、28% は疑い例 (possible MSA) と診断された。国別の患者背景を Table 1 および 2

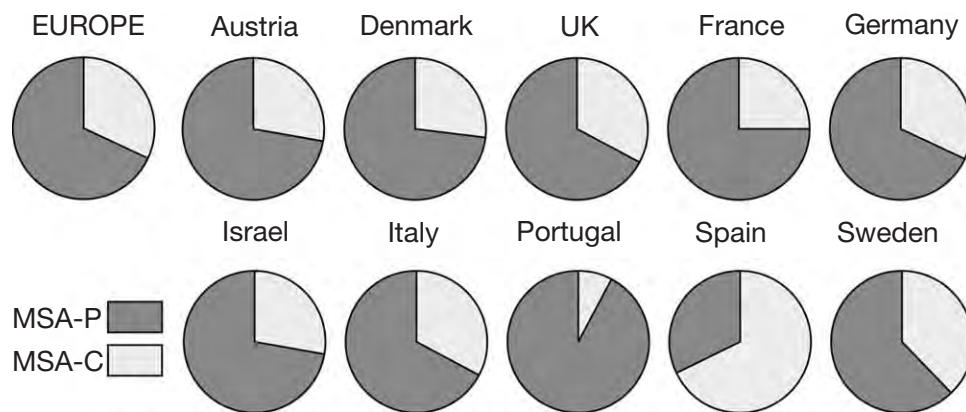


Figure 1 臨床型の分布

に示す。

自律神経障害

症候性自律神経障害は患者の99%に存在し、排尿障害(83%)は症候性起立性低血圧(75%)よりも多くみられた。最も高頻度に見られた排尿障害は切迫性尿失禁(73%)で、残尿(incomplete bladder emptying)を示した患者は比較的少なかった(48%)。37%では失禁と残尿の両方がみられた。勃起障害は男性患者の84%で報告された。残尿が男性でより高頻度であったのに対して($p = 0.02$)、失禁は女性患者で頻度が高く($p = 0.001$)、さらにMSA-Pに比べてMSA-C患者でよくみられた($p = 0.04$)。患者の59%では、起立時に20 mm Hg以上の収縮期血圧低下または10 mm Hg以上の拡張期血圧低下が認められ、46%ではそれぞれ30 mm Hgまたは15 mm Hg以上の血圧低下がみられた。起立関連の愁訴は全患者の59%で記録され、19%は起立性失神を経験していた。起立性症状の頻度はMSA-Pのほうが高かった($p = 0.04$)。収縮期30 mm Hg以上または拡張期15 mm Hg以上の血圧低下が記録された患者のうち、起立性症状を訴えたのは68%のみで、失神を経験したのは27%であった。これを逆にみると、失神の既往のある患者のうち、収縮期30 mm Hg以上または拡張期15 mm Hg以上の血圧低下が記録されていたのは67%のみであった(それぞれ20 mm Hgまたは10 mm Hg以上の血圧低下は71%)。患者の1/3が慢性便秘を訴えた。自律神経障害がほぼ全例で見られたにもかかわらず、薬物治療を受けていたのは36%に過ぎなかった。起立性症状のある患者のうち、これに対する治療を受けていたのは27%であり、排尿障害では19%、勃起障害で

は2.5%であった。起立性低血圧の薬物治療では、主としてミドドリン(69%)、フルドロコルチゾン(25%)、ジヒドロエルゴタミン(11%)が使用されていた。排尿障害の薬物治療では主にトルテロジン(52%)とオキシブチニン(45%)が使用されていた。

パーキンソニズム

MSA-C患者の61%においてもパーキンソニズムに関するUK Parkinson's Disease Brain Bank基準¹¹が満たされ、パーキンソニズムは全症例の87%で認められた。寡動に伴い、筋強剛(93%)、姿勢不安定性(89%)、姿勢時(54%)および安静時(33%)振戦、すくみ足(38%)がみられた。登録時点において、パーキンソニズムを有する患者の82%が抗パーキンソン病治療を受けていた。最もよく使われていた薬剤はレボドパ(L-ドパ)であった(治療を受けていた患者の73%)。ドパミンアゴニストは29%、MAO-B阻害薬は12%、COMT阻害薬は8%の患者に投与されていた。アマタジン¹²は39%に投与されていた。L-ドパの平均総1日用量は 631 ± 402 mgで、ドパミンアゴニストの平均L-ドパ換算用量¹²は 184 ± 121 mgであった。投与された総L-ドパ換算用量は 642 ± 432 mgであった。37%では、中央値で3年間(四分位範囲: 2~5)にわたり有益なL-ドパ反応が主治医により記録されていた。ドパミン補充療法を受けた患者の7%でジスキネジアが報告され、wearing offは4.1%、on-off現象による症状変動は3.5%で報告された。また、off期のジストニアは10%で記録された。ただし、ドパミン補充療法の運動合併症に関するデータが記録されていたのは、患者の1/3に過ぎなかった。

Table 1 患者背景

	n	Age at onset (years)	Disease duration (years)	Gender		Diagnosis			
				Male (%)	Female (%)	Poss MSA-P (%)	Prob MSA-P (%)	Poss MSA-C (%)	Prob MSA-C (%)
Europe	437	57.8	5.8	52.5	47.5	19	49	9	23
Austria	58	57.4	6.0	50	50	7	65	13	15
Denmark	15	58.9	5.6	33	67	20	53	20	7
UK	61	53.8	5.5	49	51	21	46	2	31
France	73	60.3	6.2	45	55	11	64	10	15
Germany	44	57.4	4.3	56	44	18	50	0	32
Israel	85	57.7	6.6	53	47	20	52	9	19
Italy	40	58.5	4.7	45	55	22	45	13	20
Portugal	13	58.8	5.9	77	23	46	46	0	8
Spain	35	56.7	5.6	57	43	0	32	3	66
Sweden	13	58.8	7.9	60	40	23	39	23	15

Poss = Possible (疑い例), Prob = Probable (ほぼ確実例)

小脳徴候

MSA-P 患者の 47% においても小脳徴候が認められ、運動失調症は症例の 64% に存在した。最も高頻度にみられた小脳徴候は歩行運動失調 (86%) と四肢の運動失調 (78%) で、続いて失調性構音障害が多かった (69%)。持続性注視誘発眼振は運動失調症患者の 35% に認められた。

錐体路徴候

足底反射の異常は患者の 28% にみられ、全般的な反射亢進 (hyper-reflexia) は 43% に認められた。全般的な反射亢進は MSA-P 患者 (38%) よりも MSA-C 患者 (54%) で多く認められた ($p = 0.002$)。

精神神経症状と睡眠障害

精神神経症状および睡眠障害に関する情報は、患者

199 例のサブセットにおいて診療録から抽出した。

抑うつは 41% で報告された。精神病性症状は 6% で報告され、幻覚が主であった (5.5%)。妄想はまれであった (2%)。認知症は 4.5% で報告された。有意な性差は認められなかった。精神病の頻度は MSA-C 患者よりも MSA-P 患者のほうが高かった ($p = 0.02$)。不眠症は 19%、日中過眠は 17% で報告された。ほぼ 10% の患者がレストレスレッグス (むずむず脚) 症状を訴えた。

補助的検査

MSA の臨床診断を補強するため、患者の 80% で補助的診断検査が実施されていた。

全体として、患者の 38% で従来型の自律神経検査が行われていた。心血管機能検査が患者の 32% で実施されたのに対し、尿流動態検査 (14%)、呼吸機能検査 (9%)、発汗機能検査 (sudomotor function test) (8%) を受けた

Table 2 ヨーロッパにおける MSA の臨床像

	Dysautonomia (%)	Parkinsonism (%)	L-Dopa		Ataxia (%)	Babinski (%)	Hyper-reflexia
			Response (duration*)				
Europe	78	87	38% (3)		63	28	43
Austria	67	95	32% (3)		92	38	38
Denmark	87	100	40% (3.5)		53	27	33
UK	87	85	27% (3)		84	48	56
France	86	90	18% (3)		71	30	59
Germany	80	86	26% (4)		71	14	25
Israel	78	86	55% (3)		56	59	37
Italy	88	100	45% (2)		58	33	73
Portugal	46	100	45% (2)		39	15	62
Spain	74	49			71	14	34
Sweden	87	80	67% (5.5)		40	7	13

自律神経障害は、起立性低血圧 (収縮期血圧 20 mm Hg または拡張期血圧 10 mm Hg 以上の低下) または排尿障害 (失禁または残尿) として定義した。有益な L-ドパ反応は臨床的意義のあるものとして定義した。

* 有益な効果があった期間の中央値 (年)。

患者は少なかった。括約筋の筋電図 (electromyogram; EMG) 検査を受けた患者は 13%であった。検査を受けた患者のうち、肛門括約筋 EMG 検査 (患者の 11%で実施) では 43%, 尿道括約筋 EMG 検査 (患者の 4%で実施) では 56%に異常がみられた。

MRI 検査は神経画像検査として多く選択され (71%), MRI スキャンの 69%は 1.5 T のスキャナーで実施されていた。ドパミン受容体リガンドおよびドパミントランスポーターリガンドを用いた SPECT 検査は、患者の 19%で実施されていた。PET 検査の使用はまれであり (<5%), その大部分は研究上のプロトコルに基づいて実施されていた。これらの検査結果に関する情報は得ていない。

ヨーロッパ各国における疾患像

臨床像

本研究の対象集団は、わずかな例外はあるものの、均一であった。これらの例外については、実際の各国間の差異よりも、むしろ施設間の差異を反映している可能性が高い。例えば、スペインでは MSA-C 患者の割合が高かったが、これは、スペインから参加した 2 施設のうちの 1 つが運動失調症を専門とすることによるものである。患者の臨床像はすべての国を通じて類似しており、パーキンソン症状と小脳症状は、わずかな例外はあるものの、同じような患者割合で認められた。スペイン ($p < 0.001$) とイタリア ($p = 0.006$) では、ヨーロッパ全体の患者に比べ、起立性症状を報告した患者が少なく、失神の報告頻度もこの 2 カ国では低かった。

補助的検査

補助的検査の使用状況と治療プロトコルについては、比較的大きなばらつきがあった。他のヨーロッパ諸国では MRI 検査が標準的画像検査として使用されていたのに対し、イスラエルの施設では CT スキャンに依存する頻度が高く ($p < 0.001$), MRI の使用頻度は他のヨーロッパ諸国よりも低かった ($p < 0.001$)。SPECT および PET 画像検査は核医学施設の利用可能性に左右されるため (特に PET の場合), その使用状況には明らかな違いがあった。

心血管機能検査は、オーストリア、イスラエルおよびイタリアの施設で実施頻度が高かった ($p = 0.002$)。尿流動態検査はオーストリアでの実施頻度が高く ($p < 0.001$), ドイツの施設では実施頻度が低かった ($p =$

0.025)。

治療

パーキンソン症に対する治療は L-ドパが主体であった。総 1 日投与量 (631 ± 402 mg) はすべての国でほぼ同じであった。ドパミンアゴニストの投与程度もヨーロッパを通じて類似していた。MAO-B 阻害薬はドイツとスウェーデンでは投与されておらず、フランス ($p = 0.02$) とイギリス ($p = 0.008$) でも使用はまれであった。ポルトガルでは、MAO-B 阻害薬の投与を受けた患者の割合が高かった (46% , $p = 0.002$)。COMT 阻害薬の使用はまれであった (Table 3 参照)。

考 察

MSA の臨床像に関して現在利用可能なデータの多くは、単一施設の小規模コホートに基づくものである。EMSA-SG は、10 カ国にわたる 19 施設から MSA 患者 437 例を EMSA Registry に登録し、標準化した最小データセットの情報を入手している。

本研究は横断的研究であり、患者登録時の罹病期間は 5.8 年であった。MSA は進行が速やかであることから、これはやや晩期にあたりと考えられる。発症時の平均年齢は 58 歳であり、フランスでは 2 歳遅く、イギリスでは 4 歳早かった。この発症時年齢に関しては、疾患の発症時期を確定する際、運動症状の代替として自律神経障害も考慮したことが影響した可能性がある。勃起障害と失禁は MSA 発症の何年も前に出現しうることが知られている^{12,13}。

合意基準¹に従い、患者の 72%はほぼ確実例 (probable MSA), 28%は疑い例 (possible MSA) に分類された。これは、登録の時点で罹病期間がかなり長かったことも含め、臨床医は MSA という深刻な診断に際して慎重を期しており、十分な確証を得てから患者に告知しようとする傾向があることを示している。

最も高頻度に見られた MSA 所見は自律神経障害であり、有意な血圧低下を伴わない起立不耐症も含めれば、ほとんどすべての患者に認められた。30 mm Hg 以上の収縮期血圧低下または 15 mm Hg 以上の拡張期血圧低下を伴う起立性低血圧は、半数の患者で報告された。ただし、これより厳格性の低い米国自律神経学会 (AAS) の基準 (すなわち、それぞれ 20 mm Hg または 10 mm Hg 以上の低下)¹⁴

Table 3 抗パーキンソン病治療薬

	L-dopa (%)	Daily dose mean \pm SD (mg)	DA (%)	DA daily L-dopa equivalent mean \pm SD (mg)	MAO-B inhibitors (%)	COMT- inhibitors (%)
Europe	73	631 \pm 402	29	184 \pm 121	11	8
Austria	78	661 \pm 355	22	250 \pm 195	9	7
Denmark	73	677 \pm 538	27	117 \pm 29	7	7
UK	54	533 \pm 422	35	215 \pm 116	2	8
France	73	579 \pm 388	29	199 \pm 119	5	8
Germany	68	644 \pm 345	18	230 \pm 104	0	8
Israel	67	532 \pm 344	26	145 \pm 97	18	11
Italy	75	589 \pm 242	23	133 \pm 104	5	3
Portugal	77	813 \pm 555	46	239 \pm 177	46	15
Spain	71	721 \pm 312	47	164 \pm 120	18	12
Sweden	100	510 \pm 366	20	67	0	0

治療を受けた臨床的パーキンソニズムのある患者の割合。L-ドパ1日投与量およびL-ドパ換算用量¹²はmgで示す。

DA = ドパミンアゴニスト

を満たす患者は70%にのぼった。血圧低下と、失神を含む起立性症状との間に明らかな関連性はなく、この点は既報の研究結果^{15,16}と一致した。起立性症状のある患者(有意な血圧低下の有無を問わない)のうち、登録時点で薬物治療を受けていたのは27%に過ぎなかった。残念ながら、非薬物療法に関する情報は、最小データセットには含まれていなかった。尿失禁は女性患者により多くみられた。女性のほうが解剖学的に尿失禁のリスクが高いことから¹⁷、この差異はおそらく疾患に関連するものではないと考えられる。これと同様に、男性で残尿が多かったことも、前立腺肥大症など、男性特有の非神経原性因子の影響を反映している可能性が高い¹⁸。生活の質(QOL)を大きく損なうことが知られている勃起障害¹⁹は大多数に認められたものの、有効な薬剤が利用できるにもかかわらず²⁰、薬物治療を受けていた患者の割合はわずかであった。患者からの要望がないのか、あるいはこうした問題への医学的関心が足りないのかについては不明である。

パーキンソニズム、特に寡動、筋強剛、姿勢不安定性、すくみ現象は、MSA-P患者だけでなくMSA-C患者の大部分にも認められ、多系統を侵すMSAの特徴が実証された形となった。パーキンソン病で一般的な安静時振戦¹¹が認められた患者は1/3に過ぎなかったが〔丸薬を丸めるような動作(pill rolling)を伴う古典的な安静時振戦は、特に記録されなかった〕、姿勢時振戦は全患者の半数にみられた。姿勢安定性は著しく障害され、歩行可能患者の大部分にすくみ足が認められた。

患者の1/3では、ドパミン作動薬の有効性が約3年間にわたり実証されたことから、同療法の使用がある程度

支持された。今回検討した患者では、治療上の有益性の他に、ドパミン作動薬でよくみられる合併症(motor fluctuation やジスキネジアなど)も認められた。これらの合併症により、誤診につながるケースが明らかに多いPD様症状を伴うMSA-P患者サブグループが明示される^{21,22}。

