



# *Movement Disorders*

日本語版 Vol.5 No.3 January 2012

## INCLUDED IN THIS ISSUE

### Full Articles

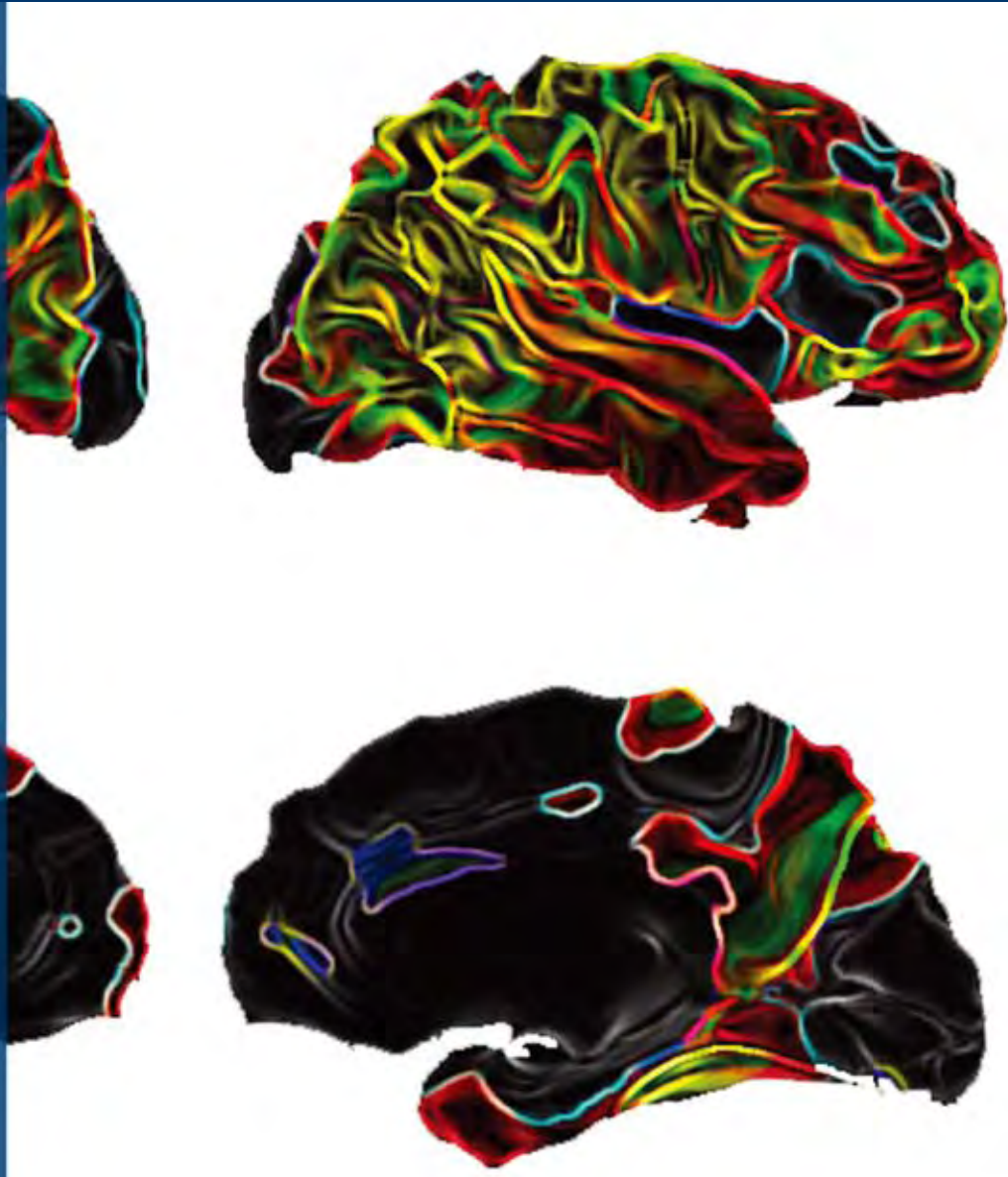
パーキンソン病および変性性認知症  
における脳脊髄液のタウ /  $\alpha$ シヌク  
レイン比

精神病理学的な観点からみた  
心因性運動障害

### Abstracts

体幹側屈を伴うパーキンソン病患者  
における前庭障害と適応性姿勢平衡  
障害

他 12 本収載



# Movement Disorders

## Editors-in-Chief

**Jose A. Obeso, MD, PhD**

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

**C. Warren Olanow, MD, FRCPC**

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

## Associate Editors

**Erwan Bézard**

Bordeaux, France

**Kailash P. Bhatia**

London, United Kingdom

**David J. Burn**

Newcastle, United Kingdom

**Karl Kiebertz**

Rochester, New York, USA

**Serge Przedborski**

New York, New York, USA

**Kapil Sethi**

Augusta, Georgia, USA

## Assistant Editor

**Manuel Alegre**

Pamplona, Spain

**Steven Frucht**

New York, New York, USA

## CME Editor

**Kelly Lyons**

Kansas City, Kansas, USA

## Editorial Office

**Julie Nash**

Managing Editor, *Movement Disorders*  
Phone: 919-267-6831; E-mail: julie@jeditorial.com

## International Editorial Board

**Dag Aarsland**

Stavanger, Norway

**Maren E. Bodden**

Marburg, Germany

**Paolo Calabresi**

Perugia, Italy

**Richard Camicioli**

Edmonton, Alberta, Canada

**Mark R. Cookson**

Bethesda, Maryland, USA

**Ted Dawson**

Baltimore, Maryland, USA

**Alfonso Fasano**

Rome, Italy

**Glenda Halliday**

Sydney, Australia

**Nobutaka Hattori**

Tokyo, Japan

**Robert Hauser**

Tampa, Florida, USA

**Karl Kiebertz**

Rochester, New York, USA

**Christine Klein**

Luebeck, Germany

**Paul Krack**

Grenoble, France

**Stephane Lehericy**

Paris, France

**Andres Lozano**

Toronto, Ontario, Canada

**Pablo Martinez-Martin**

Madrid, Spain

**Mike McDermott**

Rochester, New York, USA

**Giuseppe Meco**

Rome, Italy

**Janis Miyasaki**

Toronto, Ontario, Canada

**Tetsutaro Ozawa**

Niigata, Japan

**Walter Paulus**

Göttingen, Germany

**Ralf Reilmann**

Muenster, Germany

**Webster Ross**

Honolulu, Hawaii, USA

**Terrance Sanger**

Palo Alto, California, USA

**Susanne A. Schneider**

Luebeck, Germany

**W.M. Michael Schüpbach**

Paris, France

**Klaus Seppi**

Innsbruck, Austria

**Andrew Singleton**

Bethesda, Maryland, USA

**David G. Standaert**

Birmingham, Alabama, USA

**Fabrizio Stocchi**

Chieti, Italy

**Louis Tan**

Singapore, Singapore

**Mathias Toft**

Oslo, Norway

**Claudia Trenkwalder**

Kassel, Germany

**Josep Valls-Solé**

Barcelona, Spain

**Bob van Hilten**

Leiden, The Netherlands

**Jens Volkmann**

Kiel, Germany

**Daniel Weintraub**

Philadelphia, Pennsylvania, USA

 **WILEY-BLACKWELL**

Published by Wiley Publishing Japan K.K.

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from *Movement Disorders*, published monthly by the Movement Disorder Society, 555 East Wells Street, Suite 1100 Milwaukee, WI 53202-3823, U.S.A. Copyright ©2011 by the Movement Disorder Society. This material is published by Wiley Publishing Japan K.K. with the permission of the Movement Disorder Society. The Movement Disorder Society takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

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

Japanese edition 2012

ISSN 1881-901X

© 2012 Wiley Publishing Japan K.K.

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

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

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

e-mail: [ProductionJapan@wiley.com](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:	<b>水野 美邦</b>	北里大学東病院 神経再生医療学講座客員教授		
編集委員:	<b>宇川 義一</b>	福島県立医科大学医学部 神経内科学講座教授	<b>高橋 良輔</b>	京都大学医学研究科臨床神経学教授
	(五十音順)		<b>野元 正弘</b>	愛媛大学医学部附属病院 薬物療法・神経内科教授
	<b>梶 龍児</b>	徳島大学医学部神経内科教授	<b>服部 信孝</b>	順天堂大学医学部脳神経内科教授
	<b>近藤 智善</b>	公立大学法人和歌山県立医科大学 神経内科教授	<b>山本 光利</b>	香川県立中央病院神経内科主任部長

## Full Articles

パーキンソン病および変性性認知症における脳脊髄液のタウ/ $\alpha$ シヌクレイン比	2
精神病理学的な観点からみた心因性運動障害	11

## Abstracts

体幹側屈を伴うパーキンソン病患者における前庭障害と適応性姿勢平衡障害	19	早期「パーキンソン病」における血清尿酸値とドパミン欠乏の確率	32
パーキンソン病における報酬プロセッシング異常	20	心血管系の自律神経機能障害はパーキンソン病における疲労に関与するか?	34
パーキンソン病・大脳皮質障害・ $\alpha$ シヌクレイン	22	パーキンソン病における嗅覚障害および <sup>123</sup> I-MIBG心筋シンチグラフィ所見とLRRK2 R1441GおよびG2019S変異との関連性	36
リソソーム蓄積症 (LSD) とパーキンソン病 (PD) : ゴーシェ病 (GD) その他の検討	24	早期パーキンソン病における経頭蓋電気刺激に関する無作為化二重盲検試験	38
パーキンソン病患者のT1強調MRIは病期依存的な黒質シグナル低下を示す	26	臭気同定障害は認知機能成績不良のパーキンソン病患者を特定する	39
パーキンソン病における日中流涎の病態生理	28	パーキンソン病患者における食欲関連の動機付けの障害	40
パーキンソン病における軽度認知障害に関するMovement Disorder Society Task Force: PD-MCIの批判的レビュー	30		

# パーキンソン病および変性性認知症における 脳脊髄液のタウ / $\alpha$ シヌクレイン比

## Cerebrospinal Fluid Tau/ $\alpha$ -Synuclein Ratio in Parkinson's Disease and Degenerative Dementias

\*Lucilla Parnetti, MD, PhD, Davide Chiasserini, PhD, Gianni Bellomo, MD, David Giannandrea, MD, Claudia De Carlo, MD, Mohamed M. Qureshi, MSc, Mustafa T. Ardah, MSc, Shiji Varghese, MSc, Laura Bonanni, MD, Barbara Borroni, MD, Nicola Tambasco, MD, Paolo Eusebi, PhD, Aroldo Rossi, MD, Marco Onofri, MD, Alessandro Padovani, MD, PhD, Paolo Calabresi, MD, and Omar El-Agnaf, PhD

\*Clinica Neurologica, Università di Perugia, Perugia, Italy

$\alpha$  シヌクレインは Lewy 小体の主要構成成分であるが、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中  $\alpha$  シヌクレインの測定は、シヌクレイノパチーの診断に不可欠な要素とは考えられていない。本研究では、古典的なバイオマーカーである  $A\beta_{1-42}$ 、総タウ、リン酸化タウと  $\alpha$  シヌクレインを併用することで、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD)、Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB)、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD)、前頭側頭葉認知症 (frontotemporal dementia; FTD) の鑑別精度が向上するかどうかを検討した。PD (38 例)、DLB (32 例)、AD (48 例)、FTD (31 例) を有する一連の患者と、他の神経疾患 (other neurological diseases; OND) を有する年齢をマッチさせた対照患者 (32 例) において、CSF 中の  $A\beta_{1-42}$ 、総タウ、リン酸化タウおよび  $\alpha$  シヌクレインを測定した。神経変性疾患群では、認知機能正常群に比べ、CSF 中

の平均  $\alpha$  シヌクレイン濃度が有意に低下していた。 $\alpha$  シヌクレインと総タウの間には逆相関が観察された ( $r = -0.196$ ,  $p < 0.01$ )。PD 患者群では、 $A\beta_{1-42}$ 、総タウ、リン酸化タウの各値は対照群とほぼ同じであったが、総タウ /  $\alpha$  シヌクレイン比およびリン酸化タウ /  $\alpha$  シヌクレイン比は神経変性疾患群の中で最も低い値を示した。CSF 中  $\alpha$  シヌクレインは特異度が低く、単独ではパーキンソン病の診断に有用な情報は得られなかった (曲線下面積: 0.662, 感度: 94%, 特異度: 25%)。これに対して、総タウ /  $\alpha$  シヌクレイン比では良好な成績が得られた (曲線下面積: 0.765, 感度: 89%, 特異度: 61%)。CSF 中の  $\alpha$  シヌクレインと古典的バイオマーカーの両者を測定すると、神経変性疾患において異なるパターンが認められる。特に、総タウ /  $\alpha$  シヌクレイン比とリン酸化タウ /  $\alpha$  シヌクレイン比は、PD の鑑別に有用である可能性がある。

*Movement Disorders*, Vol. 26, No. 8, 2011, pp. 1428–1435

### Key Word

脳脊髄液バイオマーカー,  $\alpha$ シヌクレイン, 総タウ, リン酸化タウ,  $A\beta_{1-42}$ , パーキンソン病, Lewy 小体型認知症, アルツハイマー病, 前頭側頭葉認知症

$\alpha$  シヌクレイン (alpha-synuclein;  $\alpha$ -syn) は Lewy 小体の主要構成成分であり<sup>1</sup>, 生理的条件下ではシナプス可塑性および神経分化の調節を担う<sup>2</sup>。最近, 点突然変異のみならず, 野生型  $\alpha$  シヌクレイン遺伝子配列の重複 (2 倍化および 3 倍化) も, 認知症を伴うまたは伴わないパーキンソンニズムを引き起こし, 一部の家系では  $\alpha$  シヌクレイン封入体が認められるという新しい知見が得られており,  $\alpha$  シヌクレインとパーキンソン病 (Parkinson's

disease; PD) との直接的な関連性が強く支持されている<sup>3,4</sup>。PD や Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) といったシヌクレイノパチーのバイオマーカー候補としての脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中  $\alpha$  シヌクレインの測定<sup>5</sup>により, これらの神経変性疾患の臨床的診断精度が向上する可能性がある。

CSF 中  $\alpha$  シヌクレイン測定法が開発されたのはごく最近であるため, その有用性については後向き研究がわず

かにあるのみで、それらの結果も相反しており確定的とはいえない<sup>6-10</sup>。

一方、いくつかの研究では、古典的な CSF バイオマーカー（すなわち、 $A\beta_{1-42}$ 、総タウおよびリン酸化タウ）がアルツハイマー病（Alzheimer's disease; AD）の早期診断に有用である可能性が示されている<sup>11,12</sup>。

運動障害および/または認知障害を特徴とする大部分の神経変性疾患では、疾患経過において、 $\alpha$ シヌクレイン、 $A\beta_{1-42}$ 、タウ間の相互作用により病変が同時発生し（すなわち、Lewy 小体およびアルツハイマー病変）、その結果、臨床症状が発現する<sup>13</sup>。したがって、臨床診断がより困難であり、適切かつ迅速な薬物療法を選択する上で正確な診断が欠かせない疾患初期には特に、異なる CSF バイオマーカーの併用がこれらの疾患の鑑別に役立つものと考えられる。

本研究の目的は、シヌクレイノパチー（PD および DLB）またはタウオパチー〔AD および前頭側頭葉認知症（frontotemporal dementia; FTD）〕と臨床的に同定された神経変性疾患において、CSF 中の  $\alpha$ シヌクレインおよび古典的バイオマーカーの相関性を検討することである。

## 患者および方法

### 患者

本研究の対象被験者は 2005 年 6 月～2009 年 4 月に前向きに登録した。これらの被験者は、診断評価のため当施設に紹介された一連の患者である。被験者はいずれも、詳細な神経心理学的検査、神経画像検査（CT、MRI）、腰椎穿刺検査など、十分な評価を受けた。患者または近親者/介護者（認知症を伴う被験者の場合）から文書によるインフォームド・コンセントを取得後、地域倫理委員会の承認に基づき、本院の標準プロトコールに従って、日帰りのレジメン（day-service regimen）で CSF を採取した。

孤発性 PD の診断は、United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank の基準に従った。すべての患者がレボドパ（L-ドパ）単独もしくはドパミンアゴニストとの併用による治療を受け、運動症状のコントロールは良好で〔Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III（運動機能）の平均スコア:20.2 ± 5.3〕、身体機能的にも自立していた（Hoehn and Yahr 分類：病期 I～III）。認知障害の徴候が認められた患者はいなかつ

た。

「DLB のほぼ確実例（probable DLB）」の定義は、McKeith の基準<sup>14</sup>によった。患者には、十分な臨床的および包括的神経心理学的評価〔Mini-Mental State Examination (MMSE)、イタリア人集団に対して標準化された全般的認知症評価尺度である Milan Overall Dementia Assessment<sup>15</sup>〕、心理行動評価（NeuroPsychiatric Inventory<sup>16</sup>）、認知機能変動に関する評価<sup>17</sup>を実施した。また、血管損傷や他の病変を除外するため、脳 MRI を実施した。DLB 患者 24 例には SPECT DAT-Scan を実施し、全例において被殻への放射性トレーサの取り込み低下（hypocaptation）を認めた。

DLB 患者 32 例中 27 例は、認知症発症時点で錐体外路症状を示し〔UPDRS Part III（運動機能）の平均スコア：18.9 ± 8.3〕、29 例では幻視が認められた。すべての DLB 患者で認知機能の fluctuation が認められた。

AD の診断は、「AD のほぼ確実例（probable AD）」に関する NINCDS-ADRDA 基準によった。

FTD は、Lund-Manchester 基準<sup>18</sup>に従って診断した。この FTD 群では、12 例が進行性非流暢性失語を臨床的に発症し、5 例が意味性認知症を示した。また、14 例は臨床的に前頭葉型（frontal variant）であった。これらの患者全例に対し、補助的基準として SPECT または PET を施行した。発症時に意義のあるパーキンソンズム徴候を示した患者はいなかつた。

年齢をマッチさせた認知機能正常被験者 32 例を、対照群として本研究に登録した。これらの対照被験者は、他の神経疾患（other neurological diseases; OND）に関する診断検査の一環として腰椎穿刺を受けていた。OND 群の内訳は、原発性頭痛患者 16 例（男性 7 例、女性 9 例）、感染後脊髄症患者 9 例（男性 5 例、女性 4 例）、ポリニューロパチー患者 7 例（男性 6 例、女性 1 例）であった。

### CSF のサンプリング

腰椎穿刺は、終夜絶食後、午前 8:00～10:00 の間に行った。CSF (10 mL) を滅菌ポリプロピレンチューブに採取し、4000 × g にて 10 分間遠心処理後、0.5 mL ずつ分注後ただちに -80°C で凍結した。処置中に血液が混入した試料はなかつた。赤血球数  $\geq 500/\text{mm}^3$  の試料は研究対象から除外した。CSF 中の  $A\beta_{1-42}$ 、総タウ（t-tau）およびリン酸化タウ<sup>181</sup>（p-tau）は ELISA（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay）法で測定した（Innotest  $\beta$  amyloid

1-42, hTAU-Ag, p-TAU 181 Ag, Innogenetics NV, Gent, Belgium)。CSF 中  $\alpha$ シヌクレインについては、試料 0.5 mL を氷上で解凍したのち、AEBSF, アプロチニン, E-64, EDTA およびロイペプチンからなるプロテアーゼ阻害剤混合物 (Calbiochem-Novabiochem Corporation, San Diego, CA) ならびに 0.05% Tween 20 を含むシリコン処理チューブに 110  $\mu$ L ずつ分注し、 $\alpha$ シヌクレインの免疫アッセイに使用するまで  $-80^{\circ}\text{C}$  にて保存した。

### 組み換え $\alpha$ シヌクレイン蛋白質の調製

組み換え  $\alpha$ シヌクレインは *Escherichia coli* 中で発現させ、既報<sup>10</sup> の手順で精製した。

### CSF 中 $\alpha$ シヌクレインの免疫アッセイ

CSF 中  $\alpha$ シヌクレインは、既報の通り、サンドイッチ ELISA 法で測定したが<sup>10</sup>、感度を向上させるために若干の修正を加えた。簡単に述べると、キャプチャー抗体には抗ヒト  $\alpha$ シヌクレインモノクローナル抗体 211 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) を使用し、西洋ワサビ・ペルオキシダーゼ (horseradish peroxidase; HRP) 結合化学発光アッセイによる抗原検出には、抗ヒト  $\alpha$ シヌクレインポリクローナル抗体 FL-140 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) を使用した。ELISA プレート (Nunc Maxisorb, NUNC, Roskilde, Denmark) は、200 mM NaHCO<sub>3</sub> (pH 9.6) 中に溶解した 211 抗体 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (50  $\mu\text{L}/$  ウェル) とともに  $4^{\circ}\text{C}$  で終夜インキュベーションしてコーティングした。遮断緩衝液 (2.5%ゼラチンならびに 0.05% Tween 20 を含むリン酸緩衝生理食塩液) 100  $\mu\text{L}/$  ウェルとともに 2 時間インキュベーション後、各ウェルに CSF を 50  $\mu\text{L}$  ずつ加え、 $37^{\circ}\text{C}$  にて 2.5 時間インキュベーションした。インキュベーション後、キャプチャーされた  $\alpha$ シヌクレインを FL-140 抗体で検出し (0.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 50  $\mu\text{L}/$  ウェル)、HRP 標識ヤギ抗ウサギ抗体 (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc., West Grove, PA) 50  $\mu\text{L}/$  ウェル (遮断緩衝液で 1:5000 に希釈) とともにインキュベーションした。結合した HRP 活性は、増感化学発光基質 (SuperSignal ELISA Femto Maximum Sensitivity Substrate, Pierce Biotechnology, Rockford, IL) を用いた化学発光反応でアッセイした (50  $\mu\text{L}/$  ウェル)。次に、Victor<sup>3</sup> 1420 (Wallac) マイクロプレートリーダーを用い、化学発光 [相対発光量 (relative light unit)] をただちに測定した。ELISA 用標準曲線は、遮断緩衝液中にヒト組み換え  $\alpha$ シヌクレイ

