

神経内科学

Parkinson病の遺伝的要因

The genetics of Parkinson's disease

Parkinson 病(PD)は遺伝的要因と環境要因が複雑に影響して発症する多因子疾患である。PD はほとんどが孤発性であるが、双生児研究の結果では一卵性の疾患一致率は二卵性の約3倍あり、PD 発症に対する遺伝的要因の影響は大きいと考えられる。一方、単一遺伝子変異によって発症する家族性 PD は5~10%存在していると考えられている。近年 PD における分子遺伝学的解析が急速に進み、家族性 PD の原因遺伝子のみならず通常の孤発性 PD の感受性遺伝子の存在も明らかにされつつある。こうした分子遺伝学的研究の成果から家族性のみならず孤発性 PD を含めた発症機序の解明やあらたな創薬のターゲットとなる分子を見出す可能性が期待されている。ここでは誌面の関係ですべてを紹介することはできないが、比較的日本人に変異の多い原因遺伝子と孤発性 PD の感受性遺伝子について最近の知見を含めて紹介したい。

parkin 遺伝子

1998年に常染色体劣性遺伝性(AR)若年性パーキンソニズムの原因遺伝子として Kitada らによって同定されたのが *parkin* 遺伝子である¹⁾。*parkin* 遺伝子変異は人種を越えて世界に幅広く認められ、その頻度は ARPD の約50%とされている。発症年齢はおおむね40歳以下であるが、なかには70歳代発症例や一見家族歴がないような若年発症例でも *parkin* 遺伝子変異が存在することがある。特徴的な臨床症状として日内変動、下肢ジストニア、L-DOPA 治療後早期のジスキネジア、睡眠効果などがある。

LRRK2 遺伝子

常染色体優性遺伝性パーキンソ

ニズム(ADPD)においてもっとも頻度が高いのは2004年に Paisan-Ruiz らと Zimprich らによって同定された *Leucine-Rich Repeat-Kinase 2(LRRK2*: ラークツー)遺伝子である^{2,3)}。この遺伝子変異の頻度は、ADPD の約13%、孤発性 PD の約1.5%という報告がなされている。今後、遺伝子解析が進めばさらに頻度が高くなることが予想される。最近、感受性遺伝子としての可能性も指摘され、PD の病態機序を理解するうえで重要な遺伝子のひとつであることが示唆される。臨床像は自律神経症状が比較的軽度である点を除き孤発性 PD とほとんど変わらないことが特徴であるが、睡眠障害は85%に出現するという報告もある。神経病理所見は同一家系内(つまり同じ遺伝子変異であっても)多様である。

α-synuclein 遺伝子の重複と感受性遺伝子

α-synuclein 遺伝子は家族性 PD の原因遺伝子としてはじめて同定された遺伝子であり、その遺伝子産物は Lewy 小体の構成成分のひとつであるなど PD 発症において重要な役割を演じていることが予測されている。また、α-synuclein 遺伝子領域の重複(multiplication)が *PARK4* の原因であることが見出され、α-synuclein 遺伝子の発現量の増加が PD 発症に関与することが示唆されている。Nishioka らによりわが国でも存在している

ことが報告されている⁴⁾。また、孤発性 PD の感受性遺伝子として α-synuclein 遺伝子が注目されており、複数の研究グループによって報告されている⁵⁾。今後、さらに研究が進めば治療方針の選択や、予後の予測、発症予防などに応用されることが期待される。

おわりに

今回紹介した以外にも多数の遺伝子が報告されているが、いまだ原因遺伝子不明の家族性 PD も多数存在している。今後、発症にかかわる遺伝子を同定し、さらにはその機能解明から PD の真の原因が究明されることもそう遠くない未来に可能となると信じている。

- 1) Kitada, T. et al.: Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, **392**: 605-608, 1998.
- 2) Paisan-Ruiz, C. et al.: Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*, **44**: 595-600, 2004.
- 3) Zimprich, A. et al.: Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron*, **44**: 601-607, 2004.
- 4) Nishioka, K. et al.: Clinical heterogeneity of α-synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, **59**: 298-309, 2006.
- 5) Mueller, J.C. et al.: Multiple regions of α-synuclein are associated with Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, **57**: 535-541, 2005.

船山 学, 服部 信孝 / Manabu FUNAYAMA and Nobutaka HATTORI
順天堂大学医学部脳神経内科, 同老人性疾患病態・治療研究センター

循環器内科学

生理的心肥大と病的心肥大

Physiological versus pathological cardiac hypertrophy

臨床的に“心肥大”といえば、高血圧、心筋梗塞、弁膜症など血行力学的負荷が加わった状態で起

こる心筋細胞肥大を指す。心肥大は、壁厚を増大させ壁ストレスを軽減させることから、負荷に対す

る一種の適応現象と考えられてきた。しかし、心肥大は虚血性心疾患や心不全発症のリスクファクターであり、過剰な負荷が長期間持続するとしだいに左室収縮能が低下し心不全へと移行することから、このような心肥大は単純な適応現象ではなくむしろ病的な心肥大 pathological cardiac hypertrophy ととらえられるようになってきた。一方、このような“病的”心肥大とは対照的に、“生理的”な心臓肥大も存在する。典型的なのはスポーツ選手にみられる心肥大(いわゆるスポーツ心)で、マラソンや水泳の選手にみられるような左室内腔の拡張を伴う遠心性肥大とレスリングや重量あげの選手にみられるような左室壁厚の増大を伴う求心性肥大に分けられる。スポーツ心における左室収縮機能は正常あるいは亢進しており、肥大は可逆的である。妊娠時にも循環血漿量の増大によって遠心性心肥大が生じ、左室収縮機能は正常あるいは亢進している。一般的にはこのようなスポーツ心や妊娠中にみられる心肥大を生理的な心肥大 physiological cardiac hypertrophy とよぶことが多い。さらに、出生後から成人期に至るまでの過程において心筋細胞の分裂増殖は、出生後2週間程度で停止するのに対して心重量は体重の増加によく相関して約20倍に増加することから、この間の心重量増加の大部分は心筋細胞肥大によって生じていると考えられる。このような成長過程に伴う心肥大も“生理的”心肥大の範疇に入るものと思われる。