L-ドパはドパミン補充療法の中心であり、ドパミンアゴニストの使用頻度は低かった。ポルトガル以外の国々では、MAO-BおよびCOMT阻害薬の使用はさらにまれであった。MSA患者においてアマンタジンを検討した唯一の比較対照試験の結果は否定的で、その有効性については症例報告が存在するのみであるにもかかわらず^{23,24}、アマンタジンはパーキンソニズムを有する患者の32%に処方されていた。MSAにおける抗パーキンソン病治療薬の使用についてはレベル1のエビデンスがないことから、合意に基づく治療ガイドラインの重要性が強調される。

小脳性運動失調症はMSA-C患者における運動障害の中心であるものの、半数近くのMSA-P患者にも認められた。これまでの比較的小規模な症例集積研究と同様に、大部分のMSA患者ではパーキンソニズムと運動失調症が様々な組み合わせで併存し、MSAは複合運動障害を呈すると考えられる^{8,24}。こうした知見を受け、パーキンソン性障害と小脳障害とを区別しない機能的スケールとして、Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)が開発されている²⁵。

睡眠機能に関するデータが入手できた患者は半数未満であったものの、MSAでは睡眠が高度に障害され、その結果として日中過眠が生じることが示された。残念ながら、今回の最小データセットでは、REM睡眠行動障害(REM sleep behaviour disorder; RBD)の頻度は評価され

なかった。MSA 患者 57 例を対象とした小規模研究では、患者の約半数に RBD が認められており²⁶、RBD は最終的には全 MSA 患者の 90% 以上に生じる可能性がある²⁷。また、ジストニア性声帯収縮も睡眠障害に関連し、結果として夜間喘鳴と無呼吸が発生する²⁸。

抑うつは 40% を超える患者に認められ、MSA 患者の生活の質 (QOL) を低下させている^{29,30}。PD とは対照的に、その他の精神神経症状を伴う MSA 患者はまれであると考えられた。精神病がみられる割合は一般集団とほぼ同じであり³¹、PD よりもはるかに低かった³²。最近のある臨床研究では、PD 様症状があるものの幻覚がみられない患者では、PD および関連する Lewy 小体病よりも MSA を疑うべきであると指摘されている³³。

MSA の診断は運動障害専門医にとっても難しい場合がある。鑑別診断にあたっては、PD、小脳性運動失調症、脆弱 X 関連振戦 / 運動失調症候群 (fragile X-associated tremor/ataxia syndrome; FXTAS)、その他の非定型パーキンソン病症状だけでなく、血管性パーキンソニズムも考慮する必要がある³⁴。多数の補助的検査が診断過程において有用であることが証明されている。これら以外の検査法も、診断上の価値はより限られているものの、治療方針決定の手助けになりうる。ヨーロッパの大部分の国々では、MSA が疑われる患者の診断検査として CT と MRI が広く使用されていた。本研究で観察された各国間の差異は、医学的判断の違いではなく、むしろ医療アクセス状況の違いを反映している可能性がある。脳 SPECT および PET の利用状況には非常に大きなばらつきがあり、画像診断専門施設の利用可能性や検査の日常的实施に関する資金面に依存していた。

EMSA Registry には 10 カ国の 19 施設から患者 437 例が登録され、標準化した方法でデータが収集された。わずかなばらつきはあるものの、MSA の臨床像はヨーロッパ各国を通じて比較的均一であると考えられた。臨床像の均一性とは対照的に、診断的検査方法や治療管理方法には各施設間で差異がみられた。

本研究にはいくつかの制限があることを認めざるを得ない。患者の診断は臨床専門家の意見に基づいており、病理組織学的な確認は行われなかった。したがって、一部の症例では診断の変更が必要となる可能性を除外できない。その一方で、患者の罹病期間が長く、ほぼ確実例 (probable MSA) が高い割合を占めており、今回の登録では不確定症例が比較的少なかった。一方、各国の患者数

によるデータの加重を行ったものの、各国の高次医療施設のみが本登録に参加しているため、より重症の症例に傾く選択バイアスが生じた可能性が高い。本研究では、臨床試験の被験者となるような MSA 患者が登録されたと考えられ、典型的なヨーロッパの MSA 患者はこれとは異なる実像を示す可能性がある。本稿で新たに示したヨーロッパ全体の展望をさらに補完するには、現在アキテーヌ (フランス) で進行しているような各国内または地域的な MSA 患者登録³⁵が必要となるであろう。今回の解析は横断的データのみに基づいており、本登録患者集団のサブグループ (EMSA 自然経過研究^{9,10}の登録患者) における追跡調査データは含まれていない。

ヨーロッパ各国および各施設における MSA の臨床像は均一であり、多施設共同研究の実施は可能かつ妥当であると結論付けられる。診断および治療には少なからずばらつきが認められたことから、本領域では標準化ガイドラインが必要であることも強調される。

謝 辞

本研究は EC 助成 QLK6-CT-2000-00661 による支援を受けた。

資金に関する開示

M. Köllensperger : Medizinischer Forschungsfond Innsbruck. S. Boesch : Novartis, Cephalon, GSK, Lundbeck の諮問委員会委員。K. Seppi : GSK の諮問委員会委員。Lundbeck, UCB Pharma, Novartis, Boehringer-Ingelheim より謝礼金を受領。K. Ostergaard : Novo Norm の株式を保有。GSK の諮問委員会委員。GSK, Danish PD association, Danish MRC, Lundbeck Foundation より謝礼金を受領。E. Dupont : Regional Hospital Viborg より謝礼金を受領。E. Tolosa : Novartis, Merck-Serono, UCB の諮問委員会委員。Boehringer-Ingelheim, Teva, Lundbeck, Merck-Serono より謝礼金を受領。F. Yekhelef : Biogen Idec, Novartis の諮問委員会委員。F. Tison : Boehringer-Ingelheim, Novartis の諮問委員会委員。Boehringer-Ingelheim, Novartis, GSK, UCB より謝礼金を受領。N. Quinn : UCB, Oxford bioMedica の諮問委員会委員。UBC, Orion Pharma より謝礼金を受領。A. Schrag : Osmotica, Boehringer-Ingelheim の諮問委員会委員。Boehringer-Ingelheim, Pharmaceuticals Servier より謝礼金を受領。P. Barone : Boehringer-Ingelheim, Lundbeck, Novartis, UCB, Merck-Serono の諮問委員会委員。Boehringer-Ingelheim, Lundbeck, Novartis, UCB, Merck-Serono より謝礼金を受領。N. Giladi : UCB, GSL, Teva, Lundbeck の諮問委員会委員。Intec Pharma, Lundbeck, UCB, Merck-Serono, Teva,

Allergan, GSK, Lundbeck, Novartis, TEVA より謝礼金を受領。
T. Gasser : Cefalon Pharma, Novartis, Merck-Serono, Schwarz Pharma, Boehringer-Ingelheim, Valeant Pharma, German Research Ministry, Helmholtz Association より謝礼金を受領。
W. Poewe : Astra Zeneca, Teva, Novartis, GSK, Boehringer-Ingelheim, UCB, Orion Pharma, Merck-Serono より謝礼金を受領。

著者の役割

M. Köllensperger - 研究プロジェクトの組織化と実施, 統計解析のデザインと実施, 論文初稿の執筆。F. Geser - 研究プロジェクトの構想, 組織化と実施, 原稿の査読と批判。J. P. Ndayisaba - 研究プロジェクトの構想と組織化。S. Boesch - 研究プロジェクトの実施。K. Seppi - 研究プロジェクトの構想と実施, 統計解析の検討と批判, 原稿の査読と批判。K. Ostergaard - 研究プロジェクトの実施。E. Dupont - 研究プロジェクトの実施。A. Cardozo - 研究プロジェクトの実施。E. Tolosa - 研究プロジェクトの構想と組織化。M. Abele - 研究プロジェクトの実施。T. Klockgether - 研究プロジェクトの実施。F. Yekhlief - 研究プロジェクトの実施。C. Daniels - 研究プロジェクトの実施。G. Deuschl - 研究プロジェクトの構想と組織化。M. Coelho - 研究プロジェクトの実施。C. Sampaio - 研究プロジェクトの構想と組織化。M. Bozi - 研究プロジェクトの実施。N. Quinn - 研究プロジェクトの構想, 組織化と実施, 原稿の査読と批判。A. Schrag - 研究プロジェクトの実施, 統計解析の検討と批判, 原稿の査読と批判。C. J. Mathias - 研究プロジェクトの組織化。C. Fowler - 研究プロジェクトの実施。C. F. Nilsson - 研究プロジェクトの組織化と実施, 原稿の査読と批判。H. Widner - 研究プロジェクトの実施。N. Schimke - 研究プロジェクトの実施。W. Oertel - 研究プロジェクトの構想と組織化。F. del Sorbo - 研究プロジェクトの実施。A. Albanese - 研究プロジェクトの構想と組織化。M. T. Pellecchia - 研究プロジェクトの実施, 原稿の査読と批判。P. Barone - 研究プロジェクトの構想と組織化。Djalldetti - 研究プロジェクトの実施。C. Colosimo - 研究プロジェクトの実施。G. Meco - 研究プロジェクトの構想。A. Gonzalez-Mandly - 研究プロジェクトの実施, 原稿の査読と批判。J. Berciano - 研究プロジェクトの組織化と実施, 原稿の査読と批判。T. Gurevich - 研究プロジェクトの実施。N. Giladi - 研究プロジェクトの実施。M. Galitzky - 研究プロジェクトの実施。O. Rascol - 研究プロジェクトの構想と組織化, 原稿の査読と批判。C. Kamm - 研究プロジェクトの実施。T. Gasser - 研究プロジェクトの構想, 組織化と実施。W. Poewe - 研究プロジェクトの構想と組織化, 原稿の査読と批判。G. K. Wenning - 研究プロジェクトの構想と組織化, 原稿の査読と批判。

REFERENCES

- Gilman S, Low P, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. American Autonomic Society and American Academy of Neurology. *Clin Auton Res* 1998;8:359-362.
- Chrysostome V, Tison F, Yekhlief F, Sourgen C, Baldi I, Dartigues JF. Epidemiology of multiple system atrophy: a prevalence and pilot risk factor study in Aquitaine, France. *Neuroepidemiology* 2004;23:201-208.
- Schrag A, Ben Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999;354:1771-1775.
- Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* 1997;49:1284-1288.
- Hanna PA, Jankovic J, Kirkpatrick JB. Multiple system atrophy: the putative causative role of environmental toxins. *Arch Neurol* 1999;56:90-94.
- Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 1997;12:133-147.
- Wullner U, Schmitz-Hubsch T, Abele M, Antony G, Bauer P, Eggert K. Features of probable multiple system atrophy patients identified among 4770 patients with parkinsonism enrolled in the multicentre registry of the German competence network on Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2007;114:1161-1165.
- Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002;125 (Part 5):1070-1083.
- Geser F, Seppi K, Stampfer-Kountchev M, et al. The European multiple system atrophy-study group (EMSA-SG). *J Neural Transm* 2005;112:1677-1686.
- Geser F, Wenning GK, Seppi K, et al. Progression of multiple system atrophy (MSA): a prospective natural history study by the European MSA study group (EMSA SG). *Mov Disord* 2006;21:179-186.
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-752.
- Ito T, Sakakibara R, Yasuda K, et al. Incomplete emptying and urinary retention in multiple-system atrophy: when does it occur and how do we manage it? *Mov Disord* 2006;21:816-823.
- Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:600-606.
- The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of N. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 1996;46:1470.
- Low PA, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, et al. Prospective evaluation of clinical characteristics of orthostatic hypotension. *Mayo Clin Proc* 1995;70:617-622.
- Mathias CJ, Mallipeddi R, Bleasdale-Barr K. Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol* 1999;246:893-898.
- Romanzi LJ. Urinary incontinence in women and men. *J Genit Specif Med* 2001;4:14-20.
- Lemack GE, Dewey RB, Jr, Roehrborn CG, O'Suilleabhain PE, Zimmern PE. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology* 2000;56:250-254.
- Köllensperger M, Stampfer-Kountchev M, Seppi K, et al. Progression of dysautonomia in multiple system atrophy: a prospective study of self-perceived impairment. *Eur J Neurol* 2007;14:66-72.
- Zesiewicz TA, Helal M, Hauser RA. Sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:305-308.
- Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B, Daniel SE, Lees AJ. The dopaminergic response in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:1009-1013.
- Hughes AJ, Daniel SE, Ben Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy

- of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002;125 (Part 4):861–870.
23. Wenning GK. Placebo-controlled trial of amantadine in multiple-system atrophy. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:225–227.
 24. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 1994;117 (Part 4):835–845.
 25. Wenning GK, Tison F, Seppi K, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord* 2004;19:1391–1402.
 26. Ghorayeb I, Yekhlef F, Chrysostome V, Balestre E, Bioulac B, Tison F. Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:798–800.
 27. Iranzo A. Sleep and breathing in multiple system atrophy. *Curr Treat Opt Neurol* 2007;9:347–353.
 28. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, et al. Sleep-related stridor due to dystonic vocal cord motion and neurogenic tachypnea/tachycardia in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2007;22:673–678.
 29. Schrag A, personal communication.
 30. Schrag A, Selai C, Mathias C, et al. Measuring health-related quality of life in MSA: the MSA-QoL. *Mov Disord* 2007;22:2332–2338.
 31. Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(1):19–28.
 32. Poewe W. Psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18 (Suppl 6):S80–S87.
 33. Williams DR, Warren JD, Lees AJ. Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:652–655.
 34. Poewe W, Wenning G. The differential diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2002;9 (Suppl 3):23–30.
 35. Krim E, Yekhlef F, Chrysostome V, Ghorayeb I, Tison F. [Multiple system atrophy: prognostic factors in the "MSA-Aquitaine" cohort.]. *Rev Neurol (Paris)* 2007;163:54–65.