ンを様々な蛋白質濃度で含む溶液 (50  $\mu\text{L}/$  ウェル) を用いて作成した。CSF 中  $\alpha$ シヌクレインの相対推定濃度は、各標準曲線に従って算出した。アッセイ内およびアッセイ間の変動係数は 10% 未満であった。すべての ELISA において、試料は常に氷上に保持した。アッセイには、1 回解凍した分注試料を用いた。

### 統計解析

特に指定しない限り、結果は平均値  $\pm$  SD で示している。すべてのデータは、統計解析のために対数変換した。群間比較には一元分散分析 (analysis of variance; ANOVA) を用い、事後検定として Student-Newman-Keuls 検定を行った。適宜、Pearson または Spearman の相関係数を算出した。診断精度は、受信者動作特性 (receiver operating characteristic; ROC) 解析を用いて評価した。

すべての計算は、SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) および MedCalc 9.0 (Mariakerke, Belgium) ソフトウェアを用いて実施した。

## 結果

被験者背景の詳細を Table 1 に示す。各群の平均年齢と学歴に差はなかった。PD 群と対照群の間で MMSE の平均スコアに有意差はなかった。しかし、遂行機能 (言語流暢度、注意力、作業記憶) を評価する神経心理学的検査では、年齢をマッチさせた対照群に比べ、PD 患者で概してスコアが低かった (データ未提示)。さらに、認知障害と罹病期間は認知症の各群で同等であった。

Figure 1 には、各群で観察された CSF 中  $\alpha$ シヌクレイン値の散布図を示す。Supplemental Information の Table 1 (<http://onlinelibrary.wiley.com> のオンライン版で閲覧可能) には、CSF で測定したパラメータの平均値を示す。CSF 中  $\alpha$ シヌクレインの平均濃度は、対照群 (他の神経疾患、OND) に比べ、すべての神経変性疾患群において有意に低く、DLB 群および FTD 群は最も低い値を示した (Figure 1)。CSF 中の古典的バイオマーカーの平均濃度は、PD 群と対照群ではほぼ同様であったのに対して、認知症群では有意に異なっていた。AD、DLB および FTD 群の  $A\beta_{1-42}$  は、OND および PD 群と比較して有意に低かった。同様に、CSF 中総タウの平均濃度は、OND および PD 群よりも認知症群で高かった。予想された通り、総タウ値



Table 1 被験者の背景の詳細

Groups	M/F	Age (y)*	Duration (y)*	MMSE score*	Education (y)*
PD (n = 38)	22/16	69.3 ± 7.2	3.5 ± 2.3	25.9 ± 2.4	8.4 ± 3.1
DLB (n = 32)	18/14	71.4 ± 6.0	3.9 ± 2.7	15.5 ± 2.9	8.1 ± 4.4
AD (n = 48)	19/29	68.7 ± 9.7	4.0 ± 2.9	16.6 ± 4.4	7.1 ± 3.3
FTD (n = 31)	17/14	64.3 ± 6.4	4.2 ± 2.2	18.9 ± 3.7	7.0 ± 3.5
OND (n = 32)	18/14	61.9 ± 17.8	—	28.0 ± 1.7	7.4 ± 4.0

\* データは平均値 ± SD。PD = パーキンソン病, DLB = Lewy 小体型認知症, AD = アルツハイマー病, FTD = 前頭側頭葉認知症, OND = 他の神経疾患

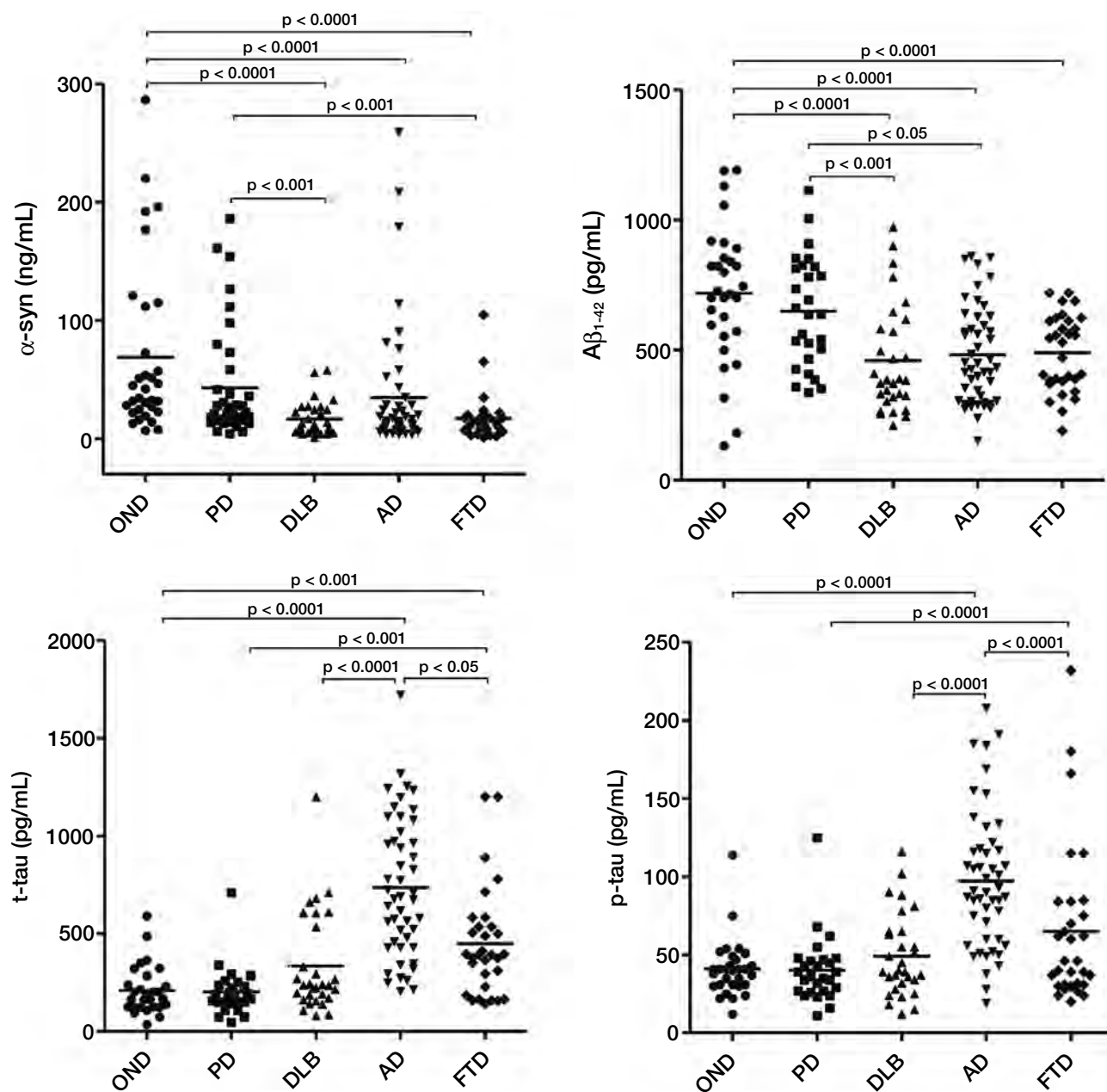
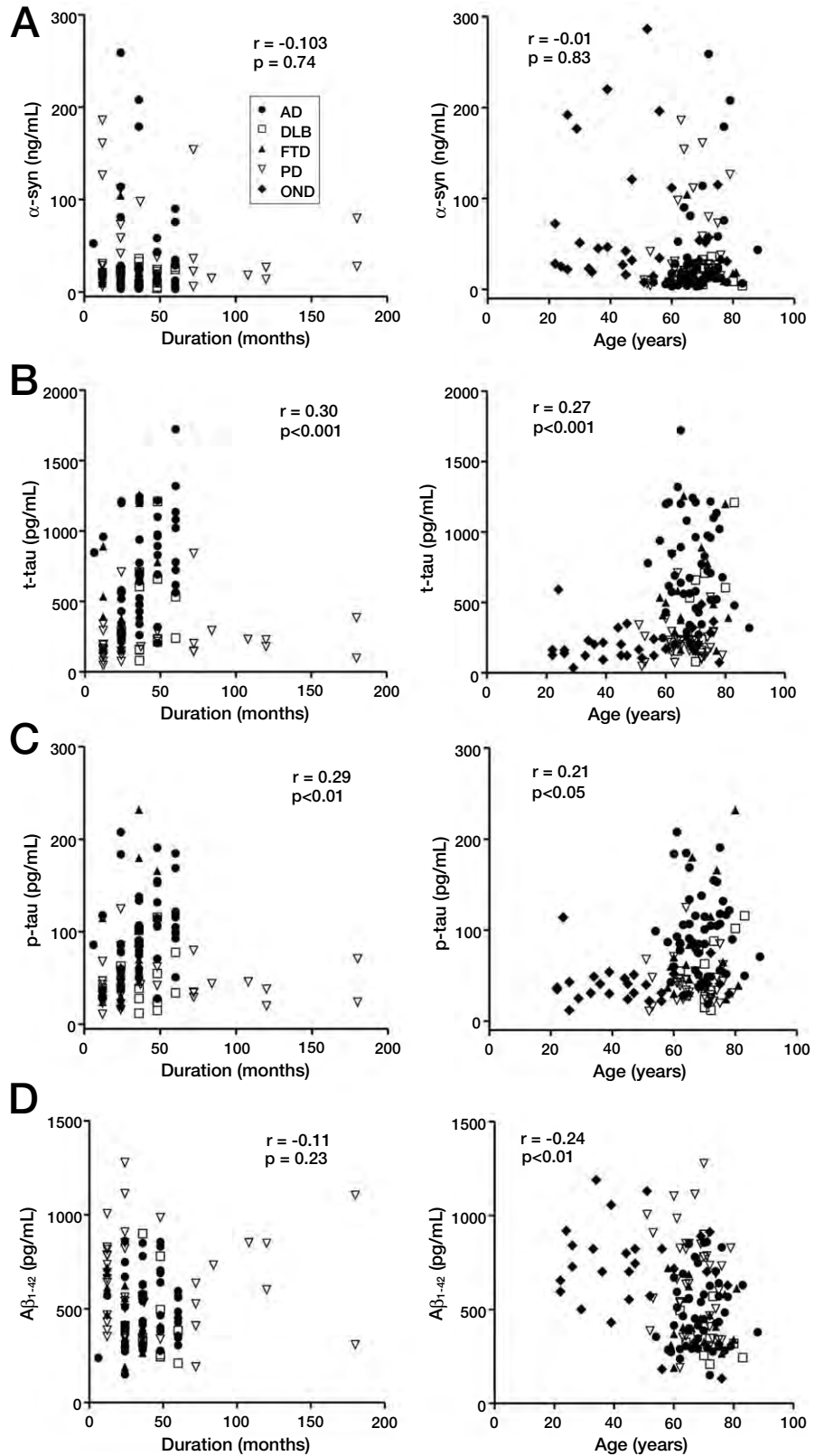
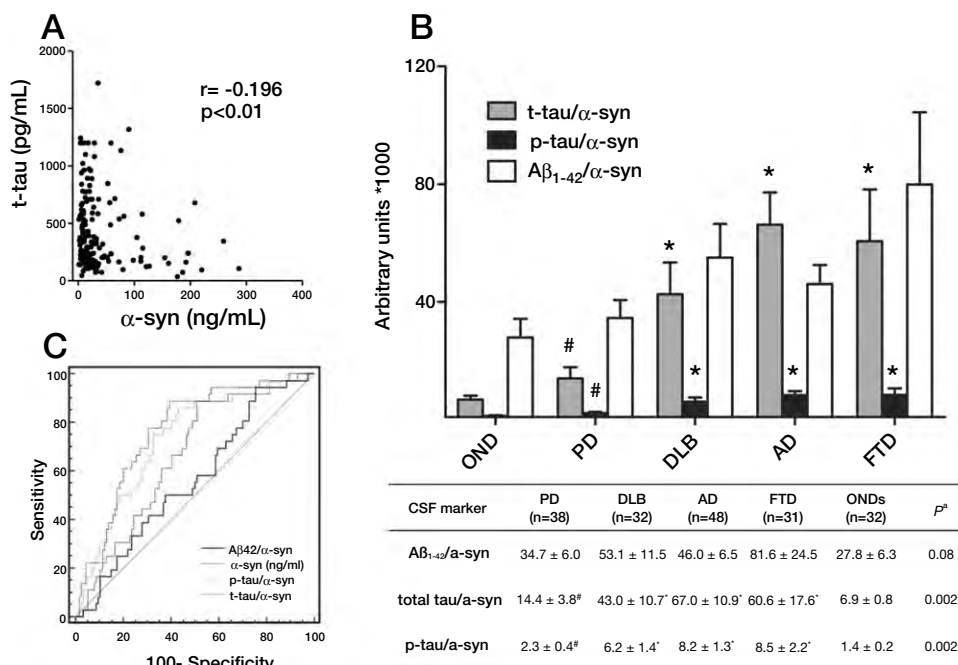


Figure 1 各疾患群におけるCSF中の4バイオマーカー(総 $\alpha$ シヌクレイン,  $A\beta_{1-42}$ , 総タウ, リン酸化タウ)の散布図。平均値を横線で示す。



**Figure 2** CSF 中  $\alpha$ シヌクレイン (A), 総タウ (B), リン酸化タウ (C),  $A\beta_{1-42}$  (D) と罹病期間 (神経変性疾患の患者群) および年齢 (全被験者) との相関。相関係数はいずれも Spearman の順位相関係数で算出した ( $p < 0.05$ )。





**Figure 3** A: 総タウとαシヌクレインの相関 (Spearmanの順位相関係数,  $p < 0.05$ ). B: 神経変性疾患群におけるCSFマーカー比の分布 (平均値 ± SEM) (\*その他の群と比較して有意差あり). Y軸の値は $1 \times 10^3$ 倍. \*ANOVA. 多重比較に対しStudent-Newman-Keuls検定を用いた.  $p < 0.05$  (\*ONDとの比較, #その他の群との比較). C: CSF中αシヌクレイン, Aβ<sub>1-42</sub>/αシヌクレイン比, 総タウ/αシヌクレイン比, リン酸化タウ/αシヌクレイン比のPD診断精度に関するROC曲線.

はAD群において最も高く, これによりAD群と他の認知症群とを鑑別できた. また, CSF中リン酸化タウの平均濃度はAD群で最も高く, また, ONDおよびPD群と比べると, すべての認知症群で有意に高かった.

Figure 2には, 各バイオマーカーについて, 年齢および罹病期間との相関を示す. 特記すべき点として, 年齢との相関ではすべての被験者を含めたのに対し, 罹病期間との相関では神経変性疾患の患者群のみを対象とした. 総タウとリン酸化タウは, 年齢および罹病期間と有意な正の相関を示したのに対して, Aβ<sub>1-42</sub>は年齢と逆相関を示し, 罹病期間とはいかなる相関も示さなかった. 一方, αシヌクレインは, 年齢および罹病期間のいずれとも関連性を示さなかった. 各群に関し, 個別の相関解析も実施した [Supplemental Information, Table 2 (<http://onlinelibrary.wiley.com>のオンライン版で閲覧可能)]. 罹病期間および年齢との相関は, 一部の例外を除き, 概して有意ではなかった. AD患者では, αシヌクレイン濃度は年齢と有意に相関していたのに対して ( $r = 0.320$ ,  $p < 0.05$ ), 総タウとリン酸化タウは罹病期間と相関していた (それぞれ,  $r = 0.382$ ,  $p < 0.01$  および  $r = 0.407$ ,  $p < 0.01$ ). 一方, FTD患者では, Aβ<sub>1-42</sub>は罹病期間と逆

相関を示したのに対して, リン酸化タウは罹病期間と正の相関を示した ( $r = 0.601$ ,  $p < 0.05$ ).

αシヌクレインと総タウの間には有意な逆相関が認められた ( $r = -0.196$ ,  $p < 0.01$ ) (Figure 3A). αシヌクレインとAβ<sub>1-42</sub>またはリン酸化タウの間には, 有意な相関は認められなかった. さらに, 検討したどのバイオマーカーについても, MMSEスコアとの関連性は検出されなかった.

次に, 各患者群の鑑別に関し, Aβ<sub>1-42</sub>/αシヌクレイン, 総タウ/αシヌクレイン, リン酸化タウ/αシヌクレインの各比の鑑別精度を評価した (Figure 3B). 総タウ/αシヌクレイン比およびリン酸化タウ/αシヌクレイン比は, DLBを含む他のすべての神経変性疾患群に比べ, PD群で有意に低かった (Figure 3B).

OND患者からPD患者を鑑別する際のこれらの比の感度と特異度を算出するため, ROC解析も実施した (Figure 3C). 予想された通り, CSF中αシヌクレインはPDの診断に関して意義のある情報を提供せず, 特異度はきわめて低かった (AUC: 0.662, 感度: 94%, 特異度: 25%). Aβ<sub>1-42</sub>/αシヌクレイン比の鑑別精度は, さらに低かった (AUC: 0.586, 感度: 87%, 特異度: 57%). 総タウ/

$\alpha$ シヌクレイン比では良好な成績が得られ、カットオフ値を 19.5 (AUC: 0.765) とすると、感度は 89%、特異度は 61%であった。リン酸化タウ/ $\alpha$ シヌクレイン比の成績はこれをわずかに下回った。

## 考 察

本研究で得られた主な結果は次の 3 点である。(1) 全被験者において $\alpha$ シヌクレインと総タウとの間には逆相関が認められる。(2) シヌクレイノパチーのマーカーとして、CSF 中 $\alpha$ シヌクレイン測定単独では、十分な特異度が得られない。(3) 総タウ/ $\alpha$ シヌクレイン比およびリン酸化タウ/ $\alpha$ シヌクレイン比は、PD のバイオマーカーとなりうる。

我々の知る限り、本稿は、臨床的特徴が十分に明らかにされた、代表的な一連のシヌクレイノパチーおよびタウオパチー患者において、 $\alpha$ シヌクレインと古典的バイオマーカーとの比を検討した最初の報告である。

CSF 中 $\alpha$ シヌクレインの測定に関する既報には、2 つの大きな問題点が認められる。1 つ目の問題点として、対照群との比較データに不足やばらつきがあり、こうしたデータが省略されている論文<sup>7</sup>や一部しか評価されていない論文もあるため<sup>9</sup>、明確な結論が引き出せていない。2 つ目の問題点として、抗体または検出システムが異なるなど、アッセイ手順が一定でないため、測定結果の絶対値を直接比較できない。我々は、本研究で ELISA 法に使用した抗 $\alpha$ シヌクレイン抗体 FL-140 および MA b 211 で天然型 $\alpha$ シヌクレインが CSF から免疫沈降されることを、既に報告している<sup>5</sup>。ウェスタン免疫ブロット法において、両者の抗体は約 15 kDa の単一バンドのみを認識し、これが完全長の $\alpha$ シヌクレイン蛋白質に一致することを我々は確認している<sup>5</sup>。 $\alpha$ シヌクレインのアミノ酸 122 ~ 133 を認識する別の抗体を用いた Borghi らも、同様の結果を報告している<sup>19</sup>。一方、Ballard らは、 $\alpha$ シヌクレインのアミノ酸 15 ~ 123 を認識する抗体で、24 kDa のバンドのみを検出している<sup>20</sup>。したがって、生体試料中の天然 $\alpha$ シヌクレインを ELISA 法で測定する際は、抗体の特異性を事前に慎重に検討しておく必要がある。

CSF 中 $\alpha$ シヌクレイン測定値に関しては、総タウとの逆相関に加え、シヌクレイノパチー (DLB > PD) とタウオパチー (FTD > AD) の両者で、有意な低下が観察された。この所見は、CSF 中総 $\alpha$ シヌクレインがシナプ

ス喪失を反映することを示している可能性があるが、これは Öhrfelt らが既に提示しているように<sup>8</sup>、これらの神経変性疾患では一般的に見られる現象である。

興味深いことに、今回の一連の患者群中、CSF 中総 $\alpha$ シヌクレイン濃度が最も低かったのは DLB 群と FTD 群であった。DLB 患者における CSF 中総 $\alpha$ シヌクレインの低下は既に報告されており<sup>6,8</sup>、この病態で生じた広汎な皮質 Lewy 小体病変におけるシナプス喪失と $\alpha$ シヌクレイン分子の隔離によるものと考えられている。意外なことに、従来タウオパチー群に属する疾患である FTD に臨床分類された患者でも、これと類似する総 $\alpha$ シヌクレインの低下が観察された。

$\alpha$ シヌクレインは、年齢と罹病期間のいずれとも相関を示さなかった。3 つの古典的 CSF バイオマーカーのすべてにおいて年齢との相関が認められたのに対し、罹病期間との関連性が認められたのは総タウとリン酸化タウのみで、 $A\beta_{1-42}$  では認められなかった (Figure 2)。この結果からも、神経変性疾患の病態生理における役割は各 CSF バイオマーカーによって異なり、各バイオマーカーが示す情報にも違いがあることが示唆される。

タウと $\alpha$ シヌクレインが *in vitro* で相互の線維化 (fibrillization) を促進することはよく知られており<sup>21</sup>、タウオパチーおよびシヌクレイノパチー患者の病理学および臨床的特徴がしばしば重複することは、これにより説明される<sup>22</sup>。最近、これらの神経変性疾患で生じる神経病理学的重複に関し、特に FTD においてさらなるエビデンスが報告されている<sup>23</sup>。 $\alpha$ シヌクレインとタウの機能および形態学的重複を裏付ける所見がいくつか得られている。すなわち、(1) いくつかのシヌクレイノパチーのシナプス濃縮画分で、リン酸化タウと $\alpha$ シヌクレインが見出されている<sup>24</sup>。(2) ある進行性失語症の家系において、神経原線維変化 (neurofibrillary tangle) と Lewy 小体の特異的な共局在が報告されている<sup>25</sup>。(3) プログラニュリン c.709-2A > G 変異を有する患者の一部で、脳におけるびまん性 $\alpha$ シヌクレイン病変が報告されている<sup>25</sup>。(4) ユビキチン化タウ陰性封入体とびまん性皮質 $\alpha$ シヌクレイン病変を伴う前頭側頭葉変性症の 1 症例が報告されている<sup>26</sup>。(5) 17q 連鎖 FTD および筋萎縮性側索硬化症に罹患し、タウ変異を伴わないサンフランシスコ家系 A の複数の構成員において、脳内にタウおよび $\alpha$ シヌクレイン封入体、すなわち $\alpha$ シヌクレイノパチーとタウオパチーの特徴が複合して認められている<sup>27</sup>。

このように、 $\alpha$ シヌクレイン沈着は、家族性および孤発性 AD、進行性核上性麻痺、グアムのパーキンソニズム・認知症複合症 (Parkinsonism dementia complex of Guam)<sup>28</sup>、ダウン症候群、FTD<sup>29</sup> など、著明なタウ病変を特徴とする疾患患者の一部で同定されている。これらの神経変性疾患の神経生物学的所見が広範囲に重複することのさらなる裏付けとして、Lewy 小体関連疾患において TDP-43 蛋白質異常症 (当初 FTD で報告され、AD 患者脳の 30% 以上に存在) の併発が認められている。これらのデータを総合すると、タウオパチーとシヌクレイノパチーにおける共通機序の存在が強く支持される<sup>30,31</sup>。

したがって、DLB と FTD の両者で観察された総  $\alpha$  シヌクレインの著しい低下は、脳全体における  $\alpha$  シヌクレインとタウとの相互作用によるものと考えられ、PD で生じる病変がより脳領域特異的であることは対照的である。また、この現象の別の重要な要因として、DLB および FTD では、疾患経過が PD や AD よりも急速かつ侵襲性であることが挙げられる。特に FTD では、早発性かつ高度のシナプス変性症が一貫して報告されている<sup>32,33</sup>。

CSF 中タウと  $\alpha$  シヌクレインの比は、検討した臨床単位 (clinical entity) ごとに異なっていた。PD の CSF 中タウ /  $\alpha$  シヌクレイン比は、対照群の値と同等であった。一方、DLB を含む、他のすべての神経変性疾患群では、総タウ /  $\alpha$  シヌクレイン比およびリン酸化タウ /  $\alpha$  シヌクレイン比の両者がほぼ同じように高値を示した (Figure 3B)。これらの比は、PD と他の病態との鑑別において良好な感度を示したものの (> 85%)、特異度は低かった (55 ~ 61%)。こうした情報は、PD の早期診断において、裏付けとなる有用なエビデンスを提供する可能性がある。

CSF 中の古典的なバイオマーカー ( $A\beta_{1-42}$ 、総タウおよびリン酸化タウ) に関しては、健常高齢者と AD 患者の鑑別能に加え、様々な神経変性疾患間の鑑別能も評価する必要がある<sup>34</sup>。このような見地から、これらのマーカーをすべての神経変性疾患の潜在的な代用マーカーとして捉える必要がある<sup>35</sup>。

したがって、「蛋白質異常症 (proteinopathy)」として包括的に定義されるこれらの神経変性疾患では、様々な CSF バイオマーカーを測定することの重要性が強調されるべきである。

本研究は、この点に関し、異なるバイオマーカーを併用することで、神経変性疾患間、すなわち、シヌクレイノパチーとタウオパチーの差異をより明確に把握できる

という、さらなるエビデンスを提供している。特に総タウ /  $\alpha$  シヌクレイン比とリン酸化タウ /  $\alpha$  シヌクレイン比は、他の神経変性疾患と PD の鑑別を裏付けするエビデンスを提供すると考えられる。この CSF バイオマーカーのパターンと正確な臨床評価とを組み合わせることで、早期診断が以前より容易になると期待される。生体試料中の翻訳後修飾型 (リン酸化、グリコシル化、ニトロ化、ユビキチン化あるいは短縮型)  $\alpha$  シヌクレイン濃度の詳細な検査についても、PD の潜在的なバイオマーカーとして探索を進めるべきである。興味深い知見として、我々は最近、PD 患者の CSF 中で  $\alpha$  シヌクレインオリゴマー濃度、ならびにオリゴマー / 総  $\alpha$  シヌクレイン比が、共に上昇していることを報告した<sup>36</sup>。

本研究の主な問題点としては、検討した症例数が比較的少なく、真の健常被験者の群を設定していなかったことが挙げられる。しかし、(1) 今回の患者群の標本サイズでも、信頼性の高い統計学的評価は可能であり、(2) OND を理由に腰椎穿刺を受けた患者群は、実際のところ、CSF バイオマーカーに影響を与えるような神経疾患を全く有していなかった。

結論として、 $\alpha$  シヌクレインと古典的なバイオマーカーを併用した場合、シヌクレイノパチーとタウオパチーとで異なる CSF パターンが認められた。おそらく、こうしたバイオマーカーの併用により、これらの疾患経過中に脳で生じた、ミスフォールド (misfold) 蛋白質間の複雑な相互作用がより良好に反映されると考えられる。

## 謝 辞

C. Spaccatini と M. Tantucci の技術支援に感謝する。

## REFERENCES

- Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388:839-840.
- George JM, Jin H, Woods WS, Clayton DF. Characterization of a novel protein regulated during the critical period for song learning in the zebra finch. *Neuron*. 1995;15:361-372.
- Biskup S, Gerlach M, Kupsch A, et al. Genes associated with Parkinson syndrome. *J Neurol*. 2008;255(Suppl 5):8-17.
- Gasser T. Molecular pathogenesis of Parkinson disease: insights from genetic studies. *Expert Rev Mol Med*. 2009;11:e22.
- El-Agnaf OM, Salem SA, Paleologou KE, et al. Alpha-synuclein implicated in Parkinson's disease is present in extracellular biological fluids, including human plasma. *FASEB J*. 2003;17:1945-1947.
- Mollenhauer B, Cullen V, Kahn I, et al. Direct quantification of CSF alpha-synuclein by ELISA and first cross-sectional study in patients with neurodegeneration. *Exp Neurol*. 2008;213:315-325.
- Noguchi-Shinohara M, Tokuda T, Yoshita M, et al. CSF alpha-synuclein levels in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2009;1251:1-6.

8. Ohrfelt A, Grognet P, Andreassen N, et al. Cerebrospinal fluid alpha-synuclein in neurodegenerative disorders—a marker of synapse loss? *Neurosci Lett*. 2009;450:332–335.
9. Spies PE, Melis RJ, Sjogren MJ, Rikkert MG, Verbeek MM. Cerebrospinal fluid alpha-synuclein does not discriminate between dementia disorders. *J Alzheimers Dis*. 2009;16:363–369.
10. Tokuda T, Salem SA, Allsop D, et al. Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;349:162–166.
11. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2:605–613.
12. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londo E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006;5:228–234.
13. Tsigelny IF, Crews L, Desplats P, et al. Mechanisms of hybrid oligomer formation in the pathogenesis of combined Alzheimer's and Parkinson's diseases. *PLoS One*. 2008;3:e3135.
14. McKeith IG. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. *J Alzheimers Dis*. 2006;9(3 Suppl):417–423.
15. Brazzelli M, Capitani E, Della Sala S, Spinnler H, Zuffi M. A neuropsychological instrument adding to the description of patients with suspected cortical dementia: the Milan overall dementia assessment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:1510–1517.
16. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44:2308–2314.
17. Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, et al. Quantifying fluctuation in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and vascular dementia. *Neurology*. 2000;54:1616–1625.
18. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:416–418.
19. Borghi R, Marchese R, Negro A, et al. Full length  $\alpha$ -synuclein is present in cerebrospinal fluid from Parkinson's disease and normal subjects. *Neurosci Lett*. 2000;287:65–67.
20. Ballard C, Jones EL, Londo E, Minthon L, Francis P, Aarsland D.  $\alpha$ -Synuclein antibodies recognize a protein present at lower levels in the CSF of patients with dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr*. 2010;22:321–327.
21. Giasson BI, Lee VM, Trojanowski JQ. Interactions of amyloidogenic proteins. *Neuromolecular Med*. 2003;4:49–58.
22. Lee VM, Giasson BI, Trojanowski JQ. More than just two peas in a pod: common amyloidogenic properties of tau and alpha-synuclein in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci*. 2004;27:129–134.
23. Jellinger KA, Attems J. Prevalence and impact of vascular and Alzheimer pathologies in Lewy body disease. *Acta Neuropathol*. 2008;115:427–436.
24. Muntane G, Dalfo E, Martinez A, Ferrer I. Phosphorylation of tau and alpha-synuclein in synaptic-enriched fractions of the frontal cortex in Alzheimer's disease, and in Parkinson's disease and related alpha-synucleinopathies. *Neuroscience*. 2008;152:913–923.
25. Yancopoulos D, Xuereb JH, Crowther RA, Hodges JR, Spillantini MG. Tau and alpha-synuclein inclusions in a case of familial frontotemporal dementia and progressive aphasia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64:245–253.
26. King A, Al-Sarraj S, Shaw C. Frontotemporal lobar degeneration with ubiquitinated tau-negative inclusions and additional alpha-synuclein pathology but also unusual cerebellar ubiquitinated p62-positive, TDP-43-negative inclusions. *Neuropathology*. 2009;29:466–471.
27. Wilhelmsen KC, Forman MS, Rosen HJ, et al. 17q-linked frontotemporal dementia-amyotrophic lateral sclerosis without tau mutations with tau and alpha-synuclein inclusions. *Arch Neurol*. 2004;61:398–406.
28. Miklosy J, Steele JC, Yu S, et al. Enduring involvement of tau, beta-amyloid, alpha-synuclein, ubiquitin and TDP-43 pathology in the amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Guam (ALS/PDC). *Acta Neuropathol*. 2008;116:625–637.
29. Lippa CF, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ. Antibodies to alpha-synuclein detect Lewy bodies in many Down's syndrome brains with Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1999;45:353–357.
30. Deutsch SI, Rosse RB, Lakshman RM. Dysregulation of tau phosphorylation is a hypothesized point of convergence in the pathogenesis of Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and schizophrenia with therapeutic implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:1369–1380.
31. Winklhofer KF, Tatzelt J, Haass C. The two faces of protein misfolding: gain- and loss-of-function in neurodegenerative diseases. *EMBO J*. 2008;27:336–349.
32. Gong Y, Lippa CF. Review: disruption of the postsynaptic density in Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementias. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2010;25:547–555.
33. Clare R, King VG, Wirefeldt M, Vinters HV. Synapse loss in dementias. *J Neurosci Res*. 2010;88:2083–2090.
34. Deisenhammer F, Egg R, Giovannoni G, et al. EFNS guidelines on disease-specific CSF investigations. *Eur J Neurol*. 2009;16:760–770.
35. Otto M, Lewczuk P, Wiltfang J. Neurochemical approaches of cerebrospinal fluid diagnostics in neurodegenerative diseases. *Methods*. 2008;44:289–298.
36. Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, et al. Detection of elevated levels of  $\alpha$ -synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75:1766–1770.

# 精神病理学的な観点からみた心因性運動障害

## Psychopathology and Psychogenic Movement Disorders

\*Sarah Kranick, MD, Vindhya Ekanayake, BA, Valeria Martinez, MS, Rezvan Ameli, PhD, Mark Hallett, MD, and Valerie Voon, MD, PhD,

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

心因性運動障害は、内科的病因とは無関係で、かつ、背景にある心理学的因子との関連が推定される運動異常症として定義される。心理学的因子は臨床的にも病態生理学的にも重要な影響を及ぼすが、これまでのところ、心理学的因子が心因性運動障害の発症に及ぼす影響を系統的に評価した研究はきわめて少ない。本研究では、年齢および性別をマッチさせた健常ボランティア、ならびに局所性手ジストニア患者の便宜的標本 (convenience sample)<sup>\*</sup>との比較において、妥当性が確認された定量的尺度を用い、心因性運動障害患者のそれまでの人生におけるストレスの影響を評価した。心因性運動障害患者 64 例〔女性：72%，平均年齢：45.2 歳（標準偏差：15.2 歳）〕、健常ボランティア 38 例〔女性：74%，平均年齢：49 歳（標準偏差：13.7 歳）〕、局所性手ジストニア患者 39 例〔女性：37%，平均年齢：48.7 歳（標準偏差：11.7 歳）〕を対象とし、評価には、標準化した心理学的面接、ならびに心的外傷・過去のストレスナー、

抑うつ、不安、性格特性に関して妥当性の確認された定量的尺度を用いた。心因性運動障害患者群は、抑うつ症状および性別で補正後も、健常対照群および局所性手ジストニア患者群に比べ、小児期の心的外傷（具体的には、精神的虐待と身体的ネグレクト）の申告率が高く、心的外傷イベントに伴う恐れ体験がより顕著であり、心的外傷の経験回数もより多かった (Bonferroni 補正,  $p < 0.005$ )。精神的なカテゴリー診断や、小児期の身体的または性的虐待サブスケール、性格特性尺度、解離体験尺度の各スコアに群間差は認められなかった。今回の結果は、心因性運動障害の病態生理に対する生物心理社会的アプローチの重要性を強調するものであるが、しかし心理学的因子との関連性は、非てんかん性発作患者集団と比べ、予想外に低かった。治療法を最適化するためには、心理学的評価を慎重に行う必要がある。

<sup>\*</sup>日本語版注釈：研究の利便性を図るために無作為化を行わず、アクセス可能な対象者から構成された標本。

*Movement Disorders*, Vol. 26, No. 10, 2011, pp. 1844–1850

**Key Word** ジストニア、運動障害、心因性、心理学的尺度、心的外傷

心因性運動障害は、内科的病因では説明できない運動異常を呈する臨床症候群である。心因性運動障害は、重度の運動機能障害 (disability) を伴い、何十年も持続する場合がある。心因性運動障害は、運動障害クリニック受診患者の 2～3% に認められるが、一部の施設ではその有病率は 20% に達する場合がある<sup>1</sup>。心因性運動障害の発症には心理学的因子が関連すると推定され、こうした因子は病態生理学的にも臨床的にも重要な影響を及ぼすにもかかわらず、この問題の理解は進んでいない。心因性運動障害の確定診断を下す上で心理学的因子は裏付けとなる基準の 1 つではあるものの<sup>2</sup>、心理学的因子の存

在は診断の必要条件ではない。心理学的因子の存在は、神経内科医が心因性運動障害の診断を確定するための材料となり得る一方で、最近の調査では、多くの神経内科医は、引き金となる明らかな心理学的因子がなくても、心因性運動障害の診断を下すことに抵抗感を持たないことが明らかになった<sup>3</sup>。この問題は、精神科医や心理学者に患者を紹介する際、とりわけ深刻な意味をもつ。というのも、心因性運動障害の診断の枠組みと、精神疾患の診断・統計マニュアル (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) 第 IV 版 (DSM-IV) で心因性運動障害と最も近縁の疾患とされる転換性障害の精神科的診断

では、心理学的因子の特定の必要性に関して相違がある<sup>4</sup>。転換性障害 (conversion disorder) の診断基準では、症状・障害の発生または悪化の背景にある心理学的因子を臨床医が特定できる必要がある。一方、心因性運動障害患者においては心理学的因子が特定できない場合もある。ただし、注目すべき点として、DSM-V の改訂案では、転換性障害の診断要件から、関連する心理学的因子の特定が外されている<sup>5</sup>。併存する精神疾患の特定は臨床的に重要であり、その存在により、良好な臨床転帰を予測できることが示されている<sup>6</sup>。病態生理学的な見地からは、心理学的因子が心因性運動障害に関連しているのか、もしそうであれば、どのタイプの心理学的因子がどのように関連しているのかを理解することで、心因性運動障害発症の機序と原因を明らかにできるであろう。

パーキンソン病患者と比べると、心因性運動障害患者は、全般的苦痛、不安、抑うつ、身体化 (somatization) など、広範囲の精神症状の各尺度で高いスコアを示し、精神衛生面での生活の質もより大きく損なわれている<sup>7</sup>。カテゴリー診断を用いたある研究では、心因性運動障害患者では、大うつ病 (42.9%)、不安障害 (61.9%) および人格障害 (45%) の生涯発症率が高いことが報告されている。ただし、この研究は、比較可能な対照群を設定していなかった<sup>6</sup>。心理学的因子は、臨床的側面および疾患発症機序の側面で重要な役割を果たすものの、包括的な手法で心因性運動障害を心理学的に検討した報告はない。本研究では、定量的尺度を用い、心因性運動障害患者の心理学的特徴を、年齢および性別をマッチさせた健常ボランティアならびに器質的因子による運動障害の1つである局所性手ジストニア患者の便宜的標本と比較した。これまでに心因性運動障害患者に関する研究で用いられた心理測定尺度 (精神科的診断<sup>6</sup>、抑うつおよび不安の自己評価<sup>7</sup>など) の妥当性を検証する一方、過去のストレスや心的外傷の特徴を明らかにし、性格特性を定量するための定量的尺度も使用した。転換性障害には、小児期における明確な心的外傷の経験および生涯におけるストレスの多さが関連するという観察結果があり<sup>8,9</sup>、本研究では、心因性運動障害患者は小児期および生涯の心的外傷の経験回数が多いという仮説を立てた。

## 患者および方法

### 被験者

対象とする心因性運動障害患者と局所性手ジストニア患者は、米国立神経疾患・脳卒中研究所 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke; NINDS) の Medical Neurology Branch, Human Motor Control Section で募集した。NINDS で 2005 ~ 2007 年に評価した心因性運動障害患者 64 例が本研究に参加し、その一部 (サブセット) は、年齢および性別をマッチさせた健常対照被験者 39 例と対応していた。局所性手ジストニア患者 39 例は、NINDS の Human Motor Control Section クリニックまたは Botulinum Toxin クリニックで評価した患者からなる便宜的標本から採用した。心因性運動障害患者については、少なくとも 2 名の神経内科医 (1 名は M.H., ほか神経内科医 1 名) が「心因性運動障害の臨床的確定例 (clinically definite psychogenic movement disorders)」<sup>2</sup> と診断した場合、適格とした。患者は 18 歳以上で、心因性運動障害または局所性手ジストニアを有し、それ以外に重大な神経学的または内科的疾患がないことを要件とした。健常ボランティアは、米国立衛生研究所 (National Institutes of Health; NIH) の健常ボランティアデータベースをもとに募集した。健常被験者は、神経疾患や外傷性脳傷害の病歴、あるいは現在重大な精神疾患に罹患している場合には除外した。本研究のすべての被験者は、NIH の治験審査委員会 (Institutional Review Board) が承認した同意文書をもって、研究参加に同意した。

### 評価

心因性運動障害および局所性手ジストニア患者の評価は、精神神経科医 (V.V.) または神経心理学者 (R.A.) が DSM-IV I 軸精神障害の構造化臨床面接 [Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I (SCID-I) psychiatric disorders] を用いて行った。すべての被験者において自己申告により以下の精神医学的尺度を評価した。

小児期および最近のストレスを以下の 4 つの尺度により評価した。

#### 1. Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)

身体的、性的および精神的虐待、ならびに身体的および感情的ネグレクトを定量する 28 項目からなる質問票で、リッカート尺度 (心理検査的的回答尺度)



で各項目を評価する。心的外傷に関する偽陰性の申告を検出する3項目が設定され、これにより矮小化 (minimization) と否認 (denial) を評価する (各サブスケールのスコア範囲: 5 ~ 25) <sup>10</sup>。

#### 2. Trauma Life Events Questionnaire (TLEQ)

22種類の心的外傷イベントを定量する23項目からなる自己申告式の質問票である<sup>11</sup>。心的外傷としてスコアリングされた各イベントについて (スコア範囲: 0 ~ 23), 被験者は発生回数 (「まったくなし」 ~ 「6回以上」) で評価, スコア範囲: 0 ~ 115) および恐れ, 無力感または恐怖を伴ったか否かを回答する (はい/いいえ, スコア範囲: 0 ~ 23)。

#### 3. Social Readjustment Scale (SRS)

過去1年に生じたイベントを対象とする「生活変化単位 (life change unit)」を用い, 過去1年のストレスを定量する。ネガティブおよびポジティブなイベントの有無を記録し, 各イベントに割り当てられた合計スコアの総計を求める。例えば, 「配偶者の死」は100単位, 「退職」は45単位, 「休暇」は13単位である (スコア < 150: 疾患のリスクは少ない, 150 ~ 299: 中等度のリスクあり, > 300: 疾患リスクあり)<sup>12</sup>。この質問票は心因性運動障害患者と局所性手ジストニア患者のみが記入し, 運動症状が発現する前の1年間に発生したイベントを具体的に示してもらった。

#### 4. Parental Bonding Instrument (PBI)

25項目の文章についてリッカート尺度で評価し, 母親と父親による面倒見および過保護の程度を定量する。両親の愛情 (affection) (「温かく優しい声で語りかけてくれた」) または管理 (control) / 過保護 (overprotectiveness) (「私のすることをすべて管理しようとした」) の程度を評価する。「面倒見 (care)」(スコア: 0 ~ 36) および「管理 (control)」(スコア: 0 ~ 39) について母親と父親のスコアを算定する<sup>13</sup>。

性格特性は, 改訂版 NEO 性格評価尺度 (Neuroticism-Extroversion-Openness Personality Inventory ; NEO PI-R) を用いて定量した。NEO PI-R は, 妥当性が十分に確認された心理学的性格評価尺度であり, 「神経症的傾向」, 「外向性」, 「経験を積極的に受け入れる姿勢」, 「同調性」, 「誠実性」の5つの性格要因を網羅する240項目からなる<sup>14</sup>。

不安は, パニック症状, 神経心理学的症状, 自律神経

症状, 主観的不安症状に細分化される21項目からなるベック不安評価尺度 (Beck Anxiety Inventory ; BAI) で評価した (合計スコア: 0 ~ 63)。抑うつは, 21項目からなるベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory ; BDI) で評価した (合計スコア 0 ~ 63)。解離性体験尺度 (Dissociative Experiences Scale ; DES) は28項目からなる質問票で, 解離性障害の定量に使用した。一部の研究において, 転換性障害および特に非てんかん性発作は, 高度の解離性症状と関連付けられている (DESによる評価または解離性障害のカテゴリ診断)<sup>15</sup>。転換性障害は, 「国際疾病分類第10版, 精神および行動の障害 (International Classification of Mental and Behavioral Disorders; ICD-10)」でも解離性障害の1つとして分類されている。