Abstract

進行性核上性麻痺における小脳機能障害： 経頭蓋磁気刺激検査

Cerebellar Dysfunction in Progressive Supranuclear Palsy: A Transcranial Magnetic Stimulation Study

*Yuichiro Shirota, MD, Masashi Hamada, MD, PhD, Ritsuko Hanajima, MD, PhD, Yasuo Terao, MD, PhD, Hideyuki Matsumoto, MD, Shinya Ohminami, MD, Shoji Tsuji, MD, PhD, and Yoshikazu Ugawa, MD, PhD

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

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) では、小脳歯状核に病理学的異常が存在しても、小脳徴候・症状が認められることはまれである。本研究では、PSP 患者に無症候性の小脳病変が存在するか否かを検討するため、経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation; TMS) を用いて小脳機能を評価した。PSP 患者 11 例、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者 11 例、年齢を一致させた対照被験者 10 例を対象とした。患者は通常の薬物療法を継続し、相対的な「on」状態において検査を実施した。運動誘発電位 (motor evoked potential; MEP) は手の筋肉で記録した。小脳機能は、運動野磁気刺激による運動誘

発電位に対する小脳磁気刺激の抑制効果〔小脳性抑制 (cerebellar inhibition; CBI) と呼ぶ〕を用いて評価した。4 ~ 8 ms の刺激間隔 (interstimulus interval; ISI) で CBI の推移を解析した。PSP 患者では CBI が低下していた。これに対し、「on」状態の PD 患者の CBI は正常であった。今後の研究において「off」状態の PD 患者の CBI を検討する必要があるものの、今回の結果から、PSP 患者では、CBI で評価しているプルキンエ細胞または歯状核-視床-運動皮質経路に障害があることが示唆された。本研究の結果は、PSP 患者で認められる高度の歯状核変性の病理学的所見と合致する。

Movement Disorders, Vol. 25, No. 14, 2010, pp. 2413–2419

Key Word 進行性核上性麻痺, 小脳, 経頭蓋磁気刺激

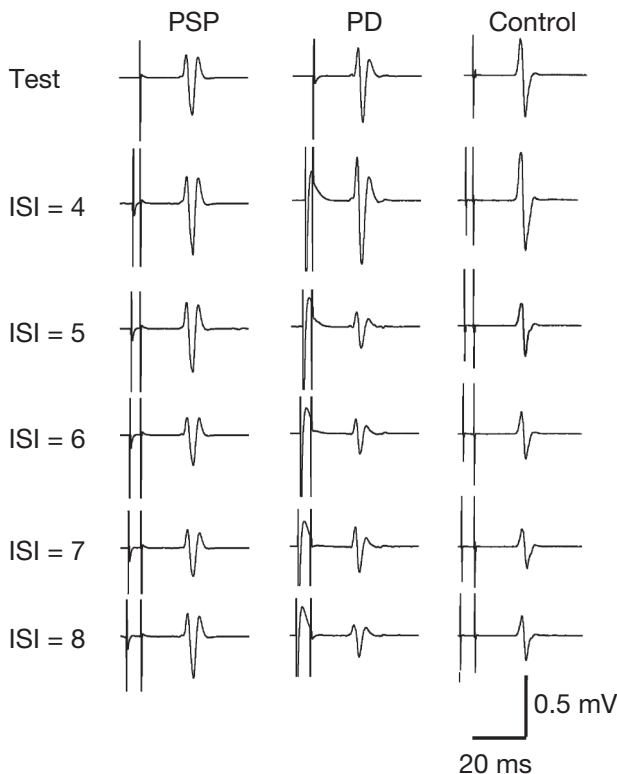


Figure 1 各群の被験者 1 例で得られた代表的な反応。PSP 患者、PD 患者、健常ボランティア各 1 例で得られた平均加算した運動誘発電位 (MEP) を示す。最上段は、小脳刺激のないコントロール条件での反応を示す (10 回の試行の平均)。以下の段は、小脳刺激のある条件での各 ISI への反応を示す (7 回の試行の平均)。PSP 患者では、6 および 7 ms の ISI で抑制が低下した。5 および 8 ms の ISI では抑制が認められなかった。これに対し、PD 患者と健常ボランティアでは 5 ~ 8 ms の ISI で MEP が抑制された。

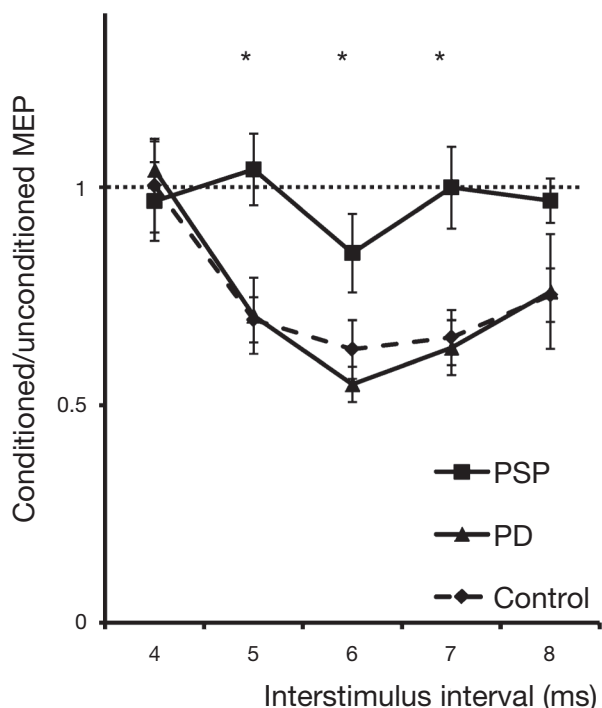


Figure 2 各群におけるCBIの平均値のタイムコース。PSP群(■)ではCBIが低下しており、PD群(▲)では5~8msのISIにおいてCBIは正常であった。対照群は◆で示す。横軸はISI、縦軸はMEPのサイズ比を示す。エラーバーは標準誤差(SE)である。*はPSPおよびPD間に統計学的有意差があることを示す($p < 0.05$, Bonferroni修正後)。

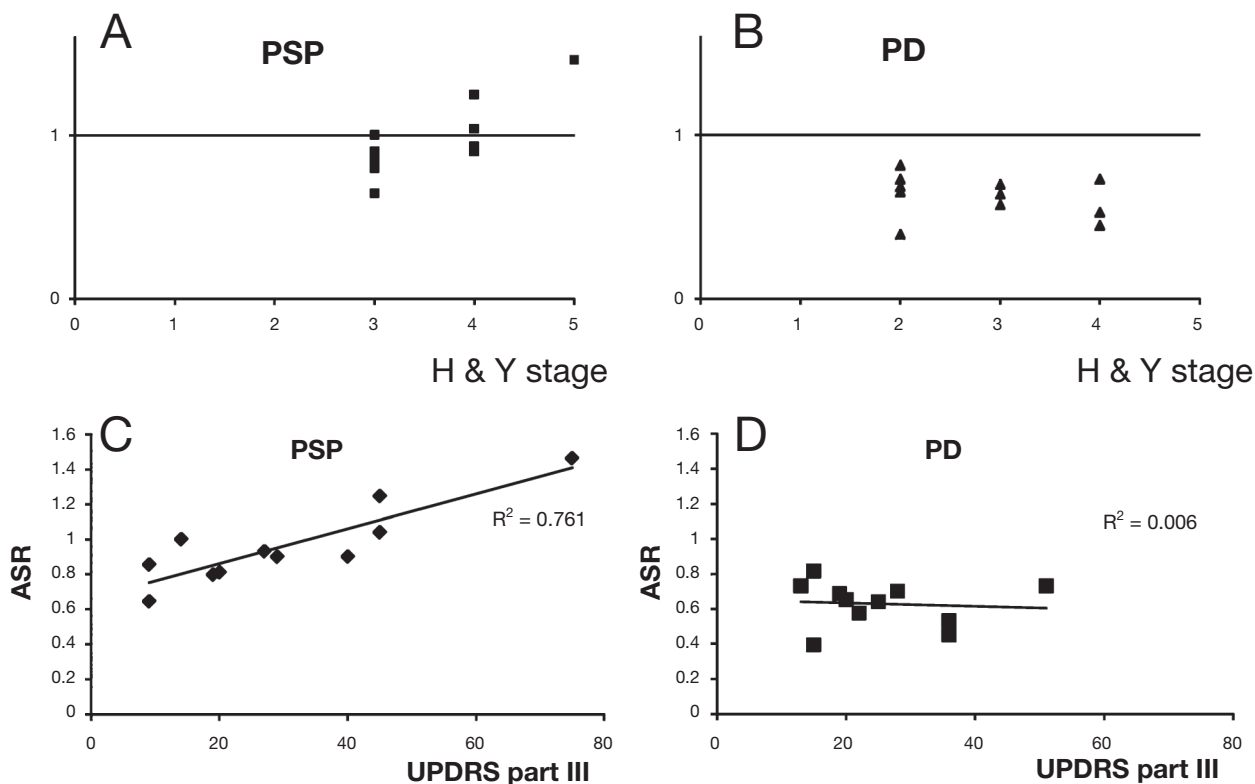


Figure 3 CBIの程度と疾患重症度との相関。(A, B) 各疾患群の各患者に関し、平均サイズ比 (average size ratio; ASR) で示したCBIの程度を、Hoehn and Yahr (HY) 分類に対してプロットした。PD群(B)の場合、ASRはHY病期2~4を通じて同程度であった。これに対し、PSP患者ではHY病期が進むほどCBIの低下が大きくなった(すなわちASRが大きくなった)(A)。(C, D) 各患者に関し、ASRをUnified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) 総合スコアに対してプロットした。PSP患者(C)では、ASRとUPDRS Part III (運動機能) 総合スコアとの間に有意な相関が認められた($R^2 = 0.76, p < 0.001$)。PD患者(D)では有意な相関は認められなかった($R^2 = 0.006, p = 0.81$)。

Abstract

不安性パーソナリティはパーキンソン病の発症リスク上昇を予測する

Anxious Personality Predicts an Increased Risk of Parkinson's Disease

*James H. Bower, MD, MSc, Brandon R. Grossardt, MS, Demetrius M. Maraganore, MD, J. Eric Ahlskog, PhD, MD, Robert C. Colligan, PhD, Yonas E. Geda, MD, MSc, Terry M. Therneau, PhD, and Walter A. Rocca, MD, MPH

*Department of Neurology, College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

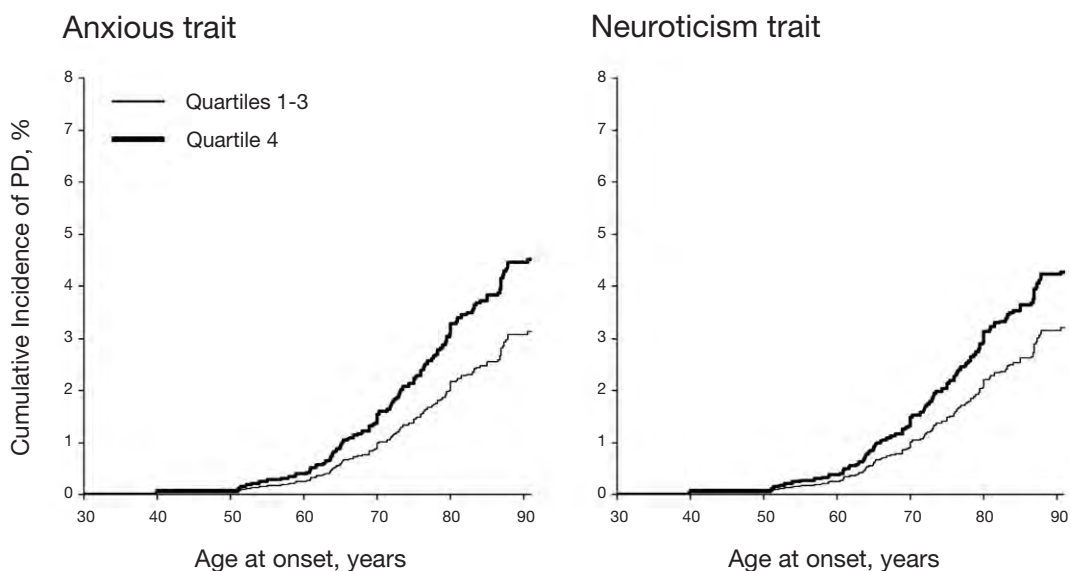
後向きコホート研究 (historical cohort study) のデータを用い、神経症的傾向 (neuroticism) に関連する3つのパーソナリティ特性とその後のパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 発症リスクとの関連を検討した。本研究は7,216例を対象とし、これらの被験者は研究目的において1962～1965年にMayo ClinicでMinnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) に回答し、この時点でミネソタ州ロチェスターから半径120マイル以内に居住していた。本研究では、3つのMMPIパーソナリティ尺度 (悲観特性, 不安特性, 抑うつ特性) を検討した。計6,822例 (94.5%) の被験者が40年間にわたり能動的あるいは受動的な追跡調査を受けた。追跡調査期間中、227例の被験者がパーキンソニズムを発症した (156例はPDを発症)。不安性パーソナリティはPDの発症リスク上昇と関連した [ハザード比 (hazard ratio; HR) = 1.63, 95%信頼区

間 (confidence interval; CI) = 1.16～2.27]。悲観性パーソナリティもPDの発症リスク上昇と関連したが、この関連が認められたのは男性のみであった (HR = 1.92, 95% CI = 1.20～3.07)。これに対し、抑うつ特性とPD発症リスク上昇との関連は認められなかった。これら3つのMMPIパーソナリティ尺度のスコアを合計し、神経症的傾向の複合スコアとして解析したところ、神経症的傾向とPDとの関連が認められた (HR = 1.54, 95% CI = 1.10～2.16)。MMPIが比較的若年期 (20～39歳) に実施されていた場合も、神経症的傾向とPDとの関連はやはり有意であった。一方で、3つのパーソナリティ特性のいずれについても、PD以外のパーキンソニズムの発症リスクとの関連はみられなかった。今回の長期にわたる後向きコホート研究の結果、不安性パーソナリティにより、長期経過後のPD発症リスクの上昇が予測できる可能性が示唆された。

Movement Disorders, Vol. 25, No. 13, 2010, pp. 2105–2113

Key Word

パーキンソン病, パーキンソニズム, 不安性パーソナリティ, 悲観性パーソナリティ, 神経症的傾向, Minnesota Multiphasic Personality Inventory



Number at risk														
Quartiles 1-3	509	1,379	2,570	3,565	3,427	1,848	495	505	1,387	2,568	3,569	3,461	1,856	495
Quartile 4	165	454	822	1,132	1,076	533	121	169	446	824	1,128	1,042	525	121

Figure 2 男女を併せたPDの累積発症率。不安性パーソナリティ (HR = 1.63, 95% CI = 1.16 ~ 2.27, $p = 0.004$) および神経症的傾向の複合スコア (HR = 1.54, 95% CI = 1.10 ~ 2.16, $p = 0.01$) に関し、第4四分位の被験者群と第1~3四分位の被験者群とを比較。この図では、死亡を競合リスクとして考慮している^{29*}。

*日本語版注釈：Figure 2の出典は下記をご参照下さい。

29. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999;18:695-706.

Table 1 不安性パーソナリティとパーキンソニズム・パーキンソン病発症リスクに関するコホート解析

Cohort or stratum	Persons at risk	Person-years of follow-up	Parkinsonism			Parkinson's disease		
			Persons with parkinsonism	Hazard ratio (95% CI) ^a	<i>P</i>	Persons with Parkinson's disease	Hazard ratio (95% CI) ^a	<i>P</i>
Overall ^b								
Quartiles 1-3	5,126	138,100	157	1.00 (reference)	—	105	1.00 (reference)	—
Quartile 4	1,696	43,097	70	1.49 (1.13-1.98)	0.005	51	1.63 (1.16-2.27) ^c	0.004
Men ^d								
Quartiles 1-3	2,463	63,106	81	1.00 (reference)	—	46	1.00 (reference)	—
Quartile 4	850	20,418	39	1.56 (1.06-2.28)	0.02	29	2.03 (1.28-3.24)	0.003
Women ^d								
Quartiles 1-3	2,663	74,994	76	1.00 (reference)	—	59	1.00 (reference)	—
Quartile 4	846	22,680	31	1.42 (0.93-2.15)	0.10	22	1.29 (0.79-2.10)	0.31
Ages 20-39 yr at testing ^e								
Quartiles 1-3	1,464	49,767	24	1.00 (reference)	—	16	1.00 (reference)	—
Quartile 4	483	16,136	13	1.70 (0.86-3.33)	0.12	9	1.77 (0.78-4.01)	0.17
Ages 40-49 yr at testing ^e								
Quartiles 1-3	1,331	39,485	46	1.00 (reference)	—	34	1.00 (reference)	—
Quartile 4	432	11,836	20	1.53 (0.91-2.59)	0.11	13	1.34 (0.71-2.54)	0.37
Ages 50-69 yr at testing ^e								
Quartiles 1-3	2,331	48,848	87	1.00 (reference)	—	55	1.00 (reference)	—
Quartile 4	781	15,126	37	1.42 (0.96-2.08)	0.08	29	1.76 (1.12-2.75)	0.01

^a ハザード比 (hazard ratio; HR) は年齢 (時間尺度として使用) と性別で補正。

^b PDに関する傾向解析。第1四分位を基準とした場合のHRは、第2四分位で1.05 (95% CI = 0.68 ~ 1.62, $p = 0.84$)、第3四分位で0.63 (95% CI = 0.38 ~ 1.05, $p = 0.07$)、第4四分位で1.46 (95% CI = 0.96 ~ 2.21, $p = 0.08$)であった。