### 統計解析

まず Shapiro-Wilks 検定で変数の正規性を検定した。正規分布していない評価尺度については ( $p < 0.05$ ),  $\log_{10}$  変換し (すべての CTQ および TLEQ サブスケール, PBI の母親による面倒見と過保護, SRS, DES, BDI), ANOVA で群間比較を行った。過去のストレスを評価する8つの変数に注目し, 多重比較に関する Bonferroni 補正 ( $p < 0.005$ ) を適用して仮説を検証した (CTQ 合計スコア, TLEQ サブスケール, SRS, PBI)。CTQ の合計スコアには有意差が認められたため, どのタイプの心的外傷が合計スコアに寄与したかを明らかにする目的で, CTQ のサブスケールを解析した。観察された差が抑うつにより説明できるか否かを評価するため, BDI を有意変数に関する非関心共変量として ANCOVA を行った。カテゴリ変数については Fisher の直接確率検定で解析した。すべての統計解析に Statistical Package for the Social Sciences 16.0 (SPSS) を使用した。

## 結 果

### 被験者の背景

心因性運動障害患者 64 例 [女性: 64 例中 46 例 (72%), 平均年齢: 45.42 歳 (SD: 15.24 歳)], 局所性手ジストニア患者 39 例 [女性: 39 例中 28 例 (74%), 平均年齢: 48.65 歳 (SD: 11.66 歳)], 健常ボランティア 39 例 [女性: 39 例中 28 例 (74%), 平均年齢 48.97 歳 (SD: 13.64 歳)] を評価した。心因性運動障害患者の背景を Table 1 に示す。患者の多くは複数の運動症状を有していた。すべての患

Table 1 被験者の背景

PMD symptom	
Tremor	40 (62%)
Dystonia	11 (17%)
Myoclonus	8 (12%)
Gait/balance	19 (29%)
Weakness	10 (15%)
Speech	8 (12%)
Onset	
Acute	39 (61%)
Gradual	25 (39%)
Age at onset, y (SD)	40 (15)
Symptom duration, y (SD)	6 (7)
Marital status	
Single	23 (40%)
Married	31 (53%)
Divorce	3 (5%)
Widowed	1 (2%)
Employment	
Unemployed	15 (23%)
Employed part-time	14 (22%)
Employed full-time	6 (9%)
Student	8 (13%)
Disability	17 (27%)
Homemaker	2 (3%)
Medication	
Antidepressant	22 (34%)
Benzodiazepine	22 (34%)
Anticonvulsant	5 (7.6%)
Dopaminergic medication	4 (6.2%)
Antipsychotic	1 (1.5%)

特記しない限り、数値は例数 (%)。

PMD = 心因性運動障害 (psychogenic movement disorder), HV = 健常ボランティア (healthy volunteers), FHD = 局所性手ジストニア (focal hand dystonia), SD = 標準偏差

者が NIH での評価以前に少なくとも 1 名の神経内科医による評価を受けており、64%は 2 名以上の神経内科医の評価を受けていた。心因性運動障害患者の 88%は、過去に精神科医の診察を受けていなかった。患者の 33%には 1 回以上の救急外来受診歴があり、12%は入院の経験があった。

### 生涯におけるストレス

心因性運動障害患者群は、健常対照群および局所性手ジストニア患者群に比べ、小児期の心的外傷全体の申告率が高く (CTQ)、心的外傷イベントに伴う恐れ体験がより顕著であり、心的外傷の経験回数もより多かった (TLEQ) (Bonferroni 補正,  $p < 0.005$ , Table 2)。心因性運動障害患者群では、CTQ のなかでも特に小児期の精神的虐待と身体的ネグレクトが健常対照群および局所性手ジストニア患者群よりも多く認められた。また、心因性運動障害患者群では、健常対照群および局所性手ジストニア患者群に比べ、身体的虐待の申告がより顕著であり

(CTQ)、心的外傷の経験回数も多く (TLEQ)、母親と父親による面倒見に関するスコアも低かったが、これらの変数は、多重比較に関して補正後、有意ではなかった。CTQ の矮小化 / 否認サブスケールに群間差は認められなかった。精神的虐待、身体的ネグレクト、心的外傷イベントに伴う恐れ、心的外傷の経験数については、抑うつスコア (Table 2) および性別を共変量とした解析でも、依然として有意差が認められた (それぞれ  $p < 0.05$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ )。SRS のスコアに有意差はなかった。TLEQ では、心的外傷イベントがあったと回答した心因性運動障害患者 39 例のうち、多くの患者で心的外傷イベントは症状発現の 1 年以上前に発生しており (39 例中 24 例, 62%)、症状が発現した年に心的外傷イベントが発生した例 (39 例中 8 例, 21%) や症状発現後に心的外傷イベントが発生した例 (39 例中 7 例, 18%) よりも多かった。直近の心的外傷を申告した健常対照被験者では、32 例中 20 例 (63%) で心的外傷イベントの発生時期は評価の 1 年以上前に発生しており、32 例中 5 例 (16%) は評価前 1 年以内に発生しており、32 例中 7 例は心的外傷に該当しなかった。心因性運動障害患者群と健常対照群において、症状発現の 1 年以上前に発生した心的外傷イベントと、症状発現前 1 年以内または評価前 1 年以内に発生した心的外傷イベントについて、発生割合を  $\chi^2$  検定で比較した ( $\chi^2: 0.59$ ,  $p = 0.44$ )。

### その他の心理学的問題

抑うつ障害および不安障害のカテゴリー診断では、心因性運動障害患者群と局所性手ジストニア患者群との間に差は認められなかったが、心因性運動障害患者は、性差で補正した場合も含め、局所性手ジストニア患者群および健常対照群に比べ、抑うつおよび不安のスコアが高かった ( $p < 0.0001$ ) (Table 3)。特に、心因性運動障害患者群では、局所性手ジストニア患者群や健常対照群に比べ、より顕著な神経生理学的不安症状が認められたが、主観的不安症状ではこのような差は認められなかった。心因性運動障害患者群は、健常対照群に比べ、NEO PI-R の誠実性サブスケールのスコアが低かったが、抑うつを共変量とした場合、有意ではなくなった (Table 4)。神経症的傾向のサブスケールや解離体験尺度のスコアに差は認められなかった。

Table 2 生涯におけるストレス

	PMD (n = 64)	HVs (n = 39)	FHD (n = 39)	F	P value*
Childhood Trauma Questionnaire					
Total	44.2 (18.8, 56)	34.5 (13.1, 33)	28.5 (9.3, 35)	15.8	< .0001, < .0001
Emotional abuse	10.4 (5.6, 56)	6.9 (3.4, 33)	7.5 (4.1, 38)	8.2	< .0001, 0.007
Physical abuse	7.7 (3.6, 56)	6.4 (3.7, 33)	6.1 (1.7, 36)	4.4	.01, .09
Sexual abuse	6.7 (4.9, 56)	6.0 (3.9, 33)	6.0 (3.2, 37)	0.4	.7
Physical neglect	11.8 (6.2, 56)	8.2 (3.5, 33)	6.6 (2.2, 37)	12.9	< .0001, < .0001
Emotional neglect	7.5 (3.5, 56)	6.4 (2.3, 33)	8.1 (3.8, 38)	2.5	.10
Minimization/denial	0.6 (1.0, 56)	0.7 (1.1, 33)	0.3 (0.7, 38)	0.07	.93
Trauma Life Events Questionnaire					
Number of events	5.6 (3.5, 44)	3.9 (2.6, 34)	4.3 (2.8, 28)	3.7	.03, .3
Event fear	3.1 (2.9, 44)	1.4 (1.9, 34)	1.6 (1.5, 28)	7.4	.001, .02
Number of episodes	13.4 (12.0, 44)	6.9 (6.5, 34)	7.6 (7.4, 28)	7.4	.001, .04
Parental Bonding Inventory					
Maternal care	21.7 (12.0, 48)	28.0 (7.5, 36)	24.6 (10.1, 29)	4.9	.009, .06
Paternal care	19.3 (10.9, 44)	24.5 (9.2, 33)	26.5 (8.1, 29)	4.5	.01, .13
Maternal overprotection	12.9 (9.4, 48)	10.8 (6.3, 36)	14.7 (10.5, 29)	0.9	.38
Paternal overprotection	11.3 (7.7, 44)	11.6 (7.8, 33)	10.5 (7.8, 29)	0.1	.94
Social Readjustment Scale	94.7 (90.2, 56)		133.7 (142.6, 20)	0.005	.99

すべてのスコアは平均値 (SD, 例数)。

\**p* 値に続き、抑うつを共変量とした *p* 値を示す。Childhood Trauma Questionnaire : サブスケールのスコア範囲は 5 ~ 25。Trauma Life Events Questionnaire : 心的外傷イベントのスコア範囲は 0 ~ 23, 心的外傷の経験回数 (「まったくなし」 ~ 「6 回以上」で評価) のスコア範囲は 0 ~ 115, 心的外傷イベントで経験した恐れ, 無力感または恐怖 (はい/いいえで回答) のスコア範囲は 0 ~ 23。Parental Bonding Inventory : 母親と父親による「面倒見 (care)」のスコアの範囲は 0 ~ 36, 「管理 (control)」のスコア範囲は 0 ~ 39。Social Readjustment Scale : スコア < 150 ; 疾患のリスクは少ない, スコア 150 ~ 299 ; 中等度のリスクあり, スコア > 300 ; 疾患リスクあり。

PMD = 心因性運動障害, HV = 健常ボランティア, FHD = 局所性手ジストニア, SD = 標準偏差

Table 3 精神疾患, 抑うつおよび不安

	PMD	HVs	FHD	Chi-square or F	P value
SCID (%)					
Major depression (lifetime)	37.1%		33.3%	0.2	.83
Generalized anxiety disorder	20.0%		15.3%	0.4	.61
Phobia	14.3%		12.8%	0.03	1.0
Panic disorder	2.9%		2.6%	0.03	1.0
Beck Depression Inventory	10.7 (8.4, 57)	4.0 (4.7, 38)	6.4 (5.6, 28)	11.6	< .0001
Beck Anxiety Inventory	14.6 (9.8, 58)	2.6 (3.9, 38)	6.1 (6.8, 28)	31.7	< .0001
Subjective	0.3 (0.2, 55)	0.4 (0.4, 38)	0.5 (0.3, 28)	3.0	.06
Neurophysiological	0.6 (0.2, 55)	0.3 (0.4, 38)	0.4 (0.3, 28)	31.5	< .0001
Autonomic	0.1 (0.1, 55)	0.3 (0.4, 38)	0.1 (0.2, 28)	1.4	.25
Panic	0.09 (0.08, 55)	0.04 (0.1, 38)	0.009 (0.03, 28)	2.4	.11

すべてのスコアは平均値 (SD, 例数)。Beck Depression Inventory および Beck Anxiety Inventory のスコア範囲は 0 ~ 63。

PMD = 心因性運動障害, HV = 健常ボランティア, FHD = 局所性手ジストニア, SD = 標準偏差

## 考 察

心因性運動障害患者の心理学的プロファイルは臨床的にも病態生理学的にも重要であるが、その研究はまだあまり進んでいない。本研究では、慢性症状を伴う心因性運動障害患者において、ストレスおよび性格特性といった心理学的特徴を定量し、条件をマッチさせた健常ボランティアおよび器質的因子による運動障害である局

所性手ジストニア患者の便宜的標本と比較している。心因性運動障害患者では、精神的虐待および身体的ネグレクトの経験がより多く申告され、心的外傷イベントに伴う恐れ体験がより顕著であり、心的外傷の経験回数もより多かった。

## 若年期のストレス

本研究では、心因性運動障害と若年期のストレス

Table 4 その他の心理学的因子

	PMD (n = 64)	HVs (n = 39)	FHD (n = 39)	F	P value*
Personality (NEO PI-R)					
Neuroticism	82.8 (29.5, 55)	73.1 (20.1, 31)		1.0	.11
Extraversion	108.4 (21.9, 55)	113.6 (17.0, 30)		1.2	.27
Openness	111.1 (18.3, 55)	113.9 (13.6, 30)		0.5	.46
Agreeableness	132.4 (16.9, 55)	127.8 (16.2, 30)		1.5	.23
Conscientious	122.7 (18.5, 55)	132.6 (15.9, 30)		6.1	.02, .27
Dissociative Experience Scale	6.4 (6.5, 53)	4.9 (10.0, 36)	5.6 (5.08, 22)	0.5	.63

すべてのスコアは平均値 (SD, 例数)。

\*p 値に続き、抑うつを共変量とした p 値を示す。

PMD = 心因性運動障害, HV = 健常ボランティア, FHD = 局所性手ジストニア, SD = 標準偏差

との間に関連が認められたが、症状発現前1年以内のストレッサーとの関連は示されていない。若年期のストレッサーは、抑うつおよび不安障害の一因でもあり<sup>16</sup>、抑うつ状態や不安状態は想起バイアスの原因にもなりうることから、この交絡因子を制御するため、心因性運動障害患者集団においてサブ解析を実施した。関連の傾向はあったものの ( $p < 0.05$ )、Bonferroni 補正後 ( $p < 0.005$ ) に有意性が失われた因子では (身体的虐待、心的外傷の経験回数、母親と父親による面倒見など)、抑うつを共変量として解析すると、関連の傾向は認められなくなった。また、心因性運動障害患者集団における CTQ の矮小化スコアに差はみられず、虐待を過少申告している可能性にも群間差がないことが示された。

これらの結果には、いくつかの意味があると考えられる。今回評価した心因性運動障害の患者集団は、過去のストレッサーの存在に基づいて診断および選択される転換性障害の患者集団とは選択の条件が異なる。したがって、本研究の知見において、選択バイアスはあまり問題にならないと考えられる。

性的または身体的虐待に関する過去の経験に群間差がなかった点は、非てんかん性発作患者と運動転換性障害患者との間に差を認めた、既報の結果と矛盾しない。この報告によると、非てんかん性発作患者のほうが性的虐待歴のある場合が多く、また、両親から面倒を見てもらったという感覚が少なく、症状発現前12ヵ月以内に経験した生涯の重大イベントも多い<sup>17</sup>。しかし、非てんかん性発作と小児期の性的虐待との関連性を検討した34の研究に関するメタアナリシス・レビューでは、関連性が示されているものの、結論の確定については注意が促されている<sup>18</sup>。今回のデータでは、様々なタイプの小児期虐待と、各患者の転換性症候に関連しうる心的外傷とを区

別している。例えば、性的虐待や身体的虐待といった小児期虐待のある特定の形態は、より間欠的な症状の素因となっている可能性がある。病態生理学的な見地では、今回の知見から心因性運動障害の生物心理社会的な概念が明示され、心因性運動障害の発症素因の形成に若年期の環境因子が重要な役割を果たすことが強調された。環境と生物学的因子との相互作用が環境因子の役割を果たす場合もある。このような相互作用の一例としては、神経内分泌反応が介在するとの仮定において、若年期ストレスが大うつ病の発症率を高めることが挙げられる<sup>16</sup>。これらの様々な介在因子 (変数) は、新たなストレッサーの発生に伴い、抑うつ症状の発症への感受性を徐々に高めていく可能性がある。今回のデータは、臨床的な見地からも意義がある。すなわち、性的または身体的虐待歴を申告する者において心因性運動障害の診断の可能性が高いというわけではない。我々は、患者に性的または身体的虐待歴があることによって、診断への影響やバイアスを受けるべきではないと考えられる。

### 不安症状

心因性運動障害患者は抑うつおよび不安尺度のスコアが高く、心因性運動障害<sup>6,7</sup> および運動転換性障害<sup>19,20</sup> に関する既報の知見と一致していた。今回の知見は、心因性運動障害患者が不安の主観的症狀よりもむしろ神経生理学的症狀を呈することを強調しており、この方向においてこれまでの文献を拡充するものである。複合症状を伴う転換性障害患者では、電気皮膚反応、ベースライン時のコルチゾール高値、心拍数変動の減少、脅威に対する警戒心の亢進で示されるように、病的状態下で覚醒が亢進しているという観察結果があるが<sup>21,22</sup>、今回もこれと一致する知見が得られた。心因性運動障害患者は、健常

ボランティアに比べ、覚醒刺激に対する瞬目驚愕反応が亢進していることから、覚醒と反射的運動反応との関連性が認められる<sup>23</sup>。これと同様に、心因性運動障害症状を伴う転換性障害患者では、覚醒刺激に対する扁桃体活動が亢進し、扁桃体および補足運動野間の機能的連携の増大とともに、馴化 (habituation) の障害が認められる<sup>24</sup>。本研究の結果は、心因性運動障害患者は覚醒刺激に対する反応だけでなく、生理的覚醒も亢進しているという観察結果とも矛盾しない。今後の研究では、不安、覚醒および心因性運動症状の相互の関連性を検討することが有用であろう。

### 性格特性

性格のカテゴリー診断ではなく、性格特性を次元 (dimensional) に評価する定量的尺度を用いた場合、心因性運動障害患者群と健常対照群との間に有意差はなかった。対照群を設定せずに人格障害のカテゴリー診断を用いた既報では、心因性運動障害患者の45%に人格障害を認めている<sup>6</sup>。今回の研究では、心因性運動障害患者群と健常対照群との間で神経症的傾向の特性にいかなる差も認めなかった。神経症的傾向とは、ネガティブな感情状態が持続的に存在する傾向を指すが、これは十分に妥当性が確認された概念であり、抑うつ障害および不安障害の遺伝的リスク因子としても確立されている<sup>25,26</sup>。今回の研究では、性格特性に明らかな群間差を認めなかったが、これは、転換性障害のサブタイプが異なれば、関連する性格特性も異なるという観察結果に矛盾しない。例えば、性格のカテゴリー診断を用いた場合、運動転換性障害患者は、非てんかん性発作障害患者に比べ、境界型人格障害を伴う可能性が低い<sup>17</sup>。

### 心理学的因子の役割

我々は、非てんかん性発作<sup>8,9</sup>、固定ジストニア<sup>27,28</sup>、麻痺を伴う運動転換性症状<sup>29</sup>に関する文献に基づき、心因性運動障害患者では、身体的および性的虐待による心的外傷に関する尺度のスコア、最近のストレスに関する尺度のスコア、解離性障害に関する尺度のスコアが高く、また、神経症的傾向のサブスケールのスコアも高いと予測していた<sup>6,29</sup>。しかし、実際のところ、これらの結果に群間差は認められず (陰性結果)、これについてはいくつかの解釈が可能である。まず、群間差を実証するには、さらに大きな標本サイズが必要であった可能性がある。

また、より詳細な臨床面接を行うべきであったとも考えられる。さらに別の側面では、本研究は、転換性障害患者として選択されていない心因性運動障害の外来患者を対象とし (すなわち、発症の原因因子として心理学的問題のある患者を選択したわけではない)、心理学的因子を詳細に検討した最初の系統的研究である。実際のところ、心因性運動障害と心理学的因子との関連は従来考えられていたよりも低い可能性がある。したがって、比較的軽度の若年期心的外傷、心的外傷に関連する恐れへの反応、抑うつ、神経生理学的な不安症状は、発症機序の観点からは重要であるものの、診断的見地に立つと、心理学的因子の問題はそれほど重要ではないと考えられる。心理学的問題が信頼性の高い診断基準となるためには、すべての患者での一貫した関連性、他の診断との鑑別能、および常に臨床的に特定可能であることが要件となるであろう。この問題は以前、特に心因性運動障害<sup>4</sup>および転換性障害との関連において考察されている。DSM-Vでは、転換性障害の診断基準の改訂において、基準B、すなわち心理学的因子との関連性を削除することが勧告されており、今回の知見との整合性が認められる<sup>5</sup>。ただし、診断の問題は、病態生理学的機構の問題とは別であることを強調しておきたい。

### 問題点

本研究の問題点として、年齢、性別および運動機能障害 (disability) をマッチさせた、器質的因子による運動障害の対照群あるいは精神障害患者群を設定していないことが挙げられる。また NIH は三次医療機関であり、より重症または慢性の疾患に偏ることから、患者群にもバイアスが存在する可能性がある。より急性の症状を呈する患者では、病態も異なると考えられ、この問題を明らかにするにはさらなる研究が必要であろう。我々は、本研究に参加しなかった患者の数については報告していない。また、対照群を社会経済的状態を補正しておらず、これが過去の心的外傷経験の有無に影響した可能性がある。しかし、本研究では、年齢範囲を規定した NIH 健常ボランティアデータベースから被験者を募集しており、健常ボランティアには、就業者、パートタイム就業者、非就業者、退職者、子どもをもつ家事専業者など、様々な集団が含まれていた。局所性手ジストニアは男性に多い疾患であり、本研究における女性の割合は非選択標本と一致している。陰性結果を解釈する際は、第1種の過

誤を避けるため、標本サイズをより大きくすることが望ましい。さらに、SRSにおける低い回答率は、評価が不完全であるというバイアスを反映している可能性がある。小児期の心的外傷の評価に関しては、自己評価スケールよりも臨床医による面接のほうが感度が高いと考えられるが、我々としては、CTQの矮小化または否認サブスケールに群間差がなかったこと、また、2種類の心的外傷尺度を使用したことを指摘しておきたい。本研究で得たデータが最もよく当てはまるのは、慢性運動症状を呈する患者である。急性症状を呈する患者群との比較は有用であろう。本対象集団は北米で評価されており、特有の文化的背景をもつ集団と言えるかもしれない。本研究は、特に病態生理学的な側面で意義をもつ。今回使用した質問票は、疾患の鑑別を目的に個人レベルで使用することはできず、したがって、診断における意義は低いと考えられる。

## 結 論

本研究の知見は、心因性運動障害の病態生理における若年期ストレスと心的外傷の役割を実証するものであり、心因性運動障害の理解に向けた生物心理社会的アプローチの重要性を強調している。ストレスを経験した個人のなかでも心因性運動障害を発症するのは一部にすぎず、すべての心因性運動障害患者がストレスまたは心的外傷を経験しているわけではないことから、遺伝的因子や生物学的因子など、他の感受性因子の果たす役割も浮き彫りとなった。先行する明らかなストレスや抑うつまたは不安症状のない心因性運動障害患者を対象に研究を行ったり、関連する明確な心理学的問題を伴う患者と比較したりすることは、きわめて興味深いであろう。さらに、治療選択肢を最適化するには心理学的因子を評価する必要があることも強調しておきたい。

## REFERENCES

- Hallett M. Psychogenic movement disorders: a crisis for neurology. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2006;6:269-271.
- Williams DT, Ford B, Fahn S. Phenomenology and psychopathology related to psychogenic movement disorders. *Adv Neurol.* 1995;65:231-257.
- Espay AJ, Goldenhar LM, Voon V, Schrag A, Burton N, Lang AE. Opinions and clinical practices related to diagnosing and managing patients with psychogenic movement disorders: An international survey of movement disorder society members. *Mov Disord.* 2009;24:1366-1374.
- Voon V, Lang AE, Hallett M. Diagnosing psychogenic movement disorders-which criteria should be used in clinical practice? *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3:134-135.