^c 対面での診察または診療録によりPDと診断された76例に限定して、感受性解析を実施した。第1~3四分位と比較した場合の第4四分位のHRは1.71 (95% CI = 1.07 ~ 2.75, $p = 0.03$)であった。本人または代理人との面接または死亡診断書のみで判断されたPD症例80例も解析に含めたが、転帰なしの打ち切り例として扱った。喫煙傾向をモデルに組み入れた解析では (第4四分位 vs. 第1~3四分位), HRは1.63 (95% CI = 1.17 ~ 2.29, $p = 0.004$)であった。喫煙傾向、アルコール摂取、自己申告による一般健康状態を組み入れた解析では、HRは1.62 (95% CI = 1.15 ~ 2.29, $p = 0.006$)であった。PD以外のパーキンソニズム群のHRは1.22 (95% CI = 0.72 ~ 2.07, $p = 0.46$)であった。

^d 不安特性と性別との間に有意な相互作用はなかった (PDに関し, $p = 0.18$)。

^e 不安特性とMMPI回答時の年齢との間に有意な相互作用はなかった (PDに関し, $p = 0.35$)。

Abstract

衝動性および非衝動性のパーキンソン病患者における リスク選好性と学習特性

Risk and Learning in Impulsive and Nonimpulsive Patients With Parkinson's Disease

*. **Atbin Djamshidian, MD, Ashwani Jha, MBChB, Sean S. O'Sullivan, MRCPI, Laura Silveira-Moriyama, MD, PhD, Clare Jacobson, MSc, Peter Brown, MD, MRCP, Andrew Lees, FMedAcadSci, and Bruno B. Averbeck PhD

*Department of Molecular Neuroscience and Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies, UCL Institute of Neurology, London, United Kingdom

**2nd Neurological Department, General Hospital Hietzing with Neurological Center Rosenbuegel, Vienna, Austria

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者における行動変化、薬物療法、認知機能の間の相互作用はほとんど明らかにされていない。本研究では、衝動的・強迫的行動 (impulsive or compulsive behavior; ICB) を伴うあるいは伴わないPD患者において、作業記憶、学習、リスク回避について評価し、年齢を一致させた対照群と比較した。ICBを伴うPD患者群は、対照群またはICBを伴わないPD患者群よりも、作業記憶の成績が不良であった。またICBのあるPD患者では、ドパミン作動薬「on」時と「off」時を比較すると、「off」時に

において、ネガティブフィードバックからの学習が低下し、ポジティブフィードバックからの学習は上昇していた。このような服薬状況と学習との相互作用は、ICBの診断を受けていないPD患者の結果とは正反対であった。さらに、服薬「on」時のPD群は対照群に比べてリスク選好傾向が上昇しており、病的賭博およびICBを伴うPD患者サブグループでは、PD群よりも全体のリスク選好傾向がさらに高かった。以上の所見から、PD患者のいくつかの行動は、服薬状況および衝動的行動の診断の有無によって特異的な影響を受けると考えられる。

Movement Disorders, Vol. 25, No. 13, 2010, pp. 2203–2210

Key Word パーキンソン病, 衝動制御障害, リスクと学習, 記憶

Table 1 被験者の背景因子

	Controls	PD	PD+ ICB	P
Participants in total (n)	22	12	18	
Age (yr)				
Currently	55 ± 3.0	63.6 ± 2.2	55 ± 2.1	0.051
At disease onset	–	50.9 ± 2.2	43.9 ± 2.1	0.04
Disease duration (yr)	–	12.7 ± 2.1	10.9 ± 1.2	0.8
Education (yr)	13.8 ± 0.7	14.2 ± 1.3	12.2 ± 0.9	>0.15
DDS	–	–	6	
Pathological gambling	–	–	10	
Hypersexuality	–	–	9	
Compulsive shopping	–	–	5	
Binge eating	–	–	7	
Kleptomania	–	–	1	
Punding	–	–	2	
Morning L-dopa dose (mg)	–	170 ± 21	185 ± 32	0.3
Total L-dopa dose (mg)	–	604 ± 73	752 ± 109	0.36
LEU dose (mg)	–	732 ± 203	971 ± 183	0.1
DA (patients)	–	7	9	0.89
MAO inhibitor (patients)	–	5	6	0.6
Entacapone (patients)	–	5	6	0.6
UPDRS OFF medication	–	24 ± 1.6	38 ± 3.4	0.002
UPDRS ON medication	–	13 ± 1.4	18 ± 2.2	0.12
Average improvement in UPDRS (%)	–	46	53	

すべての値は平均値 ± SEM。病的賭博は DSM-IV の基準、強迫的買い物行動は McElroy らの基準^{35*}、性欲過剰は Voon ら^{36*}の質問票で評価した。反復常同行動 (punding) も評価した (Table 1 参照)。

DDS = ドパミン調節異常症候群 (dopamine dysregulation syndrome), UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, LEU = L-ドパ換算単位, DA = ドパミンアゴニスト, NS = 非有意

*日本語版注釈: Table 1 の出典は下記をご参照下さい。

35. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Smith JM, Strakowski SM. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1994;55:242–248.

36. Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:1254–1257.

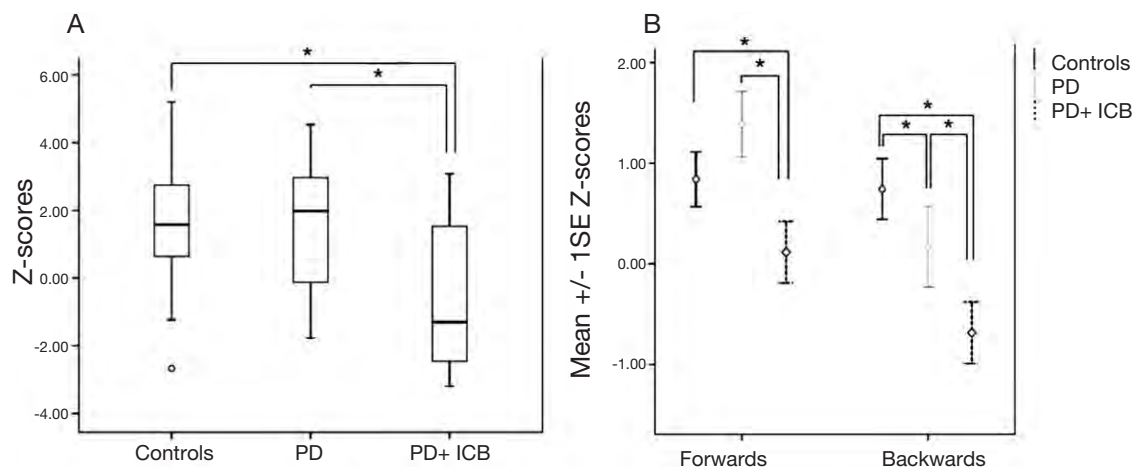


Figure 1 A: 作業記憶の総合成績。この箱ひげ図の「箱」は観察値の中央 50%を含み (すなわち上限は 75 パーセンタイル, 下限は 25 パーセンタイル), 「ひげ」は順番に並べた観察値の中央 95%を両端とする。「箱」内の水平バーは中央値を示す。対照群, ICB を伴わない PD 群, ICB を伴う PD 群。外れ値は丸印で示す。B: 3 群における課題 (順方向および逆方向の数唱課題) 別の作業記憶。値は平均値 (± 1 SEM)。両図とも有意差は「*」で示した。

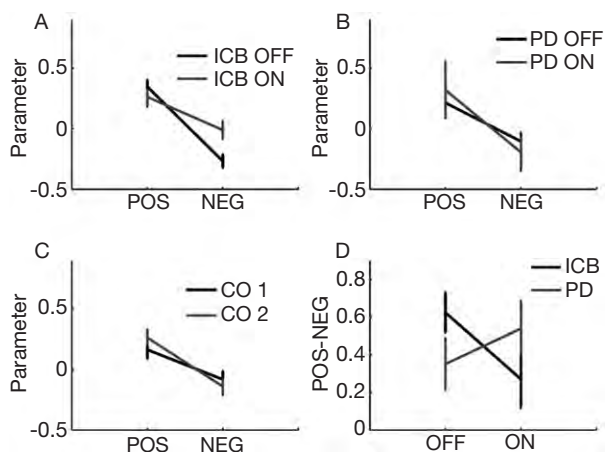


Figure 3 ICB を伴う PD 群, ICB を伴わない PD 群, 対照群におけるポジティブおよびネガティブフィードバックからの学習。すべての値は平均値 (± 1 SEM)。A: 服薬「on」時および「off」時におけるポジティブおよびネガティブフィードバックからの学習 (ICB のある PD 群)。B: 服薬「on」時および「off」時におけるポジティブおよびネガティブフィードバックからの学習 (ICB を伴わない PD 群)。C: 対照群の第 1 回および第 2 回検査におけるポジティブおよびネガティブフィードバックからの学習。D: 服薬「on」時および「off」時におけるポジティブフィードバックとネガティブフィードバックからの学習を比較し, 被験者内の差を提示している (ICB を伴う PD 群と ICB を伴わない PD 群を比較)。

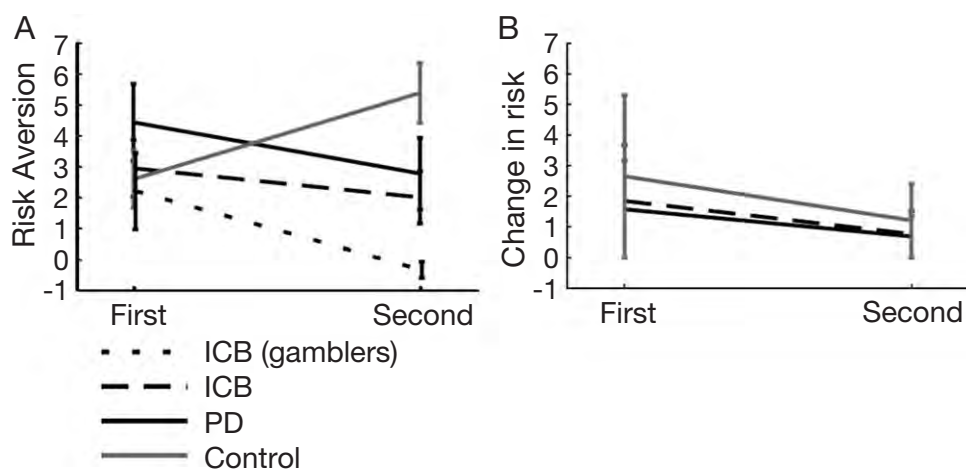


Figure 4 リスクに対する選好性。すべての値は平均値 (± 1 SEM)。A: ドパミン作動薬「on」時 (PD 患者の第 2 回検査) および「off」時 (PD 患者の第 1 回検査) における被験者群別のリスク選好性。Supporting Information に記載したリスクモデルのパラメータ c を示す。B: 「勝った」後のリスク選好性の変化。Supporting Information に記載したリスクモデルのパラメータ d を示す。[Supporting Information は, <http://onlinelibrary.wiley.com/> のオンライン版で閲覧可能]。

Abstract

本態性振戦および他の運動障害におけるアルコール摂取

Alcohol in Essential Tremor and Other Movement Disorders

*. **Giovanni Mostile, MD, PhD and Joseph Jankovic, MD

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

**Department of Neurosciences, University of Catania, Catania, Italy

本態性振戦 (essential tremor; ET) 患者の多くでは、アルコール摂取後、一時的な症状改善が認められる。しかし、この効果の持続時間は短く、その後にはリバウンドがみられ、また、アルコール依存症のリスクがあることから、ET の治療におけるアルコールの使用は不適当

とされている。過度のアルコール摂取が ET 発症のリスク因子であるのか、それとも ET の結果であるのかについては、これまでも議論がなされてきた。本総説では、ET および他の運動障害におけるアルコールの作用機序とその役割に関してレビューする。

Movement Disorders, Vol. 25, No. 14, 2010, pp. 2274–2284

Key Word 本態性振戦, アルコール, アルコール依存症, ミオクローヌス, ジストニア

Table 1 アルコールによって改善・増悪・発症する運動障害

1. Acute alcohol effects	2.1.3 Tic/Tourettism ^{15,24,25}
1.1 Temporarily improved movement disorders	2.1.4 Stereotypies ^{26–28}
1.1.1 Tremor	2.1.5 Parkinsonism ^{27–29}
Essential ^{2,3}	2.1.6 Periodic limb movements ³⁰
Symptomatic ⁴ (secondary to multiple sclerosis)	2.2 Movement disorders secondary to cerebellar degeneration ³¹ :
Task-specific ⁵	2.2.1 Tremor
1.1.2 Primary focal dystonia	2.2.2 Cerebellar 3-Hz leg tremor
Cervical dystonia ⁶	2.2.3 Ataxia
Blepharospasm ⁷	2.3 Movement disorders secondary to hepatic encephalopathy ^{31,32}
1.1.3 Myoclonus	2.3.1 Myoclonus/asterixis
Essential ⁸	2.4 Movement disorders secondary to hepatocerebral degeneration ^{31,32}
Epileptic ^{9,10}	2.4.1 Tremor
Symptomatic ¹¹	2.4.2 Segmental dystonia
1.1.4 Degenerative ataxia ^{9,10}	2.4.3 Myoclonus
1.1.5 Myoclonus-dystonia ^{12,13}	2.4.4 Ataxia
1.1.6 Tic ^{14–16}	2.4.5 Stereotypy
1.2 Triggered - exacerbated movement disorders	2.4.6 Parkinsonism
1.2.1 PNKD ^{17,18}	2.4.7 Chorea
1.2.2 Episodic ataxia ^{19–21}	3. Acute or chronic alcohol effects
2. Chronic alcohol effects	3.1.1 Wernicke's encephalopathy ^{140–142}
2.1 Movement disorders triggered by alcohol withdrawal	3.2.2 Central pontine (osmotic) myelinolysis ¹⁴²
2.1.1 Tremor ("delirium tremens") ²²	3.2.3 Marchiafava-Bignami ¹⁴⁷
2.1.2 Focal dystonia (cervical dystonia) ²³	

*日本語版注釈: Table 1 の出典リストは下記をご参照下さい。

- Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol* 2009;8:844–856.
- Koller WC, Hristova A, Brin M. Pharmacologic treatment of essential tremor. *Neurology* 2000;54(suppl 4):S30–S38.
- Hammond ER, Kerr DA. Ethanol responsive tremor in a patient with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:142–143.
- Bain PG, Findley LJ, Britton TC, et al. Primary writing tremor. *Brain* 1995;118:1461–1472.
- Biary N, Koller W. Effect on alcohol on dystonia. *Neurology* 1985;35:239–243.
- Mubaidin AF. Alcohol with xylocaine for treatment of eyelid dystonia. *Eur J Neurol* 2000;7:213–215.
- Fahn S, Sjaastad O. Hereditary essential myoclonus in a large Norwegian family. *Mov Disord* 1991;6:237–247.
- Genton P, Guerrini R. Antimyoclonic effects of alcohol in progressive myoclonus epilepsy. *Neurology* 1990;40:1412–1416.
- Lu CS, Chu NS. Alcohol and myoclonus. *Neurology* 1991;41:1165–1166.
- Jain S, Jain M. Action myoclonus (Lance-Adam syndrome) secondary to strangulation with dramatic response to alcohol. *Mov Disord* 1991;6:183.
- Quinn NP. Essential myoclonus and myoclonic dystonia. *Mov Disord* 1996;11:119–124.
- Kinugawa K, Vidailhet M, Clot F, Apartis E, Grabli D, Roze E. Myoclonus-dystonia: an update. *Mov Disord* 2009;24:479–489.
- Shapiro AK, Shapiro ES, Young JG, Feinberg TE. Signs, symptoms, and clinical course. In: Shapiro AK, Shapiro ES, Young JG, Feinberg TE, editors. *Gilles de la Tourette Syndrome*, second ed. New York: Raven Press; 1988. p 127–193.
- Müller-Vahl KR, Kolbe H, Dengler R. Alcohol withdrawal and

- Tourette's syndrome. *Neurology* 1997;48:1478-1479.
16. Müller-Vahl KR, Kolbe H, Dengler R. Gilles de la Tourettesyndrom. Einfluß von Nikotin, Alkohol und Marihuana auf die klinische Symptomatik. *Nervenarzt* 1997;68:985-989.
 17. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neurol* 1995;38:571-579.
 18. Bruno MK, Lee HY, Auburger GW, et al. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology* 2007;68:1782-1789.
 19. de Vries B, Mamsa H, Stam AH, et al. Episodic ataxia associated with EAAT1 mutation C186S affecting glutamate reuptake [published errata in *Arch Neurol* 2009;66:497 and *Arch Neurol* 2009;66(6):772.]. *Arch Neurol* 2009;66:97-101.
 20. Griggs RC, Moxley RT, III, LaFrance RA, McQuillen J. Hereditary paroxysmal ataxia: response to acetazolamide. *Neurology* 1978;28:1259-1264.
 21. Spacey SD, Materek LA, Szczygielski BI, Bird TD. Two novel CACNA1A gene mutations associated with episodic ataxia type 2 and interictal dystonia. *Arch Neurol* 2005;62:314-316.
 22. Charcot JM. Lecture XV. Tremors and choreiform movements. Rhythmic chorea. In: *Clinical Lectures on the diseases of the nervous system: delivered at the infirmary of La Salpêtrière, Vol. III*. London: The New Sydenham Society; 1889. p 183-187.
 23. De Keyser J. Spasmodic torticollis occurring during alcohol withdrawal. *Neurology* 1993;43:623-624.
 24. Sandyk R, Gillman MA. Transient Gilles de la Tourette syndrome following alcohol withdrawal. *Brit J Add* 1985;80:213-214.
 25. Cardoso F, Vargas AP. Persistent dyskinesia and obsessive-compulsive behavior following alcohol withdrawal. *Neurology* 1996;47:844.
 26. Mullin PJ, Kershaw P W, Bolt JM. Choreoathetotic movement disorder in alcoholism. *Br Med J* 1970;4:278-281.
 27. Carlen PL, Lee MA, Jacob M, Livshits O. Parkinsonism provoked by alcoholism. *Ann Neurol* 1981;9:84-86.
 28. Neiman J, Borg S, Wahlund LO. Parkinsonism and dyskinesias during ethanol withdrawal. *Br J Addict* 1988;83:437-439.
 29. Shandling M, Carlen PL, Lang AE. Parkinsonism in alcohol withdrawal: a follow-up study. *Mov Disord* 1990;5:36-39.
 30. Gann H, Feige B, Fasihi S, van Calker D, Voderholzer U, Riemann D. Periodic limb movements during sleep in alcohol dependent patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:124-129.
 31. Neiman J, Lang AE, Fornazzari L, Carlen PL. Movement disorders in alcoholism: a review. *Neurology* 1990;40:741-746.
 32. Ferrara J, Jankovic J. Acquired hepatocerebral degeneration. *J Neurol* 2009;256:320-332.
 140. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:51-60.
 141. Baker KG, Harding AJ, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Neuronal loss in functional zones of the cerebellum of chronic alcoholics with and without Wernicke's encephalopathy. *Neuroscience* 1999;91:429-438.
 142. Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol Alcohol* 2009;44:136-140.
 147. Geibprasert S, Gallucci M, Krings T. Alcohol-induced changes in the brain as assessed by MRI and CT. *Eur Radiol* 2010;20:1492-1501.

Table 2 ETにおけるアルコール摂取・乱用を評価した症例対照研究

	Study design	ET case group			Control group			Outcome evaluation	OR (95% CIs)
		N	Age	Gender	N	Age	Gender		
Schroeder et al. (1982) ¹¹⁷	Clinical samples	36	59.1 [30-81]	All Men	36	-	All Men	Alcohol abuse/dependence (DSM III)	6 (2.15-16.7)
Koller et al. (1983) ¹²⁰	Clinical samples	30	63.4 [21-79]	All Men	60 ^a	65.6 [28-85]	All Men	Alcohol abuse/dependence (DSM III)	0.46 (0.14-1.54) ^b
Rautakorpi et al. (1983) ¹²¹	Community based ^c	194	64.6 ± 0.9	90 Women	125	62.9 ± 1	58 Women	Amount of alcohol intake	1.72 (0.6-4.96) ^d
Louis et al. (2004) ¹²²	Clinical samples	130	67.6 ± 15.2	68 Women	175	66.2 ± 11	97 Women	Amount of alcohol intake	1.25 (0.75-2.1) ^e
Jiménez-Jiménez et al. (2007) ¹²³	Clinical samples	142	65.2 ± 14.2	69 Women	284	65.4 ± 9.06	138 Women	Amount of alcohol intake	1.05 (0.67-1.65)
Louis et al. (2003) ¹²⁴	Clinical samples	100	70.7 ± 9.9 ^f	54 Women	143	66.2 ± 9.7	79 Women	Amount of alcohol intake ^g	1.88 (0.71-4.93)
Salemi et al. (1998) ¹²⁵	Community based	28	74.5 [24-88]	13 Women	28	75.5 [24-88]	13 Women	Alcohol user ^h	0.3 (0.02-2.3)
Louis et al. (2007) ¹²⁶	Community based ⁱ	235	75.6 ± 7.1 ^f	138 Women	4,379	74.1 ± 6.8	2,517 Women	Alcohol user ^j	1 (0.75-1.34)
Dogu et al. (2007) ¹²⁷	Clinical samples	105	52.9 ± 18.6	42 Women	105	50.7 ± 13.7	42 Women	Alcohol user	1.55 (0.84-2.86)

^a 振戦のない神経疾患症例。

^b 過去5年間の観察期間にスクリーニングされた高度アルコール依存症の者を対象

^c 年齢が40歳を超える集団。

^d 集団全体においてアルコール摂取量が200g/月を超える者を対象。

^e 最上位の四分位に属する者を対象。

^f 該当研究を除き、性別と年齢は各群で一致。

^g アルコール摂取量が1日2杯以上。

^h 5年以上にわたり慢性的にアルコールを摂取。

ⁱ 年齢が65歳以上の集団。

^j 生涯にわたりアルコール摂取量が1週間に1回以上。

* 日本語版注釈: Table 2 の出典リストは下記をご参照下さい。

117. Schroeder D, Nasrallah HA. High alcoholism rate in patients with essential tremor. *Am J Psychiatry* 1982;139:1471-1473.
120. Koller WC. Alcoholism in essential tremor. *Neurology* 1983;33:1074-1076.
121. Rautakorpi I, Marttila RJ, Rinne UK. Alcohol consumption of patients with essential tremor. *Acta Neurol Scand* 1983;68: 177-179.
122. Louis ED, Jurewicz EC, Applegate LK, Luchsinger JA, Factor-Litvak P, Parides M. Semiquantitative study of current coffee, caffeine, and ethanol intake in essential tremor cases and controls. *Mov Disord* 2004;19:499-504.
123. Jiménez-Jiménez FJ, de Toledo-Heras M, Alonso-Navarro H, et al. Environmental risks factors for essential tremor. *Eur Neurol* 2007;58:106-113.
124. Louis ED, Jurewicz EC, Applegate L, et al. Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environ Health Perspect* 2003;111:1707-1711.
125. Salemi G, Aridon P, Calagna G, Monte M, Savettieri G. Population-based case-control study of essential tremor. *Ital J Neurol Sci* 1998;19:301-305.
126. Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. *Eur J Neurol* 2007;14:1138-1146.
127. Dogu O, Louis ED, Tamer L, Unal O, Yilmaz A, Kaleagasi H. Elevated blood lead concentrations in essential tremor: a case-control study in Mersin, Turkey. *Environ Health Perspect* 2007;115:1564-1568.

Abstract

運動症状発現前のパーキンソン病に対する潜在的スクリーニング手段としての心電図の検討

Exploring the Electrocardiogram as a Potential Tool to Screen for Premotor Parkinson's Disease

*Ruksana Azhu Valappil, PhD, Jed E. Black, MD, Meredith J. Broderick, MD, Oscar Carrillo, RPSGT, Eric Frenette, MD, FRCP(C), Shannon S. Sullivan, MD, Samuel M. Goldman, MD, MPH, Caroline M. Tanner, MD, PhD, and James W. Langston, MD

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

REM 睡眠行動障害患者の多くはその後パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) または関連のシヌクレイノパチーを発症するが、これらの患者群で覚醒時に心電図を記録すると、年齢を一致させた対照群に比べ、心拍変動が低下しているとの仮説がある。本研究ではこの仮説を検証した。未治療の特発性 REM 睡眠行動障害患者 11 例 (男性 9 例, 女性 2 例, 平均年齢 63.3 歳, SD 7.5 歳) と、REM 睡眠行動障害を伴わない特発性不眠症の対照被験者 11 例 (男性 7 例, 女性 4 例, 平均年齢 59.5 歳, SD 8.7 歳) において心拍変動を比較した。心拍変動の低下をきたす別の原因を伴う被験者は除外した。ポリソムノグラフィ検査中に 1 誘導心電図を記録し、睡眠前の 5 分間のセグメントにおける覚醒時 R-R 間隔を用いて心拍変動を測定した。症例群と対照群の間で、R-R 間隔の時間領域解析、幾何学的解析、周

波数スペクトル解析の結果に有意差が認められた。判別関数解析では、被験者の 95.5% が正しく分類された (全体のモデルのフィットに関し、 $p = 0.016$)。Leave-one-out 法によるクロスバリデーションでは、被験者の 77.3% が正しく分類された。特発性 REM 睡眠行動障害患者では、覚醒時心拍変動が対照群に比べて有意に低下しており、交感神経および副交感神経の機能異常が示唆された。REM 睡眠行動障害患者はその後、PD などの Lewy 小体病でみられる運動症状および認知機能異常を呈する可能性がある。PD では心臓自律神経障害もみられることから、心拍変動の低下は PD の早期徴候であることが示唆される。PD などの Lewy 小体病のスクリーニングにおいて、日常的な心電図検査で測定した心拍変動を活用できる可能性がある。

Movement Disorders, Vol. 25, No. 14, 2010, pp. 2296–2303

Key Word 心拍変動, 心電図, 心臓自律神経障害, パーキンソン病, 運動症状発現前のパーキンソン病

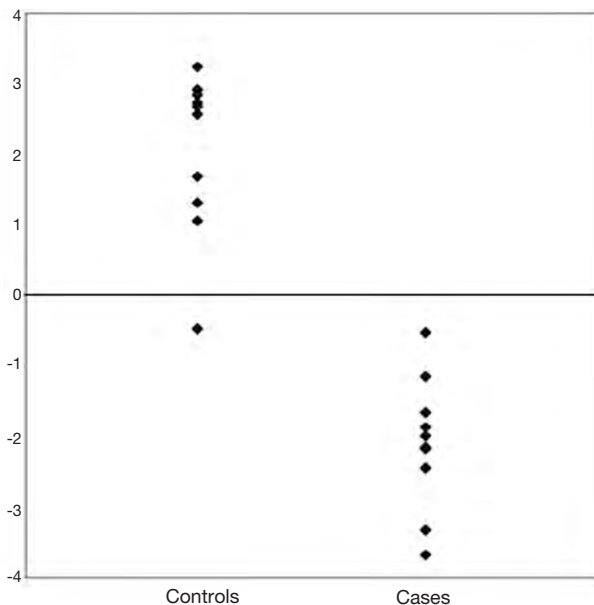


Figure 3 症例群および対照群の判別分類スコア (discriminant classification score)。対照群と症例群 (特発性 REM 睡眠行動障害) の判別分類スコアを示す。全体のモデルのフィットは統計学的に有意であり ($p = 0.016$)、被験者の 95.5% が正しく分類され、誤分類は対照被験者 1 例であった。Leave-one-out 法によるクロスバリデーションでは、被験者の 77.3% が正しく分類され、誤分類は症例 2 例と対照被験者 3 例であった。

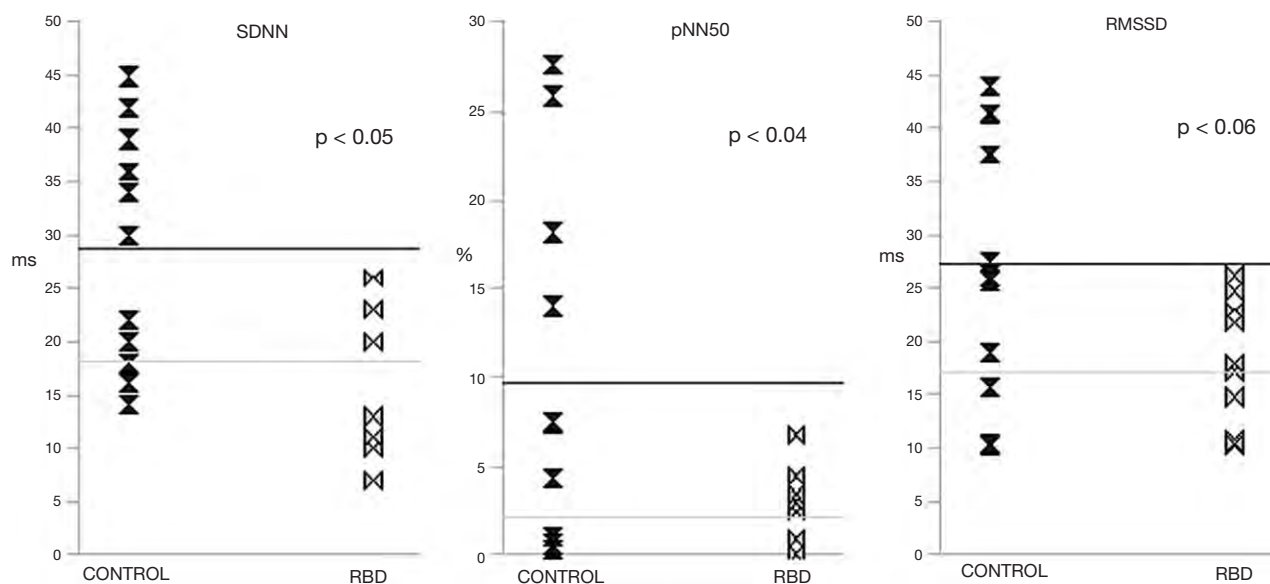


Figure 1 心拍変動の時間領域解析の結果。心拍変動の時間領域解析の指標として、R-R 間隔の標準偏差 (standard deviation of RR intervals; SDNN)、連続する 2 つの R-R 間隔が 50 msec を超える割合 (percentage of consecutive RR intervals differing by more than 50 msec; pNN50)、連続する R-R 間隔の差を二乗した平均値の平方根 (root mean square difference of successive RR intervals; RMSSD) を示し、対照群と REM 睡眠行動障害群との間で比較している。SDNN ($p < 0.05$) と pNN50 ($p < 0.04$) は対照群に比べて特発性 REM 睡眠行動障害群で有意に低下していた。RMSSD も特発性 REM 睡眠行動障害群のほうが低値であった。