- Stone J, LaFrance WC Jr., Levenson JL, Sharpe M. Issues for DSM-5: conversion disorder. *Am J Psychiatry.* 2010;167:626-627.
- Feinstein A, Stergiopoulos V, Fine J, Lang AE. Psychiatric outcome in patients with a psychogenic movement disorder: a prospective study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2001;14:169-176.
- Anderson KE, Gruber-Baldini AL, Vaughan CG, et al. Impact of psychogenic movement disorders versus Parkinson's on disability, quality of life, and psychopathology. *Mov Disord.* 2007;22:2204-2209.
- Roelofs K, Keijsers GP, Hoogduin KA, Naring GW, Moene FC. Childhood abuse in patients with conversion disorder. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1908-1913.
- Sar V, Akyuz G, Kundakci T, Kiziltan E, Dogan O. Childhood trauma, dissociation, and psychiatric comorbidity in patients with conversion disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161:2271-2276.
- Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry.* 1994;151:1132-1136.
- Kubany ES, Haynes SN, Leisen MB, et al. Development and preliminary validation of a brief broad-spectrum measure of trauma exposure: the Traumatic Life Events Questionnaire. *Psychol Assess.* 2000;12:210-224.
- Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res.* 1967;11:213-218.
- Parker G, Tupling H, Brown LB. A parental bonding instrument. *Br J Med Psychol.* 1979;52:1-10.
- Costa PT, McCrae RR, eds. *The NEO Personality Inventory Manual.* Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1985.
- Brown RJ, Cardena E, Nijenhuis E, Sar V, van der Hart O. Should conversion disorder be reclassified as a dissociative disorder in DSM V? *Psychosomatics* 2007;48:369-378.
- Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33:693-710.
- Stone J, Sharpe M, Binzer M. Motor conversion symptoms and pseudoseizures: a comparison of clinical characteristics. *Psychosomatics.* 2004;45:492-499.
- Sharpe D, Faye C. Non-epileptic seizures and child sexual abuse: a critical review of the literature. *Clin Psychol Rev.* 2006;26:1020-1040.
- Stone J, Warlow C, Sharpe M. The symptom of functional weakness: a controlled study of 107 patients. *Brain.* 2010;133:1537-1551.
- Binzer M, Kullgren G. Motor conversion disorder. A prospective 2- to 5-year follow-up study. *Psychosomatics.* 1998;39:519-527.
- Horvath T, Friedman J, Meares R. Attention in hysteria: a study of Janet's hypothesis by means of habituation and arousal measures. *Am J Psychiatry.* 1980;137:217-220.
- Bakvis P, Roelofs K, Kuyk J, Edelbroek PM, Swinkels WA, Spinhoven P. Trauma, stress, and preconscious threat processing in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia.* 2009;50:1001-1011.
- Seignourel PJ, Miller K, Kellison I, et al. Abnormal affective startle modulation in individuals with psychogenic [corrected] movement disorder. *Mov Disord.* 2007;22:1265-1271.
- Voon V, Brezing C, Gallea C, et al. Emotional stimuli and motor conversion disorder. *Brain.* 2010;133:1526-1536.
- Kendler KS, Myers J. The genetic and environmental relationship between major depression and the five-factor model of personality. *Psychol Med.* 2010;40:801-806.
- Hettema JM, Neale MC, Myers JM, Prescott CA, Kendler KS. A population-based twin study of the relationship between neuroticism and internalizing disorders. *Am J Psychiatry.* 2006;163:857-864.
- Ibrahim NM, Martino D, van de Warrenburg BP, et al. The prognosis of fixed dystonia: a follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15:592-597.
- Schrag A, Trimble M, Quinn N, Bhatia K. The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. *Brain.* 2004;127:2360-2372.
- Binzer M, Andersen PM, Kullgren G. Clinical characteristics of patients with motor disability due to conversion disorder: a prospective control group study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63:83-88.



## Abstract

# 体幹側屈を伴うパーキンソン病患者における前庭障害と適応性姿勢平衡障害

## Vestibular Impairment and Adaptive Postural Imbalance in Parkinsonian Patients with Lateral Trunk Flexion

\*. \*\*. \*\*\* Carmine Vitale, MD, PhD, Vincenzo Marcelli, MD, Teresa Furia, MD, Gabriella Santangelo, PhD, Autilia Cozzolino, MD, Katia Longo, MD, Roberto Allocca, MD, Marianna Amboni, MD, Elio Marciano, MD, and Paolo Barone, MD, PhD

\*Università degli studi di Napoli "Parthenope," Naples, Italy

\*\*Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università "Federico II," Naples, Italy

\*\*\*Istituto di Diagnosi e Cura "Hermitage Capodimonte," Naples, Italy

体幹側屈は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者にきわめてよくみられる臨床所見である。姿勢の制御は、前庭、視覚および体性感覚の情報に左右されることが知られている。本研究の目的は、体幹側屈を伴う PD 患者にみられる姿勢異常が、前庭機能障害により説明できるか否かを検討することである。体幹側屈を伴う PD 患者 11 例と、年齢・性別・罹病期間をマッチさせた体幹側屈のない PD 患者 11 例を対象に、前庭機能を評価した。前庭機能検査として、赤外線を用いたビデオ眼振計検査 (急速および緩徐眼球運動を含む)、固視下または非固視下での自発頭位眼振および誘発眼振の検査、急速頭位変換眼振検査、2 種類の温度刺激による温度眼振検査、振動刺激による眼振検査を行った。体幹側屈を伴うすべての患者で、末梢性の片側前庭機能低下が認められた。この前庭機能低下はすべての患

者において屈曲側と同側、かつパーキンソン症状の強い側と対側に認められた。対照群のうち、7 例では前庭徴候はみられなかったが、4 例では、臨床的に明らかな体幹側屈を伴わない片側前庭機能低下が認められた。この片側前庭機能低下がみられた 4 例中 2 例では、その後、前庭障害と同側かつ PD 症状の強い側と対側に方向に体幹側屈が発現した。体幹側屈を伴うパーキンソン患者では前庭情報プロセッシングが障害されていた。この障害は、患者の姿勢異常の少なくとも部分的な原因となっていた。我々は、前庭障害および体幹側屈を伴う PD 患者にみられる特異的な姿勢変化を表す用語として、「PISA (Postural Imbalance Syndrome with vestibular Alterations, 前庭変化を伴う姿勢平衡障害症候群)」という頭字語の使用を提案する。

*Movement Disorders*, Vol. 26, No. 8, 2011, pp. 1458–1463

**Key Word** パーキンソン病, 前庭機能低下, 体幹側屈

**Table 1** 体幹側屈を伴うまたは伴わない PD 患者の背景因子と臨床的特徴

	LTF (n = 11)	Controls (n = 11)	P
Age (y)	68.36 ± 8.24	62.00 ± 9.67	.103
PD duration (y)	9.0 ± 5.97	9.36 ± 4.27	.871
UPDRS-III score in ON phase	24.09 ± 11.89	18.82 ± 9.67	.267
UPDRS posture	3.45 ± 0.52	1.55 ± 0.52	.001
Neuroleptic treatment	3	1	.121
Anticholinergic treatment	0	0	—
LEDD (mg/d)	722.73 ± 252.56	768.18 ± 278.63	.684

LTF = 体幹側屈, LEDD = レボドパ換算用量, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

**Table 2** 体幹側屈を伴うまたは伴わない PD 患者の前庭検査

	LTF (n = 11)	Controls (n = 11)	P*
Vestibular hypofunction	11	4	.006
Positional nystagmus	11	2	.001
Spontaneous nystagmus	11	2	.001
Head-shaking test	10	4	.027
Bithermal caloric test	11	2	.001
Vibration test	11	0	<.001

LTF = 体幹側屈。Yates の連続補正を伴う  $\chi^2$  検定。

## Abstract

# パーキンソン病における報酬プロセッシング異常

## Reward Processing Abnormalities in Parkinson's Disease

\*. \*\*Dimitrios Kapogiannis, MD, Eric Mooshagian, PhD, Paul Champion, MD, Jordan Grafman, PhD, Trelawny J. Zimmermann, MS, Kelsey C. Ladt, BS, and Eric M. Wassermann, MD

\*Behavioral Neurology Unit, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

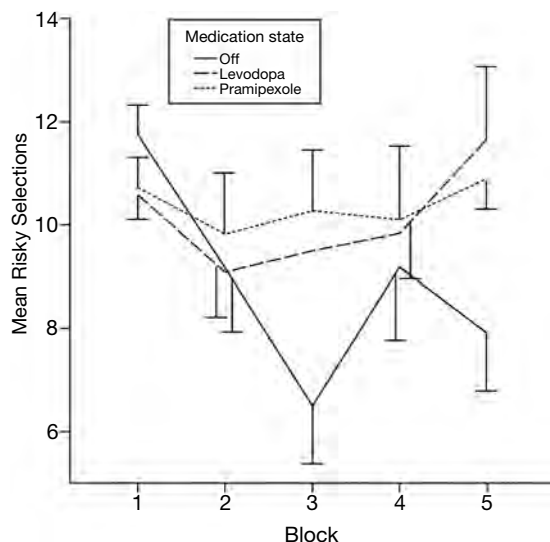
\*\*Clinical Research Branch, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland, USA

一次運動野は運動学習と反応選択に重要な役割を果たすが、こうした機能の遂行には、行動に対して予測される結果と実際の結果についての情報が必要である。したがって、一次運動野は報酬関連のシグナルを受け取っていると考えられる。霊長類の脳には、報酬中枢から運動皮質へのシグナル伝達経路が存在する。我々は以前、2連発経頭蓋磁気刺激による運動皮質のγアミノ酪酸A (γ-amino-butyric acid; GABA<sub>A</sub>) 介在性抑制が、スロットマシン・シミュレーションにおける金銭報酬の期待度および予測可能性によって変化することを示した。本研究では、軽症のパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者 13 例 (ドパミン作動性薬剤「on 時」および「off 時」) と年齢をマッチさせた健常対照被験者 13 例を対象に、この現象におけるドパミンの役割を検討した。検討の結果、対照群では、報酬の期待度または予測可能性により 2 連発経頭蓋磁気刺激に対する反応が変化した。ドパミン作動性薬剤「off」時の PD 患者ではこう

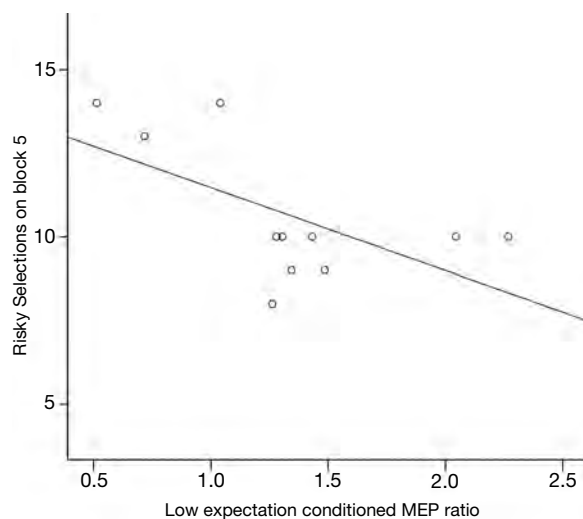
した変化が見られず、ドパミン介在性の機序を示す知見が得られた。報酬によるこの効果はプラミペキソール単回投与により回復し、主として、報酬の期待度が低い時に 2 連発経頭蓋磁気刺激に対する反応の振幅が増大した。レボドパ (L-ドパ) ではこのような効果は認められなかった。プラミペキソールと L-ドパはいずれも、Iowa Gambling Task でのリスクを伴う選択の頻度を増加させた。ただし、プラミペキソールでは、報酬の期待度が低い時の 2 連発経頭蓋磁気刺激に対する反応の振幅が小さい患者ほど、リスクを伴う選択の頻度が大きく増加した。これらの結果はエビデンスとして、報酬による運動皮質阻害の調節にはドパミン性シグナル伝達が介在し、プラミペキソール投与患者では運動皮質の生理的状態がリスクを伴う選択の増加傾向とともに変化する。報酬の期待度に応じた皮質反応は、ドパミン作動薬投与患者のリスクを伴う選択に関する中間表現型 (endophenotype) であると考えられる。

Movement Disorders, Vol. 26, No. 8, 2011, pp. 1451–1457

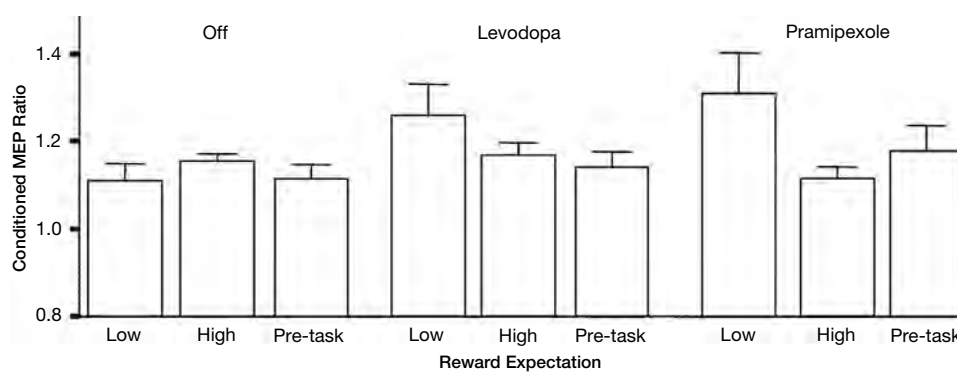
**Key Word** 経頭蓋磁気刺激, ドパミン, 賭博, 運動皮質



**Figure 3** Iowa Gambling Task におけるリスクを伴う選択。L-ドパまたはプラミペキソール投与患者では、薬剤「off 時」よりも「on 時」において、高リスク・カードの選択頻度が高く、リスクに基づく学習も少なかった [バーは標準誤差 (SE)]。



**Figure 4** プラミペキソール投与患者では、Iowa Gambling Task における高リスクの選択 (Y軸) と、報酬期待度が低い時の MEP の変化量との間に、負の相関が認められた [条件付き MEP 比 = 2 連発刺激による平均 MEP 振幅 / テスト刺激のみによる平均 MEP 振幅。比が大きいほど、阻害が弱いことを示す。バーは標準誤差 (SE)]。



**Figure 2** PD 患者における薬剤投与と状況別の報酬期待度に関する運動誘発電位 (motor-evoked potential; MEP) 比の変化。L-ドパとは異なり、プラミペキソールを投与すると、報酬期待度の変化に伴う条件付き MEP 比の変化に回復がみられた [条件付き MEP 比 = 2 連発刺激による平均 MEP 振幅 / テスト刺激のみによる平均 MEP 振幅。比が大きいほど、阻害が弱いことを示す。バーは標準誤差 (SE)]。

## Abstract

# パーキンソン病・大脳皮質障害・ $\alpha$ シヌクレイン

## Parkinson's Disease, Cortical Dysfunction, and Alpha-Synuclein

\*John N. Caviness, MD, Lih-Fen Lue, PhD, Thomas G. Beach, MD, PhD, Joseph G. Hentz, MS, Charles H. Adler, MD, PhD, Lucia Sue, Ramin Sadeghi, Erika Driver-Dunckley, MD, Virgilio G. Evidente, MD, Marwan N. Sabbagh, MD, Holly A. Shill, MD, and Douglas G. Walker, PhD

\*Department of Neurology, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, USA

パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) の神経変性が大脳皮質障害に至る機序が解明されれば、PDにおける認知症 (Parkinson's disease dementia) の治療法の改善につながるであろう。本研究プロジェクト全体の目標は、PDの神経変性に続発する限局性皮質障害の *in vivo* モデルとしての、PDにおける低振幅の皮質性ミオクローヌスを検討することである。今回の研究の目的は、PDにおける皮質性ミオクローヌスが一次運動野における $\alpha$ シヌクレインの異常蓄積に関連するという仮説について検証することと、様々な生化学的、臨床的、および病理学的評価項目と皮質性ミオクローヌスとの関連性を明らかにすることである。生前に運動機能および認知機能の検査を受けており、皮質性ミオクローヌスが電気生理学的に確認されたPD患者11例と、皮質性ミオクローヌスを伴わないPD患者8例を対象に、一次運動野を評価した。比較のため、対照被験者9例についても同様に評価した。一次運動野において $\alpha$ シヌクレイ

ン、 $A\beta$ -42ペプチド、その他の生化学的項目を測定した。ミオクローヌスを伴わないPD群と比べると、ミオクローヌスを伴うPD群では一次運動野の $\alpha$ シヌクレイン濃度が36%上昇していた。ただし、これに伴い、不溶性 $\alpha$ シヌクレイン濃度、リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン/総 $\alpha$ シヌクレイン比、および $A\beta$ -42ペプチド濃度に有意差は認められなかった。一次運動野の総 $\alpha$ シヌクレインレベル高値は、皮質性ミオクローヌスの存在と有意に相関していたが、様々な臨床所見および病理学的所見と皮質性ミオクローヌスとの相関は認められなかった。これらの結果から、ミオクローヌスを伴うPD患者において、一次運動野における異常生理機能と $\alpha$ シヌクレイン濃度上昇との関連性が示唆される。アルツハイマー病の病変は、PDにおける皮質性ミオクローヌスと関連していなかった。一次運動野における皮質性ミオクローヌスは、PDにおける皮質障害を研究するためのモデルとなる。

*Movement Disorders*, Vol. 26, No. 8, 2011, pp. 1436–1442

**Key Word** パーキンソン病, ミオクローヌス, 皮質,  $\alpha$ シヌクレイン, 認知症

**Table 4** ミオクローヌスを伴う PD 群および伴わない PD 群における一次運動野の総  $\alpha$  シヌクレインと背景因子, 臨床所見, 病理学的所見, Apo- $\epsilon 4$  との相関

Total $\alpha$ -synuclein versus	n	r	95% CI	P
Cortical myoclonus presence	19	.53	.10 to .79	.02
Duration of PD	19	.40	-.07 to .72	.09
“Neocortical” LRP classification	18	.33	-.16 to .69	.19
Female	19	.26	-.22 to .64	.28
Primary motor cortex LRP stage	19	-.25	-.63 to .23	.30
AD pathology criteria	19	-.25	-.63 to .23	.31
MMSE	19	.27	-.26 to .68	.32
LRP stage total (all areas)	17	.23	-.30 to .65	.38
AVLT-LTM	19	.24	-.31 to .67	.38
Dementia	19	-.19	-.59 to .29	.43
UPDRS III	17	.22	-.38 to .69	.47
Neocortical LRP stage total	17	.18	-.33 to .61	.48
ApoE $\epsilon 4$	19	.17	-.31 to .58	.48
Trails B	19	.21	-.39 to .68	.49
JLO	19	.26	-.49 to .79	.50
Wais-III Digit Span	19	-.18	-.65 to .39	.54
Hoehn & Yahr Stage	17	.10	-.42 to .57	.71
COWAT	19	.09	-.44 to .58	.74
Stroop interference	19	.08	-.45 to .57	.78
Postmortem interval	19	-.05	-.49 to .41	.85
Age	19	-.03	-.48 to .43	.91
Braak score	19	.02	-.48 to .51	.95
Unified LB stage	18	.01	-.46 to .47	.98
Primary motor cortex senile plaques score	19	.00	-.45 to .45	.98
Levodopa dose equivalents	19	.00	-.45 to .45	.99

注：Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) の総スコアおよび Hoehn and Yahr 分類のスコアは、ミオクローヌスを伴う PD 群の 2 例では評価されなかった。いくつかの特定領域の試料が入手できなかったため、「新皮質」の Lewy 関連病変 (Lewy-related pathology; LRP) 分類 (18 例), LRP の総計 (17 例), 新皮質の LRP の総計 (17 例) では、例数が 19 未満となっている。相関に関する  $p$  値の低いものから列記している。

LRP = McKeith らが定義した Lewy 関連病変ステージ (DLB- III)<sup>13</sup>。新皮質の LRP 分類は、McKeith らによる Lewy 関連病変分類 (DLB- III)<sup>13</sup> で「新皮質」に割り当てられた領域を対象とする。新皮質の LRP の総計 = 前頭葉 + 側頭葉 + 頭頂葉のステージ。

\* 日本語版注釈：Table4の参考文献は下記をご参照下さい。

13. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. for the Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report on the DLB consortium. *Neurology* 2005;65:1863–1872.