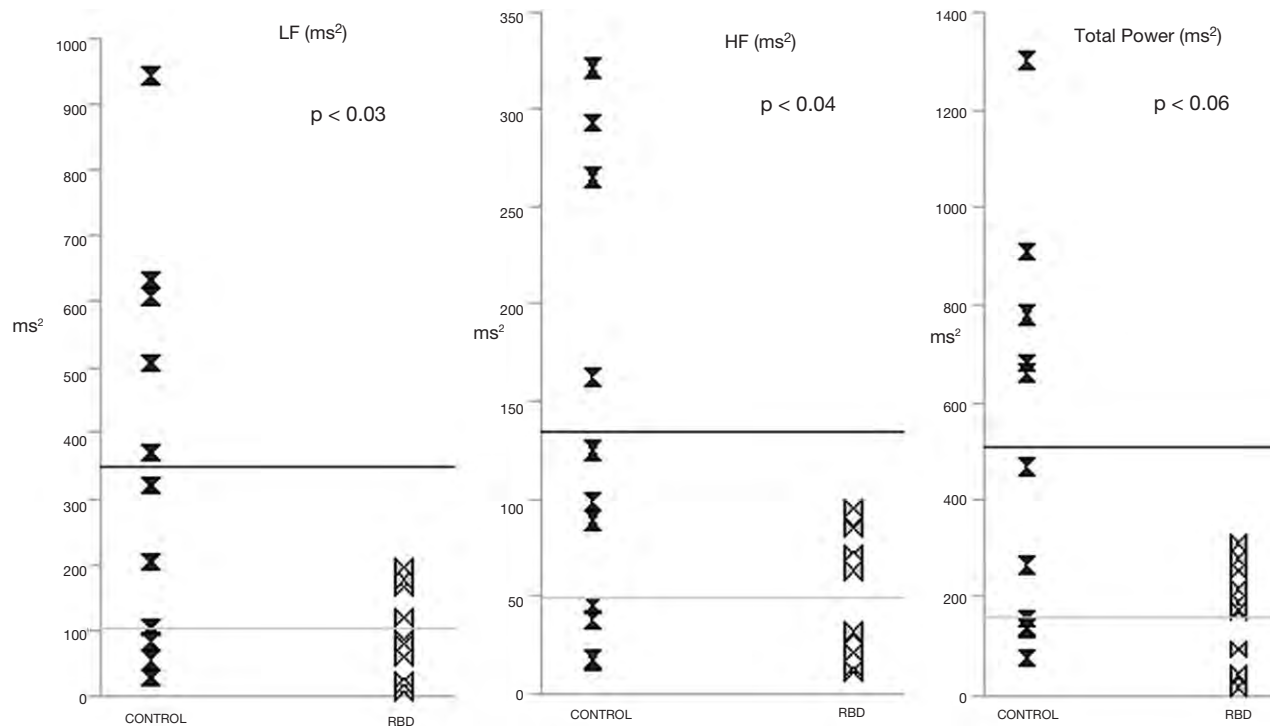


Figure 2 高速フーリエ変換 (fast Fourier transform; FFT) で算出した心拍変動の周波数領域解析の結果。心拍変動の周波数領域解析の指標として、低周波成分 (low frequency; LF) のパワー (ms^2)、高周波成分 (high frequency; HF) のパワー (ms^2)、総パワー (ms^2) を示し、対照群と特発性 REM 睡眠行動障害群を比較している。LF ($p < 0.03$) と HF ($p < 0.04$) のパワーは、対照群に比べて特発性 REM 睡眠行動障害群で有意に低下していた。総パワーも特発性 REM 睡眠行動障害群のほうが低値であった。

Abstract

特発性 REM 睡眠行動障害における心臓自律神経障害

Cardiac Autonomic Dysfunction in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder

*. **Ronald B. Postuma, MD, MSc, Paola A. Lanfranchi, MD, MSc, Helene Blais, BSc, Jean-Francois Gagnon, PhD, and Jacques Y. Montplaisir, MD, PhD

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

**Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Coeur, Montréal, Québec, Canada

特発性 REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder; RBD) 患者のうち、将来的にパーキンソン病または Lewy 小体型認知症を発症する患者の割合は 50% を超えると考えられる。症状のスクリーニングや MIBG シンチグラフィの所見から、特発性 RBD は自律神経異常を伴うことが示唆されているが、自律神経異常によって神経変性疾患を予測できるか否かは不明である。特発性 RBD 患者 99 例のコホートから、パーキンソニズムまたは認知症を発症した患者を選択した。この患者群の年齢、性別、追跡調査期間は、これらの疾患を発症しなかった RBD 患者群および対応する非 RBD の対照群と一致していた。試験参加時のポリソムノグラフィ記録を用い、時間領域解析 (平均 R-R 間隔および R-R 間隔の標準偏差) および周波数領域解析 (低周波成分と高周波成分) を含む心拍間隔 (R-R 間隔) の変動に関する指標を後向きに評価した。神経変性疾患を発症した特発性 RBD 患者 21 例 (パーキンソン病 11 例, 多系統萎縮症 1 例, 認知症 9 例) を対象とした。ポリソムノグラフィ検査時の平均年齢は 66 歳で、男性が

86% を占めた。ポリソムノグラフィ検査は神経変性疾患が明らかになる平均 6.7 年前に実施されていた。すべての特発性 RBD 患者と対照群とを比較したところ、R-R 間隔の標準偏差 (24.6 ± 2.2 ms vs. 35.2 ± 3.5 ms, $p = 0.006$), 超低周波成分のパワー (238.6 ± 99.6 ms² vs. 840.1 ± 188.3 ms², $p < 0.001$), 低周波成分のパワー (127.8 ± 26.3 ms² vs. 288.7 ± 66.2 ms², $p = 0.032$) に有意な低下が認められた。特発性 RBD 患者群と対照群との間には明らかな差があったにもかかわらず、神経変性疾患を発症した患者群および非発症患者群との間では、どの指標についても差が認められなかった。R-R 間隔の変動を解析した結果、特発性 RBD 患者には相当程度の自律神経障害があることが示された。ただし、その後に明確な神経変性疾患を発症する患者でも発症しない患者でも、この自律神経障害に違いはなかった。この知見から、パーキンソン病または Lewy 小体型認知症の合併とは独立に、自律神経障害が RBD に関連することが示唆される。

Movement Disorders, Vol. 25, No. 14, 2010, pp. 2304–2310

Key Word

REM 睡眠行動障害, パーキンソン病, Lewy 小体型認知症, 自律神経

Table 2 最終的な疾患状態別に示した特発性 RBD 患者の心拍変動

	Remained disease free (n = 21)	Developed Disease (n = 21)	P	PD (n = 11)	P (to disease free)	Dementia (n = 9)	P (to disease free)	P (PD vs. dementia)
Age at PSG (yr)	65.2 ± 1.7	66.8 ± 1.4	0.51	64.4 ± 1.5	0.82	69.4 ± 2.6	0.21	0.13
Sex	18/3	18/3	1.0	10/1	1.0	8/1	1.0	1.0
Interval from PSG to last evaluation (yr)	6.4 ± 0.67	6.8 ± 0.97	0.94	5.3 ± 1.2	0.82	8.1 ± 1.6	0.35	0.18
Interval of symptoms to PSG (yr)	6.0 ± 1.7	4.6 ± 0.66	0.45	4.2 ± 0.98	0.20	4.8 ± 1.1	0.55	0.24
RR interval (ms)	947.8 ± 33.4	943.5 ± 30.8	0.72	969.8 ± 35.0	0.48	932.1 ± 55.2	0.86	0.77
RR standard deviation (ms)	25.4 ± 3.8	23.8 ± 2.1	0.57	23.8 ± 2.5	0.46	24.9 ± 3.8	0.72	0.82
VLF (ms ²)	320.7 ± 193.8	156.6 ± 52.5	0.95	173.1 ± 87.8	0.73	138.4 ± 64.8	0.72	0.66
LF (ms ²)	111.3 ± 45.5	144.3 ± 27.3	0.064	155.1 ± 37.3	0.051	146.3 ± 44.1	0.15	0.82
HF (ms ²)	179.4 ± 51.5	113.1 ± 17.4	0.57	129.0 ± 28.6	0.43	101.4 ± 19.7	0.93	0.77
Frequency respiration (Hz)	0.26 ± 0.011	0.26 ± 0.011	0.72	0.25 ± 0.015	0.82	0.28 ± 0.014	0.23	0.23
Total power	959.6 ± 295.3	669.0 ± 107.0	0.57	642.6 ± 131.8	0.48	752.3 ± 190.6	0.72	0.82
LF/HF ratio	1.6 ± 0.46	1.4 ± 0.25	0.40	1.4 ± 0.36	0.37	1.4 ± 0.37	0.40	0.94

結果は平均値±標準誤差で示す。

RBD = REM 睡眠行動障害, PSG = ポリソムノグラフィ検査, VLF = 超低周波成分, LF = 低周波成分, HF = 高周波成分, PD = パーキンソン病

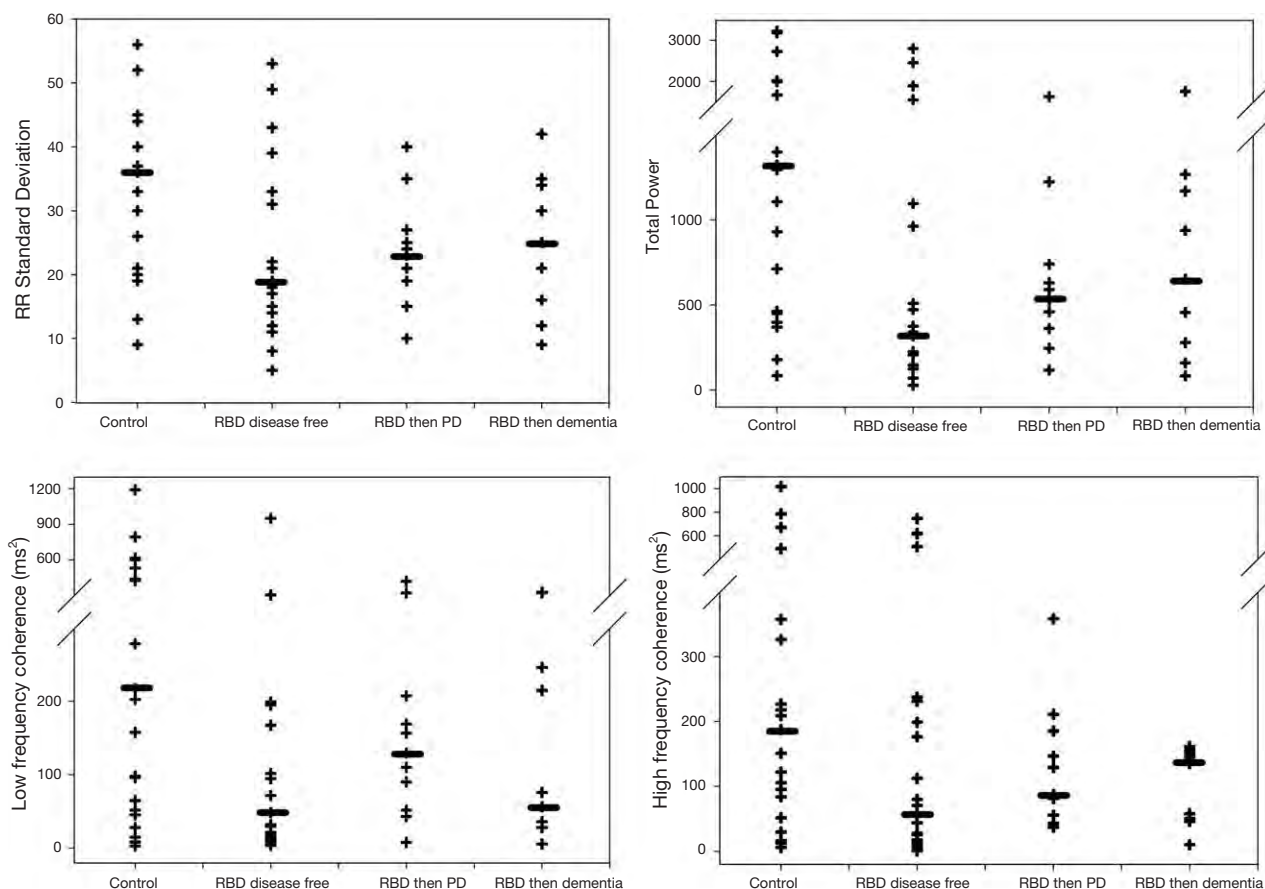


Figure 1 心臓自律神経機能に関する4つの指標 (R-R 間隔の標準偏差, 総パワー, 高周波成分, 低周波成分) の散布図。RBD の有無および最終的な疾患転帰別に示す。各散布図の水平バーは各群の中央値を示す。RBD = REM 睡眠行動障害

Abstract

パーキンソン病患者の臭気同定障害は神経精神医学的合併症のリスク上昇と関連する

Odor Identification Deficits are Associated with Increased Risk of Neuropsychiatric Complications in Patients with Parkinson's Disease

*Randolph Stephenson, MD, David Houghton, MD, MPH, Sri Sundararajan, BA, Richard L. Doty, PhD, Matthew Stern, MD, Sharon X. Xie, PhD, and Andrew Siderowf, MD, MSCE

*Department of Neurology University of Pennsylvania, School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA

嗅覚障害はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の経過早期に発現するが、その予後因子としての意義は不明である。本研究では、嗅覚障害の程度がその後のPD合併症のリスクと関連するか否かを検討した。PD患者100例がUniversity of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) に自己回答した。この嗅覚検査が実施された時期は、初期診断から平均3.6年後であった。平均6.8年間の追跡調査を行い、診療録の精査により、認知機能の低下や幻視といったPDの精神神経症状の発現状況を確認した。転倒やジスキネジアといった運動機能の転帰についても、発現率を求めた。嗅覚検査のスコアを四分位数で検討したところ、同スコ

アが低いほど、神経精神医学的合併症のリスクが高いという有意な傾向が認められた。また、嗅覚検査成績の最下位四分位に属する被験者は、基準とした最上位四分位の被験者に比べ、幻覚 (HR = 4.70, 95% CI = 1.64 ~ 13.42) および認知機能低下 (HR = 3.10, 95% CI = 1.05 ~ 9.21) のリスク (補正後) が有意に高かった。嗅覚障害とジスキネジアとの間に関連性はなく、転倒リスクとの関連も軽微に過ぎなかった。これらの知見から、PD早期における嗅覚障害の程度は、PDの神経精神医学的合併症のリスクに関する有用なマーカーとなる可能性が示唆される。

Movement Disorders, Vol. 25, No. 13, 2010, pp. 2099–2104

Key Word パーキンソン病, 嗅覚, 認知症, 幻視

Table 1 ベースライン時のUPSIT成績別の精神神経症状・運動症状のリスク

	Unadjusted hazard ratio	Adjusted hazard ratio
Hallucinations		
Highest quartile	Reference	Reference
Second quartile	1.56 (0.55, 4.43)	1.41 (0.49, 4.05)
Third quartile	2.09 (0.73, 5.90)	1.63 (0.53, 5.08)
Lowest quartile	6.71 (2.40, 18.71) ^a	4.70 (1.64, 13.42) ^a
p-Value for trend	0.006	0.008
Cognitive decline		
Highest quartile	Reference	Reference
Second quartile	1.04 (0.37, 2.94)	0.86 (0.30, 2.46)
Third quartile	2.61 (0.94, 7.27)	1.73 (0.57, 5.23)
Lowest quartile	5.59 (1.94, 16.17) ^b	3.10 (1.05, 9.21) ^c
p-Value for trend	0.002	0.03
Falls		
Highest quartile	Reference	Reference
Second quartile	0.92 (0.43, 1.95)	0.91 (0.42, 1.96)
Third quartile	1.58 (0.78, 3.22)	1.26 (0.57, 2.77)
Lowest quartile	2.56 (1.18, 5.52) ^c	1.93 (0.85, 4.34)
p-Value for trend	0.04	0.16
Dyskinesias		
Highest quartile	Reference	Reference
Second quartile	1.31 (0.59, 2.90)	1.67 (0.73, 3.85)
Third quartile	1.02 (0.44, 2.37)	1.67 (0.67, 4.19)
Lowest quartile	1.04 (0.41, 2.69)	2.42 (0.76, 7.65)
p-Value for trend	0.90	0.22

^a $p < 0.001$

^b $p < 0.01$

^c $p < 0.05$

括弧内の数字は95%信頼限界である。補正解析では、臭覚検査時の年齢、性別、罹病期間、Hoehn and Yahr (HY) 分類を考慮した。a, b, cの記号で示したp値は、各四分位を基準の四分位と比較したものである。

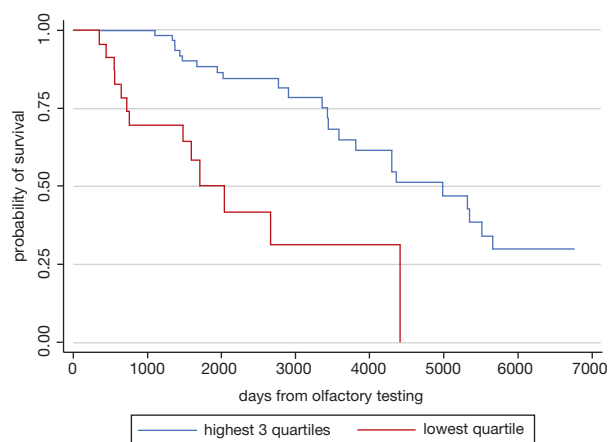


Figure 1 幻視のリスクを示す Kaplan-Meier プロット。ベースライン時の臭覚検査成績が最下位四分位の被験者と、上位3つの四分位に属する被験者とを比較している (HR = 3.53, 95% CI = 1.64 ~ 7.61)。

Abstract

早期パーキンソン病におけるプラミペキソール徐放性製剤 1日1回投与の多施設共同無作為化二重盲検試験

Randomized, Double-Blind, Multicenter Evaluation of Pramipexole Extended Release Once Daily in Early Parkinson's Disease

*Robert A. Hauser, MD, Anthony H.V. Schapira, MD, DSc, FRCP, FMedSci, Olivier Rascol, MD, PhD, Paolo Barone, MD, Yoshikuni Mizuno, MD, Laurence Salin, MD, Monika Haaksma, MD, Nolwenn Juhel, and Werner Poewe, MD

*Department of Neurology, University of South Florida, Tampa, Florida, USA

本試験の目的は、早期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) において、プラミペキソール徐放性製剤 (extended release; ER) 1日1回投与の有効性と安全性を評価することである。プラミペキソール速放性製剤 (immediate release; IR) の1日3回投与は、PDの治療に有効であり、一般に忍容性も良好である。現在では、プラミペキソールの剤形としてERも利用できる。今回、早期PD患者を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ・実薬対照試験を実施した。プラミペキソールERとプラセボとを比較する主要有効性評価および安全性評価を18週目に行った。被験者259例をプラミペキソールER1日1回投与群、プラミペキソールIR1日3回投与群、プラセボ投与群に対して2:2:1の割合で無作為に割り付けた。レボドパ (L-ドパ) の救援 (rescue) 投与を必要とした患者は、プラセボ群では7例 (14%)、プラミペキソールER群では3例 (2.9%, $p = 0.0160$)、プラミペキソールIR群では1例 (1.0%, $p = 0.0017$) であった。試験開始時と18週目とを比較した、L-ドパ

救援投与後の評価も含めた Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part II (日常生活動作 (activity of daily living; ADL)) + Part III (運動機能) スコアの補正後の平均 [標準誤差 (standard error; SE)] 変化は、プラセボ群で -5.1 (1.3)、プラミペキソールER群で -8.1 (1.1) ($p = 0.0282$)、プラミペキソールIR群で -8.4 (1.1) ($p = 0.0153$) であった。L-ドパ救援投与後のデータを打ち切りとした UPDRS Part II (ADL) + Part III (運動機能) スコアの補正後平均 (SE) 変化は、プラセボ群で -2.7 (1.3)、プラミペキソールER群で -7.4 (1.1) ($p = 0.0010$)、プラミペキソールIR群で -7.5 (1.1) ($p = 0.0006$) であった。プラセボ群と比較してプラミペキソールER群においてより高頻度に見られた有害事象は、傾眠、悪心、便秘、疲労などであった。プラミペキソールERの1日1回投与はプラセボに比べて有効であり、プラミペキソールIRの1日3回投与と同等の有効性および忍容性を示した。

Movement Disorders, Vol. 25, No. 15, 2010, pp. 2542–2549

Key Word プラミペキソール徐放性製剤, パーキンソン病, 治療, ドパミンアゴニスト

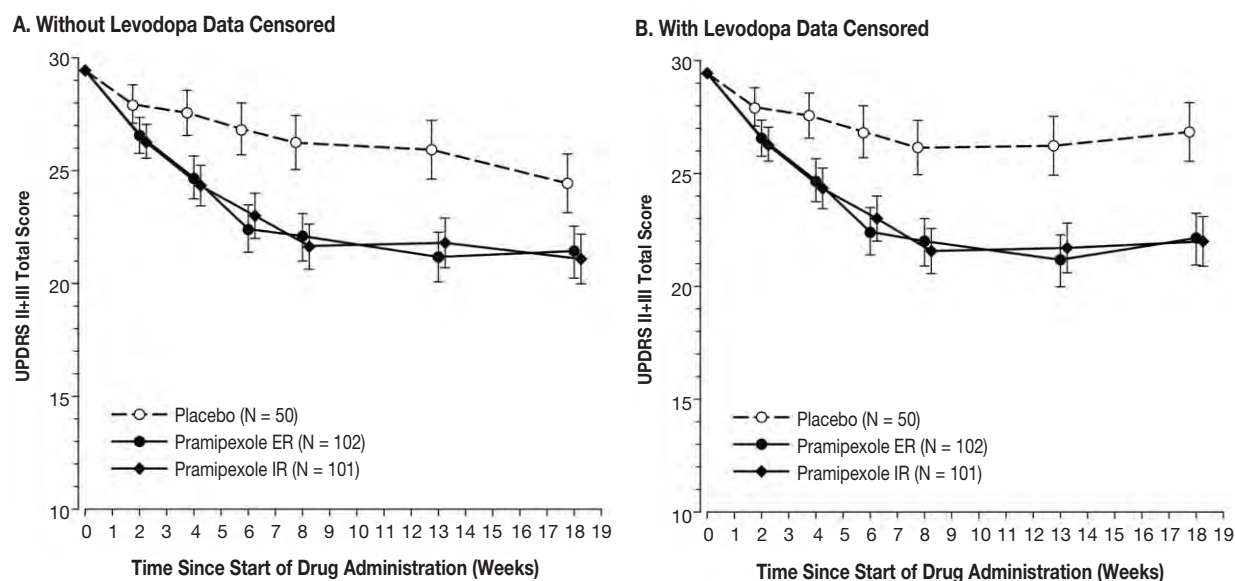


Figure 2 UPDRS Part II (ADL) + Part III (運動機能) スコアの推移 (L-ドパ投与後のデータを打ち切りとした場合としない場合)

Table 3 有害事象

	Placebo	Pramipexole	
		ER	IR
Number of treated subjects (N)	50	106	103
Total discontinuations, N (%)	4 (8.0)	21 (19.8)	15 (14.6)
AEs by category, N (%)			
Any	35 (70.0)	81 (76.4)	81 (76.8)
Severe ^a	1 (2.0)	4 (3.8)	6 (5.8)
Serious ^b	1 (2.0)	5 (4.7)	3 (2.9)
Drug-related	19 (38.0)	61 (57.5)	66 (64.1)
Leading to discontinuation	2 (4.0)	11 (10.4)	8 (7.8)
AEs by type, ^c N (%)			
Somnolence	7 (14.0)	34 (32.1)	34 (33.0)
Nausea	2 (4.0)	22 (20.8)	22 (21.4)
Constipation	0 (0.0)	13 (12.3)	16 (15.5)
Fatigue	1 (2.0)	7 (6.6)	7 (6.8)

^a 就労もしくは日常生活に支障をきたすか、不可能とするもの。

^b 致命的または生命を脅かしたり、入院を必要としたり、もしくは重大な身体能力障害をきたすもの。

^c どちらかのプラミペキソール群で発現頻度が5%以上であり、プラミペキソール群のほうがプラセボ群よりも3%ポイントを超えて発現頻度が高かったもの。MedDRAによる種類別に、ER群の発現率に関して降順に示す。

ER = 徐放性製剤, IR = 速放性製剤, AEs = 有害事象

Abstract

大脳基底核の血液酸素化レベル依存性活性化は未治療 (de novo) パーキンソン病の特定症状と関連する

Blood Oxygenation Level-Dependent Activation in Basal Ganglia Nuclei Relates to Specific Symptoms in De Novo Parkinson's Disease

*Janey Prodoehl, PT, PhD, Mathew Spraker, PhD, Daniel Corcos, PhD, Cynthia Comella, MD, and David Vaillancourt, PhD

*Department of Kinesiology and Nutrition, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, USA

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の対症療法および疾患修飾療法の開発にあたり、PD の重症度と密接に関連する大脳基底核機能の非侵襲的評価法の確立が強く求められている。本研究では、個々の大脳基底核を構成する神経核における血液酸素化レベル依存性 (blood oxygenation level-dependent; BOLD) 活性化と、早期未治療 (de novo) PD の個々の主要運動徴候 (寡動, 固縮, 振戦, 体幹機能 / 平衡 / 歩行) の重症度との関連を検討した。早期の未治療 (de novo) PD 患者 20 例と対照被験者 20 例において、既に確立されている精密把持課題 (precision grip force task) を行い、課題実行中に BOLD 活性化を 3 T MRI で測定した。大脳基底核に加え、特定の視床領域および皮質領域の活性化も検討した。本研究の結果、新たに 3 つの知見が得られた。第 1 に、Unified Parkinson's Disease

Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) の総合スコアと、両側尾状核, 両側被殻, 対側淡蒼球外節, 両側視床下核, 対側黒質, 視床の BOLD 活性化との間に、有意な逆相関が認められた。第 2 に、寡動の症状により、大脳基底核および視床の BOLD 活性化を最も高い一貫性で予測できた。また、対側淡蒼球内節の BOLD 活性化と振戦との間にも、関連が認められた。第 3 に、未治療 (de novo) PD における一次運動野と補足運動野の皮質活動低下は、運動症状と関連していなかった。これらの知見から、大脳基底核における BOLD 活性化と最も一貫して関連する症状は寡動であり、機能的 MRI 検査は、未治療 (de novo) PD 患者の大脳基底核機能状態の非侵襲的マーカーとして有用である可能性が高いことが示された。

Movement Disorders, Vol. 25, No. 13, 2010, pp. 2035–2043

Key Word fMRI, パーキンソン病, 大脳基底核, BOLD, 疾患重症度

Table 2 対照群よりも低い PD 群の脳活動

ROI	Center of mass (X,Y,Z)	Group (df = 1.38)
Basal ganglia		
C caudate	(-11.2,9.0,11.2)	F = 10.45, P < 0.01
I caudate	(12.2,9.0,11.3)	F = 7.91, P < 0.01
C anterior putamen	(-22.3,7.0,6.8)	F = 12.07, P < 0.01
I anterior putamen	(22.3,7.0,6.8)	F = 11.16, P < 0.01
C posterior putamen	(-26.7,-5.4,3.8)	F = 12.67, P < 0.01
I posterior putamen	(26.7,-5.4,3.8)	F = 10.48, P < 0.01
C GPe	(-19.8,-4.0,3.9)	F = 14.10, P < 0.001
I GPe	(19.8,-4.0,3.9)	F = 11.37, P = 0.01
C GPi	(-16.0,-4.4,1.6)	F = 9.16, P < 0.01
I GPi	(16.0,-4.4,1.6)	F = 8.17, P < 0.01
C STN	(-10.7,-13.7,-3.4)	F = 10.91, P < 0.01
I STN	(10.1,-13.3,-3.4)	F = 9.10, P < 0.01
C SN	(-13.9,-19.8,-5.1)	F = 18.27, P < 0.001
I SN	(13.6,-19.0,-5.6)	F = 6.05, P < 0.05
Thalamus		
C medial	(-19.2,-23.1,13.4)	F = 11.66, P < 0.01
C lateral	(-23.0,-24.6,13.5)	F = 9.55, P < 0.01
Cortex		
C M1	(-37.0,-22.2,44.4)	F = 12.81, P < 0.001
SMA	(6.8,19.1,58.5)	F = 11.34, P < 0.01

太字は $p < 0.05$ で有意な結果を示す。関心領域解析の方法は Supporting Information を参照のこと。ROI = 関心領域, Center of mass (中心点) = 各 ROI の中心点を示す Talairach の X, Y, Z 座標, df = 自由度, C = 対側, I = 同側, GPe = 淡蒼球外節, GPi = 淡蒼球内節, STN = 視床下核, SN = 黒質, M1 = 一次運動野, SMA = 補足運動野 [Supporting Information は, <http://onlinelibrary.wiley.com/> のオンライン版で閲覧可能]。

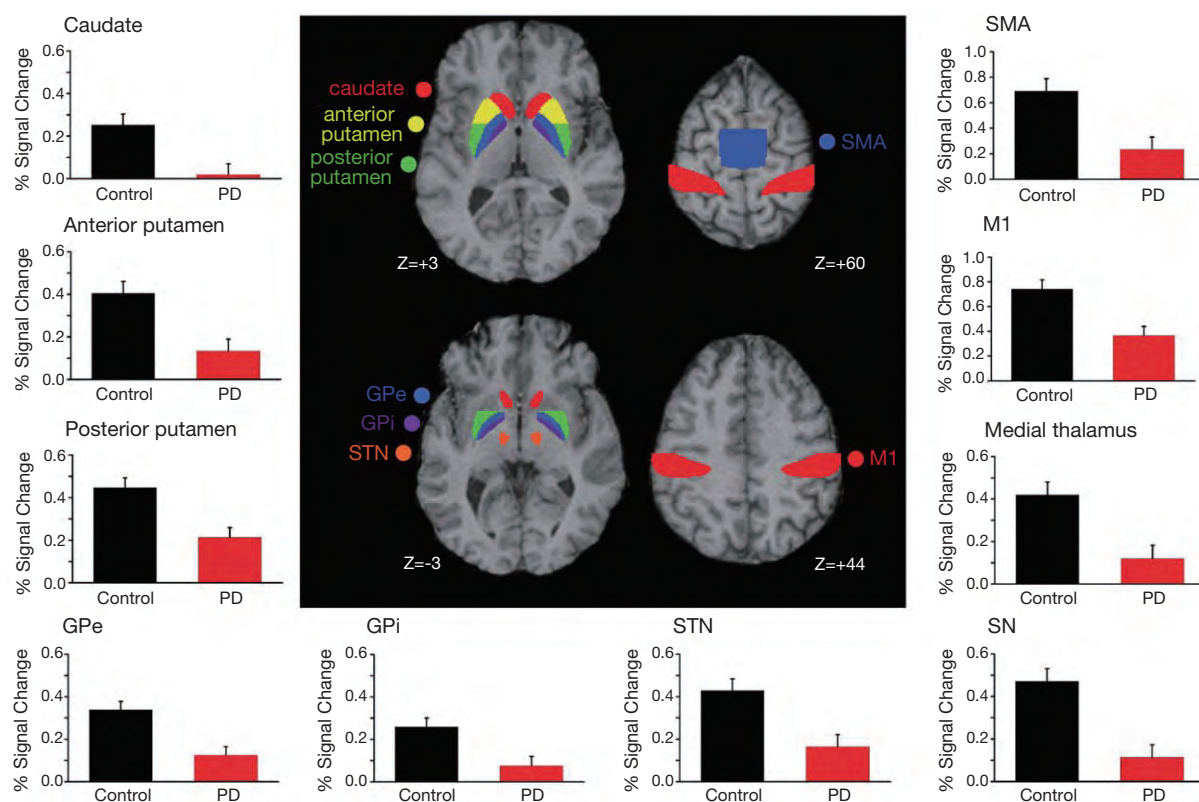


Figure 2 中央の図は、検討した大脳基底核および皮質の関心領域 (region of interest; ROI) を示す。その他の図は、対照被験者 (黒色バー) と PD 患者 (赤色バー) における対側大脳基底核、内側視床および皮質 ROI のシグナル変化 (%) を示す。エラーバーは群平均の標準誤差を示す。