## Abstract

# リソソーム蓄積症 (LSD) とパーキンソン病 (PD) : ゴーシェ病 (GD) その他の検討

## Lysosomal Storage Disorders and Parkinson's Disease: Gaucher Disease and Beyond

\*Tamar Shachar, MSc, Christophe Lo Bianco, PhD, Alessandra Recchia, PhD, Christoph Wiessner, PhD, Annick Raas-Rothschild, MD, and Anthony H. Futerman, PhD

\*Department of Biological Chemistry, Weizmann Institute of Science, Rebovot, Israel

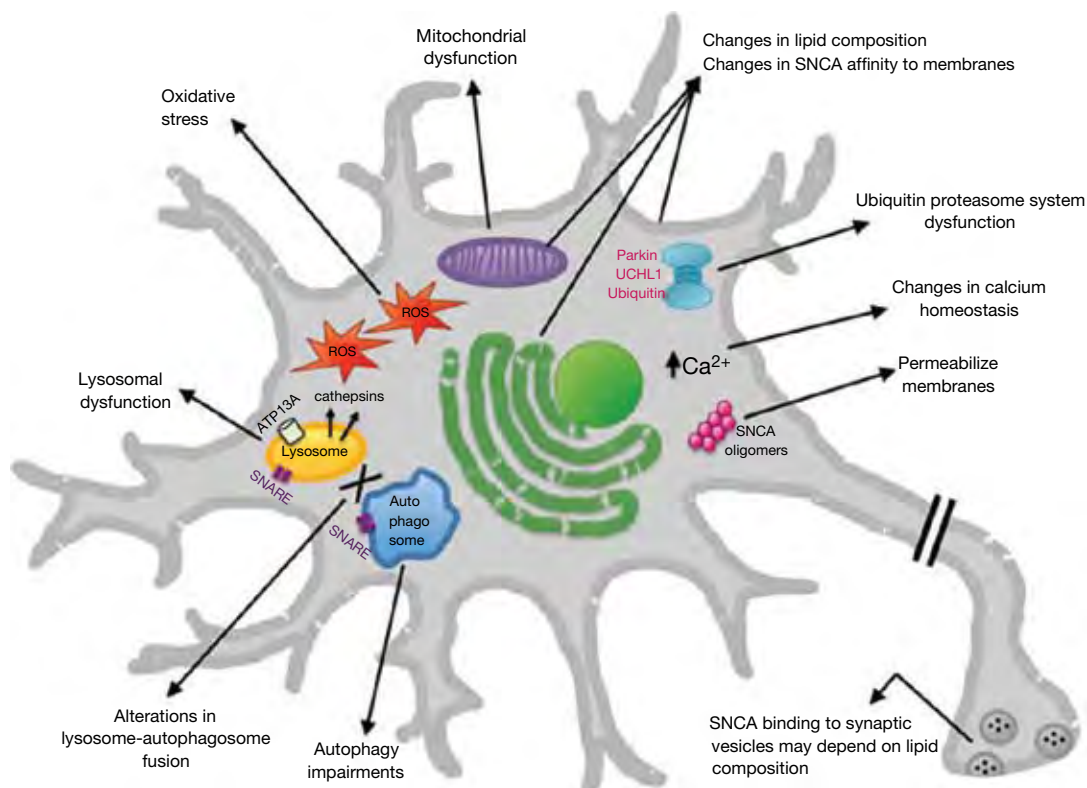
パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) にはグルコセレブロシダーゼ遺伝子の変異が関連し、これはリソソーム蓄積症 (Lysosomal storage disorder ; LSD) として最も多くみられるゴーシェ病 (Gaucher disease ; GD) の原因となる酵素欠損を引き起こす。我々は、徹底した文献検索の結果、症例報告、脳内 $\alpha$ シヌクレイン沈着等の病理学的所見の発現、および黒質病変に基づき、GD 以外の LSD も PD に関連する可能性があることを確認した。本知見から示唆されることとして、

PD と LSD とを結びつける生化学的経路および細胞経路の探索では、GD でみられる変化 (グルコセレブロシダーゼ活性またはグルコシルセラミドの異常蓄積など) に限らず、その他の様々な LSD に共通する変化も検討する必要がある。また、さらなる遺伝学的、疫学的および臨床的研究を行い、PD 症状を呈する患者におけるリソソーム蛋白質遺伝子の変異頻度を正確に把握する必要がある。

*Movement Disorders*, Vol. 26, No. 9, 2011, pp. 1593–1604

### Key Word

ゴーシェ病, パーキンソン病, グルコシルセラミド, 脂質, リソソーム蓄積症, シヌクレイン, パーキンソンニズム, 神経変性疾患



**Figure 1** LSD と PD で共通する細胞機能の変化。詳細は本文を参照のこと。



**Table 1** LSD でみられる PD 症状

Disease	Defective protein	Main storage materials	PD in LSD patients or carriers	PD in relatives of LSD patients or carriers	SN pathology	$\alpha$ -Synuclein/Lewy bodies	Ubiquitinated protein aggregates	Reduced enzyme activity in PD patients	UCH-L1 downregulation
Gaucher	$\beta$ -Glucosidase (GlcCerase)	GlcCer	+12,36-53,56,57,100	+39,41,48,49,56	+49,53,56	+49,53,54	+49,64	+55	+62
GM1 gangliosidosis	$\beta$ -Galactosidase	GM1	+65-67,100					-55	+62
GM2 gangliosidosis	$\beta$ -Hexosaminidase A (Tay-Sachs)	GM2	+69-71,100	+70	+72a	+72a	-72a	+55	+62
MPS II (Hunter)	$\beta$ -Hexosaminidase A and B (Sandhoff) Iduronate-2-sulfatase	Dermatan sulfate/heparan sulfate			+71b	+73b			
MPS IIIA (Sanfilippo)	Heparan N-sulfatase (sulfamidase)	Heparan sulfate			+74	+74c/_74d	$\pm$ 74e		
MPS IIIB (Sanfilippo)	N-Acetyl- $\alpha$ -glucosaminidase	Heparan sulfate			+74	+74c/_74d	$\pm$ 74e		
Morquio A (MPS IV)	N-Acetylgalactosamine-6-sulfate-sulfatase	Keratan sulfate, chondroitin-6-sulfate				+75f	+75		+62
Morquio B (MPS IV)	$\beta$ -Galactosidase	Keratan sulfate							+62
Niemann-Pick type C	NPC1 and 2	Cholesterol and sphingolipids	+77,78,100	+77	+76	+76			
NCL1	PPT1, protein palmitoyl thioesterase-1	Lipidated thioesters	+80						
NCL2	TPP1, tripeptidyl amino peptidase-1	Subunit c of mitochondrial ATP synthase	+81						
NCL3	CLN3 protein, a lysosomal transmembrane protein	Subunit c of mitochondrial ATP synthase	+82,83		+82,84				
NCL4B	Not known	Subunit c of mitochondrial ATP synthase	+86,87,100						
NCL10	Cathepsin D	Saposins A and D	+89			+88,89			
Metachromatic leukodystrophy (MLD)	Arylsulfatase A	Sulfated glycolipids				+73		+90	
$\beta$ -Galactosialidosis	Cathepsin A	Sialyl-oligosaccharides				+73			+62
$\alpha$ -Mannosidosis	$\alpha$ -Mannosidase	Mannose-containing oligosaccharides						+55	
$\beta$ -Mannosidosis	$\beta$ -Mannosidase	Man( $\beta$ 1-4)GlcNAc						+55	
Multiple sulfatase deficiency (MSD)	Formylglycine-generating enzyme	Sulfatides				+75	+75		
Niemann-Pick type B	Sphingomyelinase	SM	+91						
Fabry	$\alpha$ -Galactosidase A	Gb3	+93-95		+96				
Sialidosis	Sialidase	Sialyl-oligosaccharides and sialylglycopeptides							+62
Sialic acid storage disease (SIASD)	Sialin	Sialic acid							+62

「+」記号は当該症状が検出されていることを示す。「-」記号は当該症状について変化がなかったことを示す。記号や文献番号のない箇所は、データが入りできなかったことを示す。

<sup>a</sup> マウスモデルのデータ。<sup>b</sup> 患者のデータ。<sup>c</sup> リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン。<sup>d</sup> Lewy 小体。<sup>e</sup> 脳領域に依存する。<sup>f</sup> クリアランス障害による。LSD の細胞に変異 $\alpha$ シヌクレインを外部から添加後、SNCA の蓄積が認められた。

参考文献リストは [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com) のオンライン版で閲覧可能。

**Table 2** LSD 患者 / モデルにおける PD 症状の相対出現率 (LSD の頻度に関して降順<sup>98</sup>)

Gaucher disease	NPA
MPS I	NPB
Metachromatic leukodystrophy	Mucopolidosis 2/3
MPS IIIA	GM1 gangliosidosis
Fabry	Sandhoff (GM2 gangliosidosis)
MPS II	Sialic acid
Krabbe	Wolman
Pompe	$\alpha$ -Mannosidosis
MPS IV	MPS 3D
Cystinosis	MPS 3C
Tay-Sachs (GM2 gangliosidosis)	Multiple sulfatase deficiency
MPS IIIB	Aspartylglucosaminuria
NPC	MPS 7
MPS 6	Sialidosis

斜体で表示した LSD は、PD との関連が観察されているもの。最も一般的な上位 6 つの LSD のうち、5 つで PD 症状が報告されている。このほか、LSD の有病率がやや異なるオランダ、ポルトガル、チェコ共和国において、小規模な疫学研究が行われている<sup>160-162</sup>。文献 [98] には神経セロイドリポフスチン症に関するデータがないため、このリストに神経セロイドリポフスチン症は記載していない。神経セロイドリポフスチン症はチェコ人集団で比較的よくみられ、3 番目に多い LSD として報告されている<sup>162</sup>。

参考文献リストは [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com) のオンライン版で閲覧可能。

## Abstract

# パーキンソン病患者の T1 強調 MRI は病期依存的な黒質シグナル低下を示す

## T1-Weighted MRI Shows Stage-Dependent Substantia Nigra Signal Loss in Parkinson's Disease

\*Stefan T. Schwarz, MD, MRCP, Timothy Rittman, BMedSci, BMBS, PGCertMedEd, MRCP, Vamsi Gontu, MRCP, Paul S. Morgan, PhD, Nin Bajaj, PhD, and Dorothee P. Auer, PhD

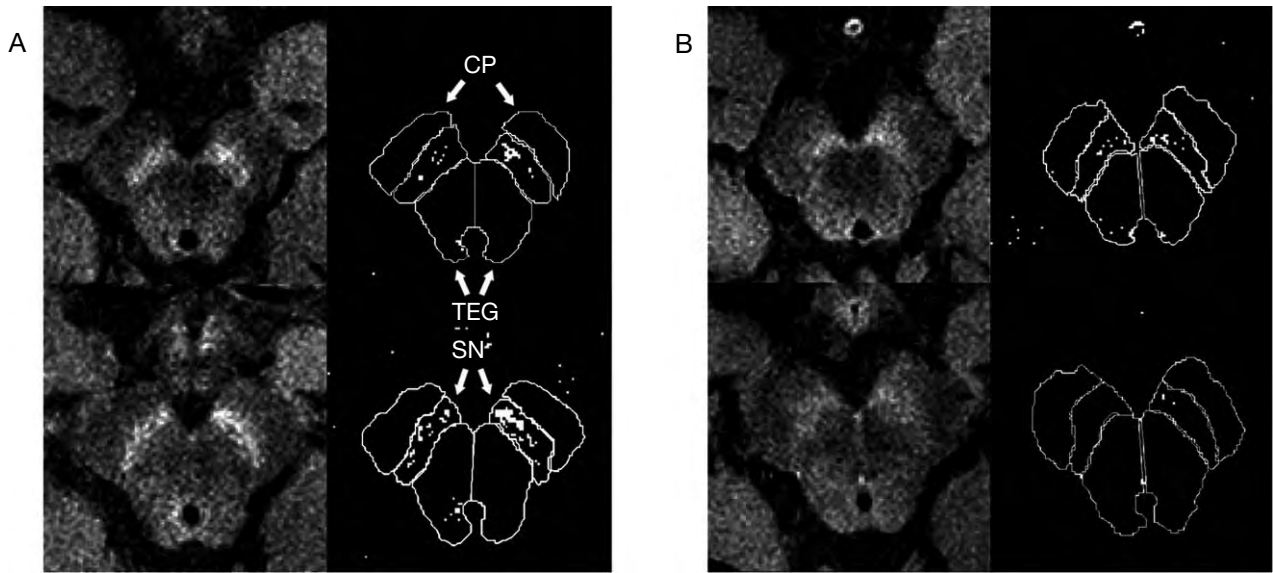
\*Radiological & Imaging Sciences, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom

黒質の脱色素はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の顕著な病理学的特徴であり、神経メラニンの消失と関連する。神経メラニンもメラニンと同様に常磁性の特性を示し、特異的 T1 強調 MRI ではシグナルが上昇する。本研究の目的は、神経メラニンに対する感度を至適化した T1 強調 MRI を用い、PD 患者における黒質のシグナル変化を評価することである。PD 患者 10 例と条件をマッチさせた対照被験者 12 例に対し、磁化移動効果を利用した 3T 高解像度 T1 強調 MRI 検査を施行した。黒質緻密部のサイズとシグナル強度は、背景シグナル強度 + 3 標準偏差 (SD) よりも高いシグナルを示したピクセル数ならびに局所コントラスト比で評価した。患者は、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) と Hoehn and Yahr 分類に基づき、

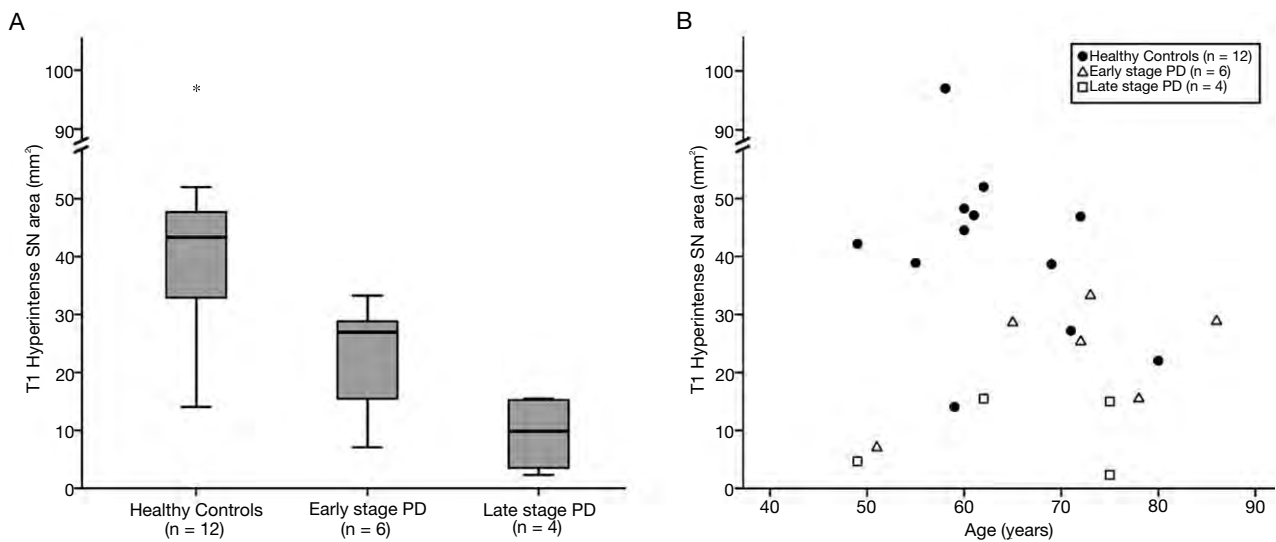
早期例 (6 例) と後期例 (4 例) に分類した。黒質の T1 高信号領域は対照群に比べて PD 患者群で有意に小さく ( $-60\%$ ,  $p < 0.01$ ), コントラストも低下していた ( $-3\%$ ,  $p < 0.05$ )。サイズの減少は、PD の初期 ( $-47\%$ ) よりも進行期 ( $-78\%$ ) で顕著であった。本研究の結果、改良した T1 強調 MRI の予備的成績として、PD における病期依存的な黒質シグナル低下が神経メラニン消失のマーカー候補であることが明らかになった。今回のデータから、神経メラニンに富む黒質のサイズ減少が、ドパミン作動性ニューロン脱落の剖検所見と高い相関を示すことが示唆される。本結果の妥当性をさらに検証することで、PD の進行に関する新たな生体マーカーの開発につながる可能性がある。

*Movement Disorders*, Vol. 26, No. 9, 2011, pp. 1633–1638

**Key Word** パーキンソン病, MRI, 神経メラニン



**Figure 1** 健常対照被験者 (A) および後期 PD 患者 (B) 各 1 例の脳幹横断像。各例とも、左図は、「神経メラニン高感度」MRI スキャンシーケンスを用いた場合の連続スライス、右図は、関心領域の黒質 (substantia nigra; SN) と背景シグナル [大脳脚 (cerebral peduncle; CP) および被蓋 (tegmentum; TEG)] を示す。右図に示したピクセルは個別の閾値 [背景シグナル+背景シグナル変動の 3 標準偏差 (SD)] を超えており、神経メラニンに富む SN 部分の推定上尺度として、SN の高信号領域のサイズを示す。



**Figure 2** A : 早期および後期 PD で認められた SN 高信号領域のサイズ減少。箱ひげ図は、対照群、早期 PD 患者群、後期 PD 患者群における SN 高信号領域の最小値、第 1 四分位、中央値、第 3 四分位、最大値を示す (\* 健常対照被験者 1 例における面積測定の外れ値)。B : SN 高信号領域サイズと被験者の年齢に関する散布図 (● : 健常対照被験者, △ : 早期 PD 患者, □ : 後期 PD 患者)。

## Abstract

# パーキンソン病における日中流涎の病態生理

## Pathophysiology of Diurnal Drooling in Parkinson's Disease

\* \*\*Johanna G. Kalf, MSc, Marten Munneke, PhD, Lenie van den Engel-Hoek, MSc, Bert J. de Swart, PhD, George F. Borm, PhD, Bastiaan R. Bloem, MD, PhD, and Machiel J. Zwartz, MD, PhD

\*Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen Centre of Evidence-Based Practice, Department of Rehabilitation, Nijmegen, The Netherlands

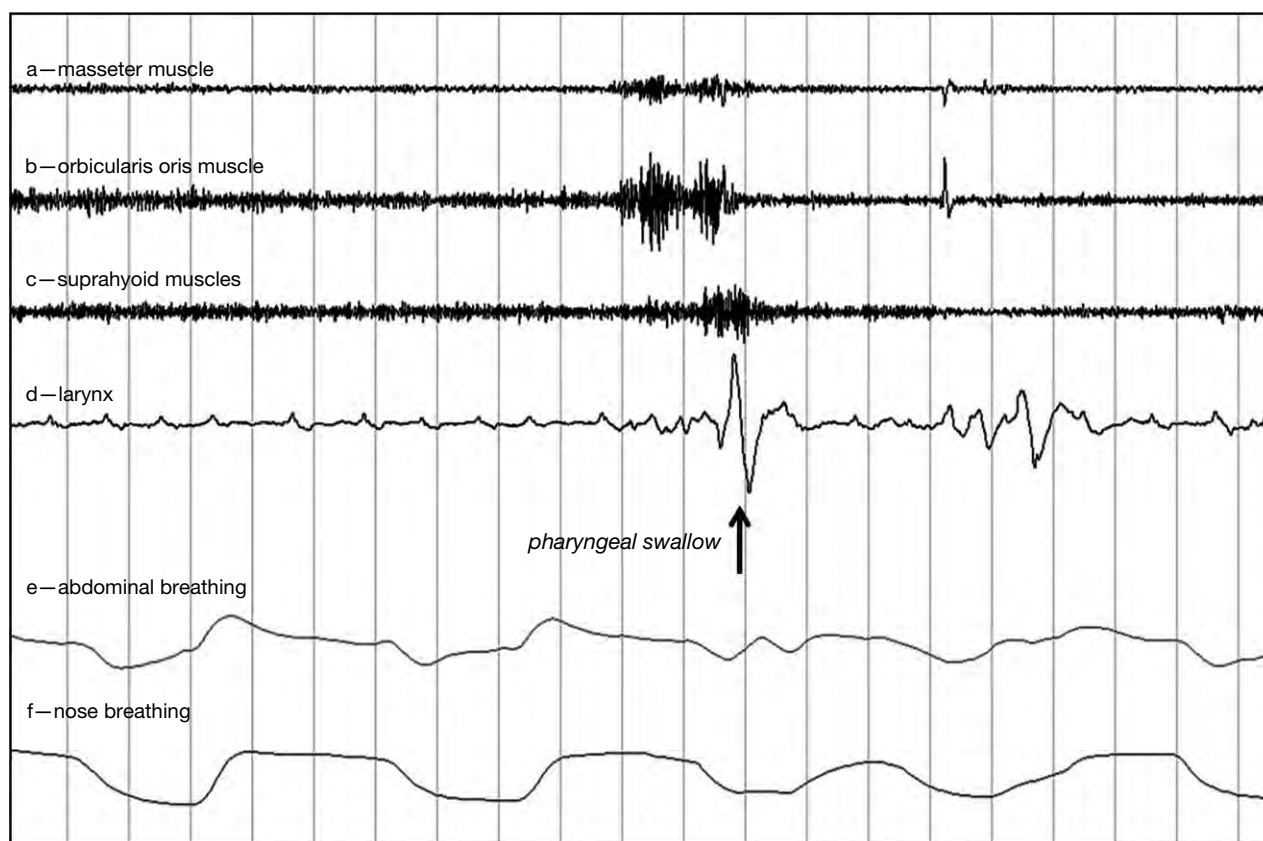
\*\*Radboud University Nijmegen, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Centre for Neuroscience, Department of Neurology, Nijmegen, The Netherlands

流涎は、患者の日常生活を妨げるパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 症状の1つである。治療法改善のためには、その病態生理をより深く理解する必要がある。本研究では、流涎は多因子性の原因により生じるという仮説について検証した。日中に明らかな唾液流失がみられるPD患者 (「流涎患者群」) 15例と流涎の愁訴のないPD患者 (「非流涎患者群」) 15例を検討した。流涎の一因となりうるすべての因子、すなわち、嚥下量 (嚥下1回で飲み込める最大量)、機能的嚥下能 (リハビリテーション専門家向けTherapy Outcome Measuresの嚥下障害サブスケールで評価)、表情の乏しさ (hypomimia) による無意識の開口 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の評価項目)、姿勢 (矢状面写真で定量)、鼻呼吸能を評価した。ポリグラフィーを用い、45分間の無言座位中の自発的嚥下頻度も測定した。流涎患者群は、非流涎者群よりもPDが進行していた (UPDRS Part III (運動機能) のス

コア: 31対22,  $p = 0.014$ )。また、流涎患者群は、鼻呼吸を除き、記録したすべての変数でスコアが有意に不良であった。嚥下頻度は流涎患者群で高い傾向にあり、嚥下効率の低さを頻度の増加で補っている可能性があった。年齢と疾患重症度で補正したロジスティック回帰分析では、表情の乏しさと流涎との間に最も高い相関が認められた。表情の乏しさを従属変数とする線形回帰分析では、有意な説明因子として、疾患重症度、嚥下障害および男性の性別が同定された。PDにおける流涎は複数のリスク因子により生じるが、最も大きな要因は表情の乏しさである。患者のモニタリングでは、代償的な嚥下頻度の増加が示唆されるが、これは歩幅短縮 (stepping akinesia) を歩数増加で補うのと非常によく似ている。これらの知見は、流涎の治療における行動療法アプローチについて、理論的根拠を提供するものと考えられる。

*Movement Disorders*, Vol. 26, No. 9, 2011, pp. 1670–1676

**Key Word** パーキンソン病, 流涎, 表情の乏しさ (hypomimia), 嚥下障害



**Figure 1** 体表筋電図検査 (EMG) と喉頭運動センサーによる嚥下ポリグラフィー。1回の嚥下の例。咬筋 (a) と口輪筋 (b) の活動, 続いて喉頭の挙上 (c) と降下 (d) が認められる。同時に, 呼吸 (e, f) の波形が短時間平坦となり, 嚥下性無呼吸が認められる。

**Table 1** 流涎患者群と非流涎患者群の差異

	Droolers (n = 15)	Nondroolers (n = 15)	Mean difference (95% CI)	Adjusted mean difference (95% CI) <sup>a</sup>	P value
<i>Patient characteristics</i>					
Drooling severity (2–10)	7 (5–10)	2 (2)	—	—	< .001
Number of men (%)	14 (93%)	7 (47%)	—	—	0.019
Age, y (SD)	71 (7.2)	61 (10.1)	10.3 (3.7–16.9)	—	0.003
UPDRS section III (SD)	31 (6.0)	22 (11.7)	8.9 (1.9–15.8)	—	0.014
Hoehn & Yahr stage					0.007
Mild (1–2.5)	8	14			
Moderate (3)	6	1			
Severe (4)	1	0			
Disease duration (y)	9 (5.9)	6 (3.6)	2.4 (–1.3–6.1)	—	0.193
Medication			—	—	
Dopamine agonists	2	4			
Levodopa	10	7			
Levodopa + dopamine agonists	2	2			
<i>Swallowing characteristics</i>					
Swallowing frequency (events/45 min)	23 (17.4)	18 (11.8)	5.2 (–5.9 to 16.3)	—	0.346
Swallowing capacity (mL)	36 (10.7)	54 (19.3)	–18.1 (–29.8 to –6.5)	–29.8 (–44.3 to –14.3)	0.004
Functional swallowing (5–0)	4 (4–5)	5 (4–5)	–0.5 (–0.8 to –0.1)	–0.5 (–1.0 to –0.1)	0.029
<i>Facial characteristics</i>					
Facial expression (0–4)	3 (2–4)	1 (0–2)	1.7 (1.4–2.1)	1.7 (1.1–2.3)	< .001
Mouth opening (1–4)	2 (1–3)	1 (1–2)	1.3 (0.9–1.6)	1.1 (0.6–1.6)	< .001
Mouth opening during EMG assessment					0.005
<10% of the time	2	1			
10%–50% of the time	4	0			
>50% of the time	2	0			
Nose breathing (1–4)	1 (1–3)	1 (1–2)	0.3 (–0.1 to 0.7)	—	0.217
<i>Other characteristics</i>					
Posture (0–4)	2 (0–4)	0 (0–2)	1.5 (0.9–2.1)	1.3 (0.6–2.0)	< .001

<sup>a</sup> 年齢, UPDRS Part III (運動機能) スコア, 性別で補正。

## Abstract

# パーキンソン病における軽度認知障害に関する Movement Disorder Society Task Force : PD-MCI の批判的レビュー

## MDS Task Force on Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Critical Review of PD-MCI

\*Irene Litvan, MD, Dag Aarsland, MD, PhD, Charles H. Adler, MD, Jennifer G. Goldman, MD, MS, Jaime Kulisevsky, MD, PhD, Brit Mollenhauer, MD, Maria C. Rodriguez-Oroz, MD, PhD, Alexander I. Tröster, PhD, and Daniel Weintraub, MD

\*Division of Movement Disorders, Department of Neurology, University of Louisville, Louisville, Kentucky, USA, and Movement Disorders Program, Frazier Rehab Neuroscience Institute, Louisville, Kentucky, USA

パーキンソン病における軽度認知障害 (Parkinson's disease with mild cognitive impairment; PD-MCI) の定義と特徴については議論がある。Movement Disorder Society は Task Force を設置し、文献の批判的評価を行い、PD-MCI の頻度と特徴、ならびに認知症との関連性を検討した。系統的な選択基準および除外基準に基づき、PubMed による包括的な文献レビューを行った。非認知症パーキンソン病 (PD) 患者の平均 26.7% (範囲: 18.9 ~ 38.2%) に軽度認知障害 (MCI) が認められることが明らかになった。PD-MCI の頻度は、年齢、罹病期間および疾患重症度に伴って上昇した。広

範囲の認知機能領域に障害が認められる。ただし、複数領域に障害がみられる場合よりも、単一領域に限られる場合のほうが多く、単一領域の障害としては、健忘障害よりも非健忘障害の頻度が高い。PD-MCI の患者では、比較的短期間に認知症に進行する例が高率に認められる。本 Task Force の主な結論は次の通りである。(1) PD-MCI は一般的に認められる。(2) PD-MCI の患者のなかでも、障害のある認知機能領域の数および種類には大きなばらつきがある。(3) PD-MCI の患者では、認知症への進行リスクが高いと考えられる。(4) PD-MCI に関し、正式な診断基準を設ける必要がある。

*Movement Disorders*, Vol. 26, No. 10, 2011, pp. 1814–1824

**Key Word** 軽度認知障害, パーキンソン病, 系統的レビュー

**Table 1** 系統的レビューの選択基準を満たした試験の被験者背景因子

Authors	Sample size (n)			Age (y)		Education (y)		Disease duration (y)	
	Total	PD-NC	PD-MCI	PD-NC	PD-MCI	PD-NC	PD-MCI	PD-NC	PD-MCI
<b>Cross-sectional studies</b>									
Aarsland et al (2009) <sup>28</sup>	196	159 (81.1%)	37 (18.9%)	67.0 ± 9.4 <sup>a</sup>	70.2 ± 7.6 <sup>a</sup>	10.9 ± 3.2 <sup>a</sup>	11.2 ± 3.7 <sup>a</sup>	2.3 ± 1.7 <sup>a</sup>	2.4 ± 2.1 <sup>a</sup>
Foltnie et al (2004) <sup>34</sup>	142 (T = 159)	92 (64.8%)	50 (35.2%)	66.5 <sup>b</sup>	73.7 <sup>b</sup>	NA	NA	3.1	2.2
Hoops et al (2009) <sup>40</sup>	115 (T = 132)	92 (80.0%)	23 (20.0%)	63.9 ± 9.7	68.1 ± 9.2 <sup>c</sup>	16.5 ± 3.1 <sup>c</sup>	16.2 ± 3.1	5.5 ± 4.7	8.2 ± 5.9 <sup>e</sup>
Mamikonyan et al (2009) <sup>47</sup>	106	75 (70.7%)	31 (29.2%)	64.6 ± 10.3 <sup>a,d</sup>		15.6 ± 3.0 <sup>a,d</sup>		6.5 ± 5.8 <sup>a,d</sup>	
Muslimovic et al (2005) <sup>13</sup>	115	88 (76.5%)	27 (23.5%)	64.9 ± 10.4 <sup>a</sup>	70.3 ± 8.1 <sup>a</sup>	11.6 ± 2.3	11.7 ± 2.7	1.5 ± 0.9	1.66 ± 0.9
Pai et al (2001) <sup>53</sup>	102	63 (61.8%)	39 (38.2%)	68.0 <sup>d</sup>		6.2 <sup>d</sup>		NA	NA
Total	776	569 (73.3%)	207 (26.7%)						
<b>Longitudinal studies</b>									
Janvin et al (2006) <sup>16</sup>	72 <sup>e,f</sup>	34 (47.2%) <sup>f</sup>	38 (52.8%) <sup>f</sup>	68.1 ± 9.2 <sup>a</sup>	73.2 <sup>a</sup>	10.2 ± 3.9 <sup>a</sup>	8.8 <sup>a</sup>	12.2 ± 4.6 <sup>a</sup>	11.2 <sup>a</sup>
Williams-Gray et al (2007) <sup>59g</sup>	126 <sup>f</sup>	41 (32.5%) <sup>g,h</sup>	72 (57.1%) <sup>h</sup>	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Total	198	75 (38%)	110 (55.6%)						

n = 選択基準を満たした PD 被験者, PD-NC = MCI を伴わない PD, PD-MCI = MCI を伴う PD, NA = データ入手不可, T = 認知症患者も含めた総標本サイズ。<sup>a</sup> 有意な群間差あり ( $p < 0.05$ , PD-NC 対 PD-MCI)。<sup>b</sup> 有意な群間差あり ( $p < 0.001$ , PD-NC 対 PD-MCI)。<sup>c</sup> データは PD-MCI および認知症を伴う PD (Parkinson's disease dementia; PDD) を含む。<sup>d</sup> 群を特定しない全標本のデータ。<sup>e</sup> 59 例が追跡調査を完了し (82%), うち 24 例が認知症を発症した。<sup>f</sup> ベースライン時。<sup>g</sup> Foltnie ら<sup>34</sup> の標本の縦断試験。<sup>h</sup> 追跡調査時。<sup>i</sup> 13 例が PDD に進行した (10.3%)。

参考文献リストは [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com) のオンライン版で閲覧可能。



Table 2 評価項目・PD-MCI 基準・認知機能プロフィール

Author (year)	Domains (tests) assessed	Depression scale	MCI definition	Subjective impairment required	Cognitive profile found
Aarsland et al (2009) <sup>28</sup>	<i>Verbal memory</i> (California Verbal Learning Test II, total immediate recall, short-delay and long-delay free recall) <i>Visuospatial ability</i> (VOSP Silhouette and Cube subtests) <i>Attention, executive function</i> (animal names, MMSE Serial 7s, Stroop Color-Word Test)	MADRS	≥1.5 SDs below the z score in at least 1 of 3 domains	No	Total MCI: 18.9%  86.5% SD  62.2% nonamnesic MCI-SD  24.3% amnesic MCI-SD 13.5% MD 2.7% non-amnesic MCI-MD 10.8% amnesic MCI-MD
Foltnie et al (2004) <sup>34</sup>	<i>Executive function</i> (animal fluency and FAS fluency; modified Tower of London task) <i>Spatial memory</i> (CANTAB Spatial Recognition Subtest) <i>Pattern recognition memory</i> (CANTAB Pattern Recognition Memory Subtest)	No depression scale	≥1 SD below the normative data in ≥1 test	No	Total MCI: 35.2%  58.0% SD 34.0% frontostriatal deficits-SD  24% temporal lobe deficits-SD 42.0% frontostriatal and temporal deficits-MD
Hoops et al (2009) <sup>40</sup>	<i>Memory</i> (Hopkins Verbal Learning Test, at least 1 of 2 measures impaired) <i>Executive function</i> (Tower of London) <i>Attention</i> (backward digit span) <i>Visuospatial</i> (cube copying)	GDS-15	≥1.5 SDs below normative data on tests on at least 2 cognitive domains <sup>1,12</sup>	Yes and preserved independent activities of daily living	Total MCI: 20.0%  MCI subtypes not described
Mamikonyan et al (2009) <sup>47</sup>	<i>Memory</i> (Hopkins Verbal Learning Test-Revised, abnormal if impaired in 2 of 3 components: immediate free recall total score, retention percentage, and recognition) <i>Executive function</i> (Stroop Color-Word Test; Tower of London; semantic verbal fluency, abnormal if impairment in 2 of 3 tests) <i>Attention</i> (Digit Span)	Inventory of Depression Symptomatology	≥1.5 SDs below normative data in ≥1 domain	No	Total MCI: 29.2%  61.3% SD  29% attention-SD 19.3% amnesic-SD 13% executive-SD 38.7% MD
Muslimovic et al (2005) <sup>13</sup>	<i>Executive function</i> (Trails A and B, Stroop Color-Word Test, Tower of London-Drexel test, modified Wisconsin Card Sorting Test, WAIS-R digit symbol test, Control Word Association Test, category fluency, WAIS-III similarities) <i>Memory</i> (Auditory Verbal Learning Test, Rivermead Behavioral Memory Test, Logical Memory Test, Wechsler Memory Scale III, Visual Association Test) <i>Attention</i> (WAIS-R digits forward and backward) <i>Language</i> (Boston Naming Test) <i>Visuospatial and constructive function</i> (Judgment of Line Orientation, Groningen Intelligence Test-spatial subtest, Clock Drawing Test)	Hospital Anxiety and Depression Scale	≥2 SD below normative data on ≥3 neuropsychological tests	No	Total impaired: 23.5%  MCI subtypes not described (reported overall percentage of impaired tests)
Pai et al (2001) <sup>53</sup>	<i>Memory</i> (Cognitive Ability Screening Instrument, CASI subtest)  <i>Executive Function</i> (CASI subtest)  <i>Attention</i> (CASI subtest) <i>Language</i> (CASI subtest) <i>Visuospatial</i> (CASI subtest)	No depression scale	≥1.5 SDs below mean in ≥1 subtest	No	Total MCI: 38.2%  MCI subtypes not described (reported overall percentage of impaired tests)
Prospective Janvin et al (2006) <sup>16</sup>	<i>Short-term visual memory</i> (Benton Visual Retention Test) <i>Visuospatial abilities</i> (Judgment of Line Orientation test) <i>Executive function</i> (Stroop Color-Word Test)	BDI	≥1.5 SDs below control group in ≥1 test	No	Total MCI: 52.8% <sup>a</sup>  60.5% SD <sup>a</sup>  44.7% nonamnesic-SD <sup>a</sup> (26.3% executive-SD; 18.4% visuospatial-SD) 15.8% amnesic-SD <sup>a</sup> 39.5% MD <sup>a</sup>
Williams-Gray et al (2007) <sup>88</sup>	<i>Executive</i> (animal fluency and FAS fluency, Tower of London) <i>Pattern recognition memory</i> (CANTAB Pattern Recognition Memory Subtest) <i>Visuospatial</i> (copy of MMSE pentagon) <i>Spatial Memory</i> (CANTAB Spatial Recognition Memory subtests)	BDI	≥1 SD below control group on ≥1 test	No	Total MCI: 57.1% MCI <sup>b</sup>  frontostriatal-SD ("predominant")

BDI = ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory), MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale, GDS = 老年期うつ病評価尺度 (Geriatric Depression Scale), VOSP = Visual Object and Spatial Perception Battery, MMSE = Mini-Mental Status Exam, WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, WMS = Wechsler Memory Scale, WCST = ウィスコンシンカード分類課題 (Wisconsin Card Sorting Test), COWAT = Controlled Oral Word Association Test, CANTAB = Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, FAS (frontal assessment battery) fluency (流暢度) = F, A および S で始まる単語による流暢度検査。<sup>a</sup> ベースライン時。<sup>b</sup> 追跡調査時。MCI を伴う被験者は、単一の認知機能領域のみに障害のある群 (single domain; SD), 2 つ以上の認知機能領域に障害のある群 (multiple domain; MD), 障害群全体 (単一および複数の認知機能領域に障害のある患者の合計) に分類した。

参考文献リストは [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com) のオンライン版で閲覧可能。

## Abstract

# 早期「パーキンソン病」における血清尿酸値とドパミン欠乏の確率

## Serum Urate and Probability of Dopaminergic Deficit in Early “Parkinson’s Disease”

\*Michael A. Schwarzschild, MD, PhD, Kenneth Marek, MD, Shirley Eberly, MS, David Oakes, PhD, Ira Shoulson, MD, Danna Jennings, MD, John Seibyl, MD, and Alberto Ascherio, MD, DrPH, on behalf of the Parkinson Study Group PRECEPT Investigators

\*Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA

本研究では、パーキンソン病 (Parkinson’s disease ; PD) の低い発症確率と関連する抗酸化物質である尿酸の血清濃度高値が、ドパミントランスポーター SPECT 検査におけるドパミン欠乏の陰性所見の予測因子であるか否かを検討した。Parkinson Research Examination of CEP-1347 Trial において早期 PD と診断された軽症かつ未治療の PD 被験者 797 例を対象に、横断試験を行った。試験開始時の血清尿酸値と線条体ドパミントランスポーター密度 ( $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT SPECT で評価) との関連性を検討した。ドパミン欠乏の陰性所見とは、被殻の最も低い  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT が、年齢から予測される被殻ドパミントランスポーター密度の 80% を上回る場合として定義した。ドパミン欠乏の陰性所見のオッズ (odds) は、尿酸値が上がるほど上昇し、尿酸値の最高五分位数と

最低五分位数で比較した場合の、年齢および性別で補正後のドパミン所見陰性のオッズ比は 3.2 であり (95% 信頼区間 : 1.5 ~ 7.2, 傾向に関する  $p$  値 = 0.0003), 潜在的な交絡因子で補正後もなお有意であった。尿酸値の五分位数が男女全体で算出されたか、または性別特異的に算出されたかにかかわらず、この関連性は男性では有意であったが、女性では有意ではなかった。Parkinson Research Examination of CEP-1347 Trial における早期かつ未治療のパーキンソニズムを伴う被験者では、尿酸値が高いほど、ドパミン欠乏の陰性所見が認められる確率が高かった。本研究の知見から、他の決定因子と併用した場合、尿酸値が早期 PD の診断において有用であることが支持される。

*Movement Disorders*, Vol. 26, No. 10, 2011, pp. 1864–1868

**Key Word** パーキンソン病, 尿酸, ドパミントランスポーター, 神経画像検査, 診断, 生体マーカー

**Table 1** 性別およびドパミン欠乏の陰性所見 (scan without evidence of dopaminergic deficit; SWEDD) の有無で分類した試験開始時の被験者の特徴

	Women		Men	
	SWEDD (n = 45)	DAT deficit (n = 242)	SWEDD (n = 45)	DAT deficit (n = 465)
Age at enrollment	59.0 (12.6)	59.6 (9.9)	59.5 (14.3)	59.7 (9.7)
Serum uric acid	4.9 (1.6)	4.6 (1.3)	6.7 (1.4) <sup>a</sup>	6.0 (1.3)
Total cholesterol	207 (31)	210 (34)	194 (41)	195 (36)
Body mass index (BMI)	27.7 (6.2)	26.4 (5.2)	29.7 (3.9) <sup>a</sup>	27.8 (4.2)
Total UPDRS	19.2 (7.3) <sup>b</sup>	25.4 (10.9)	18.3 (9.7) <sup>b</sup>	25.4 (10.3)
MMSE	29.2 (1.0)	29.4 (0.9)	28.8 (1.1) <sup>a</sup>	29.3 (1.0)
Use antihypertensive drugs	16 (36%)	80 (33%)	18 (40%)	164 (35%)
Use NSAIDs	10 (22%)	75 (31%)	12 (27%)	121 (26%)
Use thiazides	7 (16%)	27 (11%)	6 (13%)	42 (9%)
Current smoker	3 (7%)	15 (6%)	6 (13%)	33 (7%)

平均値 (SD) または例数 (%)。

<sup>a</sup> $p < 0.01$

<sup>b</sup> $p < 0.001$ , ドパミントランスポーター (DAT) 欠乏のみられる被験者との比較 (同じ性別内で比較)。

**Table 2** 血清尿酸値の五分位数 (男女全体で算出) による試験開始時の SWEDD に関するオッズ比 (OR) (年齢群と性別で補正)

Serum urate quintile (mg/dL)	All			Female			Male				
	n	OR (95% CI)	P value	n	With a SWEDD	OR (95% CI)	P value	n	With a SWEDD	OR (95% CI)	P value
Q1: ≤4.3	177	1 (Reference)	—	132	14%	1 (Reference)	—	45	2%	1 (Reference)	—
Q2: >4.3–5.1	156	1.4 (0.7–3.1)	.35	70	11%	1.1 (0.4–2.8)	.87	86	8%	4.3 (0.5–9.5)	.20
Q3: >5.1–5.8	146	1.1 (0.4–2.7)	.85	37	16%	1.6 (0.5–4.7)	.39	109	3%	1.4 (0.1–15.1)	.80
Q4: >5.8–6.7	167	2.5 (1.1–5.5)	.023	26	31%	2.6 (0.9–7.4)	.08	141	10%	5.4 (0.6–48.0)	.13
Q5: >6.7	151	3.2 (1.5–7.2)	.0037	22	18%	1.7 (0.4–6.1)	.45	129	16%	9.4 (1.1–81.0)	.04
P value for trend			.0003				.051				.0009

**Table 3** 血清尿酸値の五分位数 (性別特異的に算出) による試験開始時の SWEDD に関するオッズ比 (OR) (年齢群で補正)

Serum urate quintile level	Female				Male			
	Serum urate	With a SWEDD	OR (95% CI)	P value	Serum urate	With a SWEDD	OR (95% CI)	P value
Q1	≤3.7	16%	1 (Reference)	—	≤4.9	4%	1 (Reference)	—
Q2	>3.7–4.2	13%	1.1 (0.3–3.6)	.88	>4.9–5.6	7%	2.1 (0.5–8.5)	.27
Q3	>4.2–4.8	11%	1.1 (0.3–3.7)	.88	>5.6–6.3	9%	2.7 (0.7–10.0)	.15
Q4	>4.8–5.6	12%	1.2 (0.4–4.0)	.73	>6.3–7.0	7%	2.1 (0.5–8.4)	.30
Q5	>5.6	27%	2.6 (0.9–7.8)	.08	>7.0	18%	6.8 (1.9–23.8)	.0028
P value for trend				.051				.0009

## Abstract

# 心血管系の自律神経機能障害はパーキンソン病における疲労に 関与するか？

## Does Cardiovascular Autonomic Dysfunction Contribute to Fatigue in Parkinson's Disease?

\*Tomohiko Nakamura, MD, PhD, Masaaki Hirayama, MD, PhD, Takashi Hara, MD, Tetsuo Hama, MD, Hirohisa Watanabe, MD, PhD, and Gen Sobue, MD, PhD

\*Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

PD (Parkinson's disease ; PD) 患者は疲労を訴えることが多い。疲労には心臓交感神経の脱神経が関与すると考えられるものの、両者の関連性はなお明らかにされていない。我々は以前、選択的β1受容体刺激薬であるドブタミンを用い、PD患者における心臓交感神経の脱神経を検出している。PDにおける疲労への自律神経機能障害の関与を明らかにするため、PD患者33例(平均66.1±5.6歳、男性20例、女性13例)を対象に自律神経機能検査を実施し、疲労との関連性を評価した。Parkinson Fatigue Scaleの平均スコアが3.3以上であるか否かによって、疲労群(12例)と非疲労群(21例)の2群に分けた。自律神経機能検査として、R-R間隔の変動係数の算出、head-up tilt試験<sup>\*</sup>、ノルアドレナリン・ドブタミン負荷試験、<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィーを実施した。R-R間隔の変動係数および head-

up tilt試験時の収縮期血圧の変化について、有意な群間差は認められなかった。しかし、ノルアドレナリン・ドブタミン負荷試験での昇圧反応は、疲労群のほうが非疲労群よりも有意に大きかった。<sup>123</sup>I-MIBG取り込みの心臓/縦隔比は、疲労群のほうが非疲労群よりも小さかった。罹病期間とHoehn and Yahr分類を制御変数(control variable)とした部分相関解析でも、Parkinson Fatigue Scaleスコアと、自律神経機能検査結果および<sup>123</sup>I-MIBG心筋取り込みとの間に有意な相関が認められた。今回の結果から、PD患者の疲労には、心臓交感神経の脱神経を含む自律神経機能障害が関連することが示唆される。