Table 3 重回帰分析の結果

ROI	Beta coefficient				Adjusted R ²	F	P
	Bradykinesia	Rigidity	Tremor	Axial function			
C caudate	-1.00	0.35	0.22	—	0.46	6.34	0.005
I caudate	-0.92	0.31	0.21	—	0.35	4.34	0.020
C anterior putamen	-0.67	—	—	—	0.42	14.47	0.001
I anterior putamen	-0.49	—	—	—	0.20	5.71	0.028
C posterior putamen	-0.67	—	—	—	0.42	14.82	0.001
I posterior putamen	-0.54	—	—	—	0.25	7.35	0.014
C GPe	-0.60	—	—	—	0.32	10.12	0.005
I GPe	-0.48	—	—	—	0.19	5.34	0.033
C Gpi	-0.59	—	0.54	-0.16	0.44	5.95	0.006
I Gpi	-0.47	—	0.25	—	0.10	2.02	0.162
C STN	-1.10	0.47	0.25	—	0.50	7.11	0.003
I STN	-0.98	0.33	0.34	-0.04	0.41	4.24	0.017
C SN	-0.31	-0.32	—	—	0.27	4.45	0.028
I SN	—	-0.70	—	0.47	0.16	2.76	0.092
M thalamus	-0.79	0.27	—	—	0.46	9.26	0.002
L thalamus	-0.86	0.50	0.33	—	0.20	2.58	0.090
SMA	-0.67	0.36	0.48	—	0.16	2.19	0.129
M1	-0.29	—	—	—	0.03	1.63	0.218

各β係数の太字は有意な回帰係数を示す ($p < 0.05$)。太字で表示した回帰モデルの p 値は有意な回帰モデルを示す ($p < 0.05$)。「—」は、回帰モデルにおいて該当項目の変数が選択されなかったことを示す。

Abstract

無症候性の *LRRK2* 変異キャリアではドパミンターンオーバーが亢進している

Dopamine Turnover Increases in Asymptomatic *LRRK2* Mutations Carriers

*Vesna Sossi, PhD, Raul de la Fuente-Fernández, Ramachandiran Nandhagopal, DM, Michael Schulzer, MD, PhD, Jessamyn McKenzie, LPN, Thomas J. Ruth, PhD, Jan O. Aasly, Matthew J. Farrer, PhD, Zbigniew K. Wszolek, MD, and Jon A. Stoessl, MD, FRCPC

*Department of Physics and Astronomy, University of British Columbia, Vancouver British Columbia, Canada

ドパミンターンオーバーの亢進は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の症状発現初期に生じ、ドパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) と機能的に関連することが明らかになっている。本研究の目的は、症状発現前の PD においてドパミンターンオーバーの変化を検討すること、また、その変化を他のドパミン作動性マーカーの変化と比較すること、さらに、DAT とドパミンターンオーバーが関連する可能性について検討することである。*LRRK2* 変異がみられ、PD のリスクが高い複数の家系において、被験者 8 例を検討した。PET 検査を実施した。機能するドパミン神経終末の分布容積 (effective dopamine distribution volume; EDV), ドパミンターンオーバーの逆数, ドパミン取り込み速度 K_{occ} (ドパミン合成と貯蔵のマーカー) の評価には ^{18}F -フルオロドパを用い、結合ポテンシャル BP_{ND_MP} および BP_{ND_DTBZ} の推定には ^{11}C -メチルフェ

ニデート (methylphenidate; MP) (DAT マーカー) と ^{11}C -ジヒドロテトラベナジン (dihydrotrabenzazine; DTBZ) (VMAT2 マーカー) を用いた。平均すると、年齢を一致させた対照群と比較して最も低下が大きかったのは EDV であり (42%), 続いて BP_{ND_MP} (23%) および BP_{ND_DTBZ} (17%) であった。一方、 K_{occ} は、すべての被験者において正常範囲内であった。EDV とその他のマーカーの間には相関が認められなかった。ドパミンのターンオーバーは、PD リスクが高い無症候性の変異キャリアで上昇していた。この変化は、他のマーカーの変化よりも大きく、また、これらとは統計学的に独立していた。以上の結果から、症状発現前の PD ではドパミンターンオーバーの亢進が代償的役割を果たすという見解が支持される。また、この病期においては、症候性の PD の段階とは異なり、ターンオーバーの亢進が DAT に関連しないことが示された。

Movement Disorders, Vol. 25, No. 16, 2010, pp. 2717–2723

Key Word パーキンソン病, *LRRK2* 変異, PET 検査, ドパミンターンオーバー

Table 2 無症候性変異キャリア群, PD 1 (早期 PD) 群, PD 2 (進行期 PD) 群, 年齢が一致する健常対照群における各パラメータの平均値 ± SD

	Controls	Asymptomatic	PD1	PD2	P*
BP _{ND_DTBZ}	0.96 ± 0.05	0.79 ± 0.105			0.0007
BP _{ND_MP}	1.33 ± 0.16	1.03 ± 0.19			0.006
K _{occ}	0.96 ± 0.006	0.91 ± 0.089			0.093
EDV	16.14 ± 3.26	9.15 ± 2.34			0.0007
K _{occ}	0.97 ± 0.005		0.59 ± 0.19		0.0054
EDV	12.87 ± 3.08		6.10 ± 2.98		0.0013
K _{occ}	0.97 ± 0.004			0.34 ± 0.10	<0.0001
EDV	11.84 ± 2.00			3.30 ± 1.23	0.0003

* この検査では、測定の不確かさ (uncertainty) は健常対照群の値に起因しない。したがって、検査結果を「正常範囲」に照らして解釈することは不可能であり、それぞれの正常データポイントに照らして解釈すべきである。SD は、被験者を通じたパラメータ値の平均化により求めた。年齢依存性が高いパラメータほど、対照群の SD は大きくなっている。

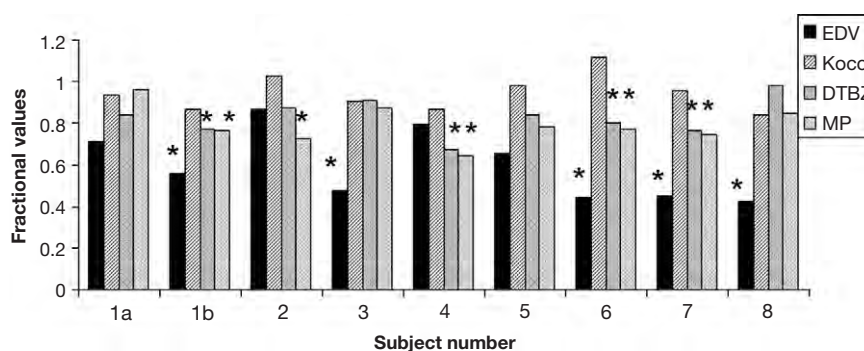


Figure 2 各被験者について年齢を一致させた対照群に対し標準化した各マーカー値。1a および 1b は、未知の変異を有する該当被験者の 1 回目と 2 回目のスキャンを示す。* 年齢を一致させた対照群に比べて有意に低いことを示す。

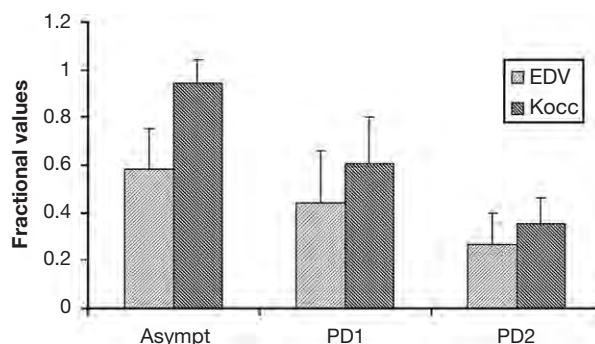


Figure 4 孤発性 PD における K_{occ} および EDV 値。年齢を一致させた対照群に対して標準化している。無症候性の被験者, 早期 PD 被験者 (PD 1 群), 進行期 PD 被験者 (PD 2 群) の平均値と標準偏差。PD 1 群の K_{occ} 低下 (61%) は、文献 4* で報告された罹病期間 1 年以下の症候性 LRRK2 変異キャリアにおける低下 (62%) と非常によく一致している。これらの被験者についてドパミンターンオーバーのデータは入手していない。

*日本語版注釈: Adams JR, van Netten H, Schulzer M, et al. PET in LRRK2 mutations: comparison to sporadic Parkinson's disease and evidence for presymptomatic compensation. Brain 2005;128:2777-2785.

Abstract

パーキンソン病患者の抑うつに対する左前頭前野への反復経頭蓋磁気刺激の効果：無作為化二重盲検プラセボ対照試験

The Impact of Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Depression in Parkinson's Disease: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

*Endre Pal, MD, PhD, Ferenc Nagy, MD, PhD, Zsuzsanna Aschermann, MD, Eva Balazs, NP, and Norbert Kovacs, MD, PhD

*Department of Neurology, University of Pecs, Pecs, Hungary

いくつかの非盲検試験および症例研究によると、反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者において抗うつ効果を示すと考えられる。しかし、この仮説はさらに検証し、確認する必要がある。今回、PD 患者の抑うつならびに様々な運動症状および非運動症状に対する左後外側前頭前皮質への rTMS の効果を評価するため、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施した。軽度ないし中等度の抑うつエピソードを有する PD 患者 22 例を 2 群に割り付け、1 群には左 DLPFC の rTMS (安静時運動閾値の 90%, 5 Hz, 600 パルス/日, 10 日間) を実際に行い、もう 1 つの群には擬似 rTMS を行った。研究者の 1 名は、治療割り付けを伏せた状態で、刺激実施前 (ベースライン時)、治療セッション終了 1 日後 (短期効果) および 30 日後 (長期効果) の 3 回にわたり、各患者をビデオ撮影下で評価した。Mini-Mental State Examination, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS),

Hoehn-Yahr Scale, Epworth Sleepiness Scale, 視覚的アナログ尺度 (Visual Analog Scale), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory; BDI), Trail Making Test, Stroop Test を行った。rTMS 群では、治療終了 30 日後、抑うつ評価尺度に有意な改善が認められたとともに (BDI: 44.4% の改善, MADRS: 26.1% の改善), Stroop Test の正確性も有意に改善した (16% の改善)。更に、UPDRS Part III (運動機能) についても、有意ではなかったものの、7.5 ポイントの改善が認められた (31.9%, $p = 0.06$)。擬似刺激群では、擬似刺激後どの検査および尺度においても有意な改善は認められなかった。本試験の結果、左後外側前頭前皮質への rTMS は PD の抑うつに有益な効果を示し、少なくとも治療後 30 日間は効果が持続することが明らかになった。ただし、この結果は、今後の臨床試験において、高度の抑うつを伴う患者で確認する必要がある。

Movement Disorders, Vol. 25, No. 14, 2010, pp. 2311–2317

Key Word パーキンソン病, 抑うつ, 経頭蓋磁気刺激

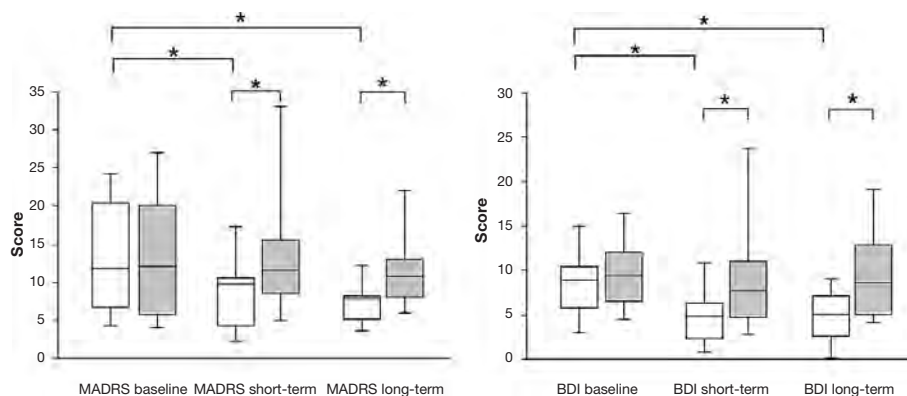
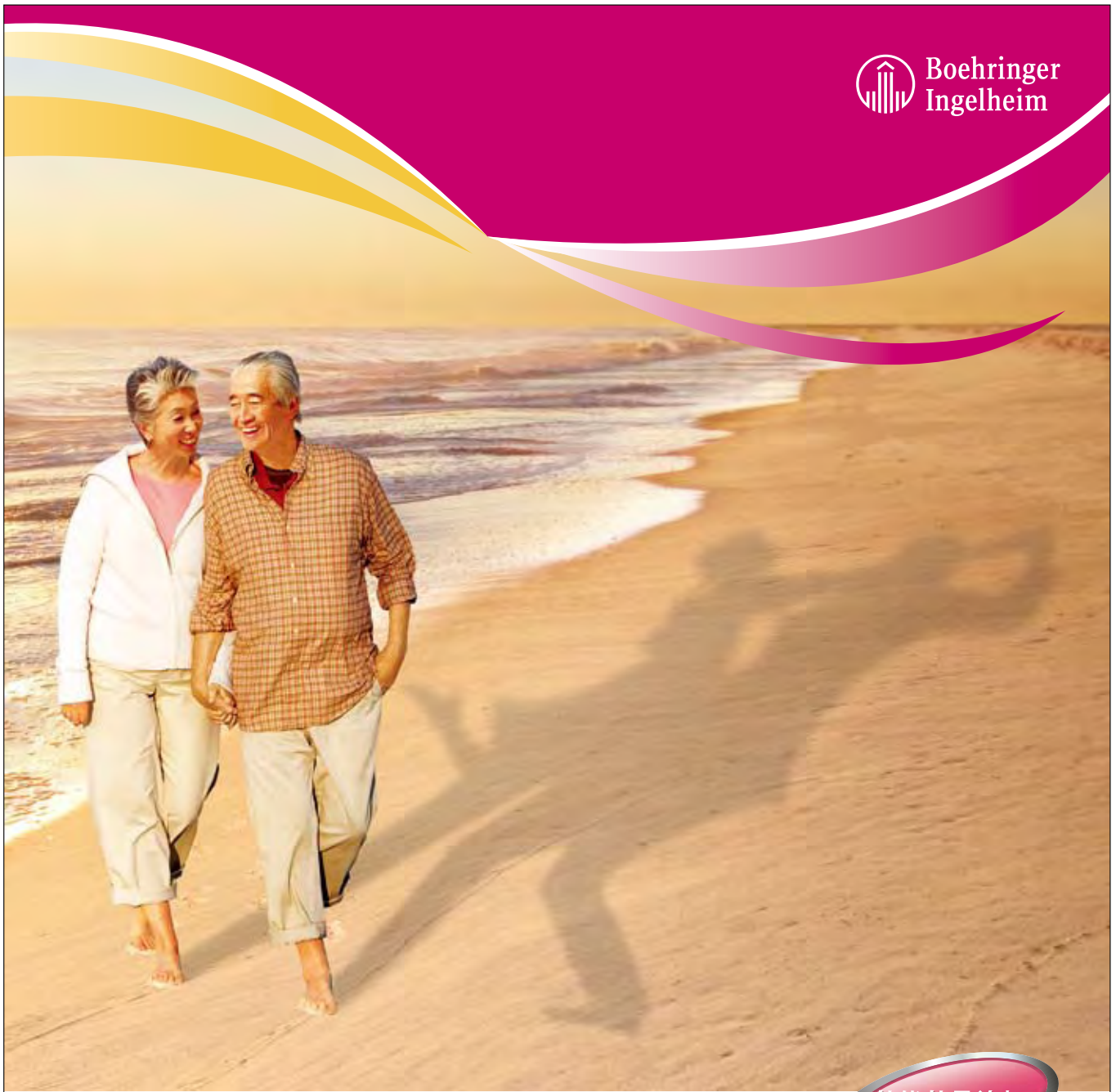


Figure 1 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) およびベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory; BDI) スコアの比較 (ベースライン時, 短期効果, 長期効果)。rTMS 群は白色, 擬似刺激群は灰色で示す。この箱ひげ図の「箱」は中央値, 25 パーセンタイル, 75 パーセンタイルを示し、「ひげ」は最小値および最大値を示す (定義は本文参照, $*p < 0.05$)。



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[®]錠 0.125mg
0.5mg

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

劇薬、処方せん医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

薬価基準収載

※「効果・効能」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、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