<sup>\*</sup>日本語版注釈：傾けた台の上に立ってもらい、下肢に血液を貯めて心臓への血流を低下させて自律神経調節機構を刺激し、徐脈・血圧低下を促すことで失神の要因を調べる検査

*Movement Disorders*, Vol. 26, No. 10, 2011, pp. 1869–1874

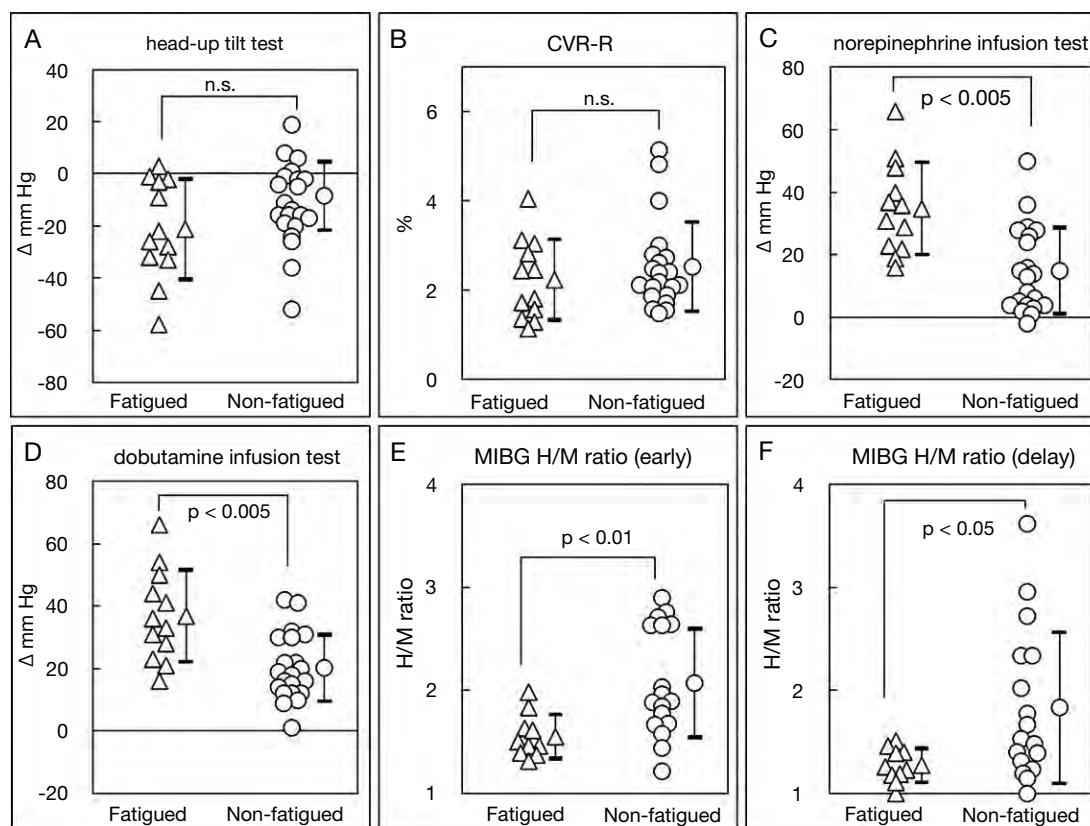
**Key Word** パーキンソン病, 心臓脱神経, 疲労, <sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィー, 自律神経機能障害

**Table 1** 疲労群および非疲労群の臨床的特徴

Characteristic	Fatigued group (n = 12)	Nonfatigued group (n = 21)	P value
Age (y)	67.0 (4.8)	65.6 (6.0)	n.s.
Sex (M/F)	8/4	12/9	n.s.
Disease duration (y)	10.1 (4.7)	4.6 (4.0)	<.005
UPDRS III score	27.3 (11.7)	18.4 (13.1)	n.s.
H&Y	2.9 (0.6)	2.2 (1.1)	<.05
Levodopa dose (mg)	345.5 (224.1)	235.7 (211.6)	n.s.

値は平均値 (SD)。

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, H&Y = Hoehn and Yahr 分類



**Figure 1** 疲労群および非疲労群における各自律神経機能検査の結果。各群の右側の記号は、平均値±SDを示す。 $p$ 値はMann-Whitney  $U$  検定による。

CVR-R = R-R 間隔の変動係数, MIBG H/M =  $^{123}\text{I}$ -MIBG 取り込みの心臓 / 縦隔比

**Table 2** 疲労度と自律神経機能検査に関する部分相関解析

Function test	$r$	$P$ value
Head-up tilt test	-0.37	n.s.
Norepinephrine supersensitivity	0.52	<.05
Dobutamine supersensitivity	0.54	<.05
MIBG H/M ratio (early)	-0.53	<.05
MIBG H/M ratio (delay)	-0.51	<.05
CVR-R	-0.31	n.s.

MIBG =  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine, H/M ratio = 心臓 / 縦隔比,  
CVR-R = R-R 間隔の変動係数

## Abstract

# パーキンソン病における嗅覚障害および $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィ所見と *LRRK2* R1441G および G2019S 変異との関連性

Olfactory Deficits and Cardiac  $^{123}\text{I}$ -MIBG in Parkinson's Disease Related to the *LRRK2* R1441G and G2019S Mutations

\*, \*\*Javier Ruiz-Martínez, MD, Ana Gorostidi, PhD, Estibaliz Goyenechea, PhD, Ainhoa Alzualde, PhD, Juan José Poza, MD, PhD, Francisco Rodríguez, MD, Alberto Bergareche, MD, Fermín Moreno, MD, Adolfo López de Munain, MD, PhD, and José F. Martí Massó, MD, PhD

\*Neurology Department, Donostia Hospital, San Sebastián, Gipuzkoa, Spain

\*\*Centro de Investigación Biomédica en Red para Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Carlos III Health Institute, Madrid, Spain

嗅覚検査と MIBG 心筋シンチグラフィは、運動症状発現前の孤発性パーキンソン病の診断に有用であることが示唆されている。しかし、パーキンソン病患者全体、特に *leucine-rich repeat kinase 2* (*LRRK2*) 変異を伴う患者において、これらの検査がどのような価値をもつのかは不明である。本研究の目的は、*LRRK2* R1441G および G2019S 変異を伴うパーキンソン病患者と既知の変異のないパーキンソン病患者において、嗅覚障害と心筋  $^{123}\text{I}$ -MIBG 取り込みの変化を解析することである。パーキンソン病患者において *LRRK2* 遺伝子の R1441G および G2019S 変異をスクリーニングし、*LRRK2* 変異キャリアと非キャリアに分類した。計 190 例のパーキンソン病患者 (*LRRK2* 変異キャリア 44 例) に Brief Smell Identification Test を実施して嗅覚障害を検査した。 $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィは、パーキンソン病患者 90 例 (*LRRK2* 変異キャリア 27 例) を

対象に実施した。嗅覚低下は、*LRRK2* 変異キャリアの 36% で認められたのに対し、非キャリアでは 75% で認められた ( $p < 0.001$ )。早期像の  $^{123}\text{I}$ -MIBG 取り込み低下は、*LRRK2* 変異キャリアの 66% で認められたのに対し、非キャリアでは 86% で認められた ( $p = 0.048$ )。これと同様に、後期像の  $^{123}\text{I}$ -MIBG 取り込みの心臓 / 縦隔比も、2 群間で異なる傾向にあったが、統計学的な有意差には達していなかった。今回のデータから、*LRRK2* 変異を伴うパーキンソン病患者では嗅覚障害および心臓障害の有症率が低いことが示されたが、このような差の背景にある機序はなお不明である。したがって、*LRRK2* 変異非キャリアと比べ、パーキンソン病患者近親者の無症候性 *LRRK2* 変異キャリアでは、運動症状発現前のパーキンソン病の検出における嗅覚検査と MIBG 心筋シンチグラフィの有用性は低いと考えられる。

*Movement Disorders*, Vol. 26, No. 11, 2011, pp. 2026–2031

**Key Word** *LRRK2*, dardarin, パーキンソン病, MIBG, 嗅覚低下

**Table 2** パーキンソン病患者の *LRRK2* 遺伝子変異の有無別に示した嗅覚障害の頻度分布 (190 例)

	Frequency distribution		<i>P</i> value <sup>a</sup>	Logistic model		
	<i>LRRK2</i> noncarriers	Carriers of <i>LRRK2</i> mutation		OR	95% CI	<i>P</i> value
Olfactory dysfunction	110 (75%)	16 (36%)	<.001	8.3	3.5–19.4	<.001
No impairment	36 (25%)	28 (64%)				

CI = 信頼区間, *LRRK2* = leucine-rich repeat kinase 2, OR = オッズ比

年齢と性別で補正した Brief Smell Identification Test 結果のパーセンタイルに基づき, 「嗅覚低下」, 「やや異常」, 「異常」のスコアを嗅覚障害とみなしている (Sensonics, Inc., Haddon Heights, NJ)。

<sup>a</sup>*P* 値は Fisher の直接確率検定で算出。

**Table 3** *LRRK2* 遺伝子変異の有無別の <sup>123</sup>I-MIBG 取り込みの心臓 / 縦隔比の頻度分布の差 (90 例)

		Frequency distribution		<i>P</i> value <sup>a</sup>	Logistic model		
		No known <i>LRRK2</i> mutation	Carriers of known <i>LRRK2</i> mutations		OR	95% CI	<i>P</i> value
Early H/M ratio	Low	47 (80%)	12 (48%)	.008	7.2	2.2–23.3	.001
	High	12 (20%)	13 (52%)				
Delayed H/M ratio	Low	55 (93%)	20 (69%)	.118	4.2	0.9–18.7	.057
	High	4 (7%)	9 (31%)				

MIBG = <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine, CI = 信頼区間, H/M ratio = 心臓 / 縦隔比, *LRRK2* = leucine-rich repeat kinase 2, OR = オッズ比

注: 早期像 (カットオフ値: 1.85) および後期像 (カットオフ値: 1.75) の心臓 / 縦隔比に関し, 低リスクと高リスクの値を検討。

<sup>a</sup>*P* 値は Fisher の直接確率検定で算出。

**Table 4** 頻度分布により解析した嗅覚障害と <sup>123</sup>I-MIBG 心筋取り込みとの関連性 (90 例)

	Early H/M ratio		<i>P</i> value <sup>a</sup>	Delayed H/M ratio		<i>P</i> value <sup>a</sup>
	Low	High		Low	High	
Olfactory dysfunction	49 (82%)	10 (18%)	.001	55 (92%)	8 (8%)	.001
No impairment	14 (46%)	17 (54%)		13 (48%)	14 (52%)	

MIBG = <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine, H/M ratio = 心臓 / 縦隔比

注: 早期像 (カットオフ値: 1.85) および後期像 (カットオフ値: 1.75) の心臓 / 縦隔比に関し, 低リスクと高リスクの値を検討。

<sup>a</sup>*P* 値は Fisher の直接確率検定で算出。



## Abstract

# 早期パーキンソン病における経頭蓋電気刺激に関する無作為化二重盲検試験

A Randomized, Double-Blind Trial of Transcranial Electrostimulation in Early Parkinson's Disease

\*Holly A. Shill, MD, Sanja Obradov, Yakov Katsnelson, MD, PhD, and Ray Pizinger

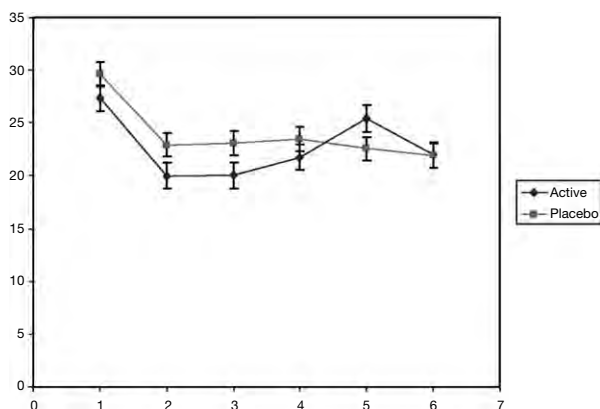
\*Banner Sun Health Research Institute, Sun City, Arizona, USA

早期パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) の運動症状および心理学的症状に対する非侵襲的経頭蓋電気刺激の効果を検討した。被験者 23 例に 10 日間のプラセボ治療または電気刺激治療を行い、その後 14 週間にわたり追跡調査した。試験開始時において薬剤オフ時点の Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part I (精神機能, 行動および気分), Part II (日常生活動作), Part III (運動機能) のスコアは  $29.4 \pm 10.0$  であった。主要評価項目である治療 2 週間後の

UPDRS スコアは、電気刺激治療群では  $5.3 \pm 9.7$  低下し、プラセボ治療群では  $7.7 \pm 4.8$  低下した (非有意)。同様に、試験期間中において、ハミルトン不安評価尺度、老年期うつ病評価尺度およびエップワース眠気尺度に有意差はみられなかった。電気刺激装置に関連した有害事象は認められず、忍容性は良好であった。本研究の結果は陰性であったものの、薬物療法によらない治療法は一般に患者に受け入れられやすく、PD では引き続き検討を進めていく必要がある。

*Movement Disorders*, Vol. 26, No. 8, 2011, pp. 1477–1480

**Key Word** 医療機器, 刺激, 不安, 抑うつ



**Figure 1** X軸は、治療に関する各来院時点 (ベースライン時, 3日後, 2週間後, 6週間後, 10週間後, 14週間後) を示す。Y軸は UPDRS Part I (精神機能, 行動および気分), Part II (日常生活動作), Part III (運動機能) のスコアを示す。

## Abstract

# 臭気同定障害は認知機能成績不良のパーキンソン病患者を特定する

## Odor Identification Deficits Identify Parkinson's Disease Patients with Poor Cognitive Performance

\*Malene Flensburg Damholdt, PhD, MSc, Per Borghammer, MD, PhD, Lars Larsen, PhD, MSc, and Karen Østergaard, MD, PhD, DMSc

\*Department of Psychology, Aarhus University, Aarhus, Denmark

嗅覚障害はパーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) の前駆症状であり、非運動症状としても高頻度に認められる。アルツハイマー病における嗅覚障害とは異なり、PDの嗅覚障害は認知障害とは無関係であると考えられている。しかし、最近の研究では、PDの嗅覚低下に伴うコリン作動性神経の脱神経が示唆され、言語記憶との関連性が認められている。本研究では、高度の臭気同定障害によって、認知障害のリスクが高いPD患者を特定できるという仮説を立てた。今回の研究では、機能的に無嗅覚の非認知症PD患者24例、嗅覚正常の非認知症PD患者39例、健常対照被験者29例を対象に、記憶、処理速度、遂行機能および言語に関する複合スコアを比較し、この仮説を検証した。機能的無嗅覚のPD

群は、嗅覚正常のPD群に比べ、視覚的記憶および言語記憶の成績が有意に不良であり、嗅覚正常のPD群と健常対照群との間に差はなかった。また、機能的無嗅覚のPD群は、嗅覚正常のPD群に比べて処理速度が低下していたが、嗅覚正常のPD群も健常対照群に比べると成績が劣っていた。言語の複合スコアに関しては、機能的無嗅覚のPD群のスコアは健常対照群に比べて有意に低下していたのに対し、嗅覚正常のPD群のスコアは両者の中間であった。2つのPD群において遂行機能に差はみられなかった。これらの所見から、嗅覚機能が消失したPD患者では、認知機能低下と嗅覚欠損が同時に発生していることが示され、この患者群では認知障害がより高度であるとの指摘が支持される。

*Movement Disorders*, Vol. 26, No. 11, 2011, pp. 2045–2050

**Key Word** 認知, 臭気同定, 嗅覚, パーキンソン病

**Table 2** 2つのPD患者群で評価した認知機能領域, 検査のzスコア [平均値 (SD)], Cronbachの $\alpha$ 係数, 比較結果

	Functionally anosmic PD (PDfa) n = 24, mean (SD)	Nonanosmic PD (PDna) n = 39, mean (SD)	Internal consistency Cronbach $\alpha$ , Spearman correlation	ANCOVA, $F_{2,86}$	Effect size, $\eta_p^2$	Direction of difference, Bonferroni post hoc
<i>Verbal and visual memory</i>			$\alpha = .812$	17.603 <sup>a,c</sup>	.290	PDfa < PDna, C
RAVLT recall trial 5	-1.55 (1.07)	-0.52 (0.73)				
RAVLT delayed recall	-1.42 (1.10)	-0.64 (1.01)				
RAVLT recognition	-1.56 (0.83)	-0.78 (0.91)				
LLT recall trial 5	-2.11 (1.52)	-0.53 (1.25)				
LLT delayed recall	-1.60 (2.60)	-0.16 (1.01)				
<i>Processing speed</i>			$r = 0.783^a$	14.546 <sup>a,c</sup>	.253	PDfa < PDna < C
Stroop word	-1.05 (1.65)	-0.01 (0.68)				
Stroop color	-1.60 (1.06)	-0.76 (0.89)				
<i>Language</i>			$r = 0.385^a$	5.073 <sup>b,d</sup>	.104	PDfa < C, PDna = C, PDfa
Boston Naming Test	-2.00 (1.38)	-0.95 (1.14)				
Animal fluency	-1.18 (0.90)	-0.56 (0.90)				
<i>Executive function</i>			$\alpha = .783$	7.424 <sup>a,c</sup>	.155	PDfa, PDna < C
Stroop interference	-0.99 (1.25)	-0.62 (1.07)				
Alternating fluency	-1.19 (1.95)	-0.82 (1.62)				
Iowa gambling task	-0.80 (1.11)	-0.42 (0.93)				
WCST, categories	-0.97 (0.85)	-0.56 (0.90)				
WCST, total errors	-1.20 (1.27)	-0.59 (1.14)				
	-1.24 (0.74)	-0.68 (0.77)				
	-0.37 (0.62)	-0.12 (0.91)				
	-0.77 (1.17)	-0.50 (1.19)				
	-1.41 (1.73)	-0.92 (1.75)				

<sup>a</sup> $p < 0.0001$ , <sup>b</sup> $p < 0.005$ , <sup>c</sup> 共変量: 年齢および Danish Adult Reading Test (DART) による推定 IQ, <sup>d</sup> 共変量: 年齢。

## Abstract

# パーキンソン病患者における食欲関連の動機付けの障害

## Appetitive Motivational Deficits in Individuals with Parkinson's Disease

Danielle M. Shore, Cand PhD, Robert Rafal, MD, PhD, and John A. Parkinson, PhD

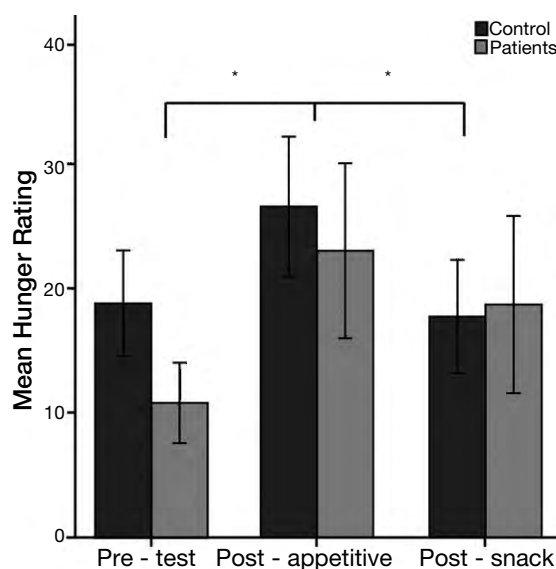
School of Psychology, Bangor University, Bangor, Wales

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) では、黒質線条体ドパミン経路の変性により、感覚運動協調に影響が及ぶことが知られている。PD では腹側線条体のドパミン神経支配領域も障害されるが、この病理学的変化が中脳辺縁系ドパミン系を介した動機付け過程に及ぼす影響については、ほとんど分かっていない。本研究では、PD 患者は食欲に関連した動機付けの喚起 (appetitive motivational arousal) に障害があるという仮説を立て、検証した。PD 患者および年齢をマッチさせた健常対照被験者を対象とした。画面の背景に食欲を刺激する食物の画像および対照画像を (課題に付随して) 提示しながら、視覚的弁別課題を実施した。反応速度の変化に

より、食欲に関連した動機付けの喚起を確認した。健常対照群では、食欲を刺激する食物の画像を提示した場合、対照画像を提示した場合に比べ、課題での反応速度が上昇した。これに対し、PD 患者群では、健常対照群とは逆のパターンが認められた。食欲に関連した動機付けの低下は、各患者の PD 症状と相関していた。PD 患者では、疾患経過を通じたドパミン作動性神経の変性進行に一致して、食欲に関連した動機付けの喚起に障害が認められた。このような脳内システムの機能障害は PD 患者の生活の質に影響を及ぼし、予期的動機付け (anticipatory motivation) の鈍化が PD 患者における抑うつの高い有症率の一因となっている可能性がある。

*Movement Disorders*, Vol. 26, No. 10, 2011, pp. 1887–1892

**Key Word** ドパミン, 喚起, 能力, 線条体



**Figure 2** 試験開始前、食欲を刺激するスライドショーを見た後、および各自が選んだ軽食を食べた後における、患者群と健常対照群の空腹レベル評価の平均値。エラーバーは± 1 SE。



ドパミン作動性パーキンソン病治療徐放性製剤

薬価基準収載

# ミラペックス® LA錠 0.375mg 1.5mg

Mirapex®-LA Tablets 0.375mg・1.5mg

プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠

新発売

劇薬、処方せん医薬品<sup>※</sup>

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

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

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

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

資料請求先:DIセンター

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



2011年7月作成