生理的心肥大と病的な心肥大は、機能、形態、分子マーカーなどの点において基本的にはまったく異なる状態と考えられる。しかし、生理的心肥大と病的な心肥大の違いが決定されるメカニズムについてはその詳細は明らかではない。たとえば、水泳選手の心肥大、妊娠中の心肥大、大動脈弁閉鎖不全症

患者の心肥大はその形態(遠心性心肥大)および心肥大の誘因(容量負荷)は類似しているにもかかわらず、前二者では心機能は保持されるのに対し後者では心機能は障害される。この違いは容量負荷の程度や負荷の持続時間の違いだけではかならずしも説明できず、両者の違いがなにに由来するのかが明らかではない。

出生後の“生理的”心肥大に関しては臓器サイズの制御という観点からいくつかの報告がある。インスリン/insulin-like growth factor (IGF)のシグナルはPI3-kinase/Akt経路を介して臓器サイズを制御することが知られているが、心臓においてもこの経路が成長に伴う生理的心肥大を制御していることが明らかにされている。たとえば、心筋特異的インスリン受容体ノックアウトマウスや優勢阻害型PI3-kinaseの心筋特異的トランスジェニックマウスでは心機能は正常であるが、心重量は減少しており、逆に恒常活性化型PI3-kinase心筋特異的トランスジェニックマウスではいわゆる“生理的”心肥大にきわめて類似した形の心肥大をきたす^{1,2)}。栄養状態や体格が心重量と相関することはよく知られているが、インスリンやIGFによる“生理的”心肥大の制御は栄養状態・体格と心重量を相関させる分子機構のひとつであると考えられる。

“生理的”心肥大と“病的”心肥大の違いを考えるうえで、最近報告された心筋特異的発現誘導型Aktトランスジェニックマウスの表現系は興味深い。このマウスにおいては成人期において心筋組織

特異的にAktトランスジェンの発現を誘導することが可能であるが、短期間のAkt活性化では“生理的”心肥大が生じるのに対し長期間にわたってAktを活性化すると“病的”心肥大が生じることが明らかにされている³⁾。また、“生理的”心肥大の時期においてはvascular endothelial growth factor (VEGF)などの血管増殖因子の発現が亢進し、冠動脈の血管新生が促進されるのに対して、“病的”心肥大と移行する過程においては血管増殖因子の発現亢進がみられなくなるために血管新生が心筋の肥大に追い付かず、結果として相対的な心筋虚血状態が生じる。さらに、心肥大の初期においてVEGFのシグナルを遮断すると冠動脈の血管新生が抑制され、本来ならその時期にはみられないはずの心機能低下が顕在化する³⁾。これらの結果は冠動脈の血管新生が生理的心肥大と病的な心肥大の違いを決定する要因のひとつであることを強く示唆するものと考えられる。

- 1) Shiojima, I. et al.: Akt signaling mediates postnatal heart growth in response to insulin and nutritional status. *J. Biol. Chem.*, **277**: 37670-37677, 2002.
- 2) Shioi, T. et al.: The conserved phosphoinositide 3-kinase pathway determines heart size in mice. *EMBO J.*, **19**: 2537-2548, 2000.
- 3) Shiojima, I. et al.: Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *J. Clin. Invest.*, **115**: 2108-2118, 2005.

塩島 一郎 / Ichiro SHIOJIMA
千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学

皮膚科学

皮膚科領域での出生前診断の実際

Prenatal diagnosis of inherited skin diseases

皮膚科領域で出生前診断が臨床導入されたのは1980年代である。その後、疾患の病態解明、原因遺

伝子の解明に後押しされ、多くの重症型遺伝性皮膚疾患が出生前診断の適応となっている。ほとんど

パーキンソン病

富山 弘幸 服部 信孝 水野 美邦

はじめに

パーキンソン病(PD)は安静時振戦、無動、固縮および姿勢反射障害を認める神経変性疾患であり、ほとんどは孤発型で5%前後に遺伝性PD(FPD)を認めるのみである。しかしながら Rocca らの報告により、66歳をカットオフとしてそれより若い場合を若年性PDとする概念が生まれてきている。単一遺伝子異常によるPDの存在から、現在では、PDの病態については genetic-environmental interaction の考え方が主流となってきている。環境因子の考え方としては、1980年代は、MPTP-induced parkinsonism の報告があり¹⁾、一時期は同じような神経毒性の高い物質などが盛んに調べられたが、今なお決定的なものはないといえる。一方、MPTP-induced parkinsonism の報告から、PDの病態にミトコンドリアの関与が明らかにされた。今後は、遺伝的因子とミトコンドリアの関与について詳細な検討が必要と考えている。事実、最近の FPD の検討から FPD の遺伝子産物そのもののミトコンドリアへの関与が明らかにされようとしている。本稿では、最新の FPD の遺伝子産物とミトコンドリア機能異常との関わりを中心に解説したい。

dine)の発見は偶発的なものであった。ヘロイン中毒者が無動、固縮などのパーキンソニズムを来し、この患者の剖検脳において黒質神経細胞の脱落が認められた²⁾。その後、このドパミン神経細胞死はヘロインの不純物である MPTP が原因であることが判明した。

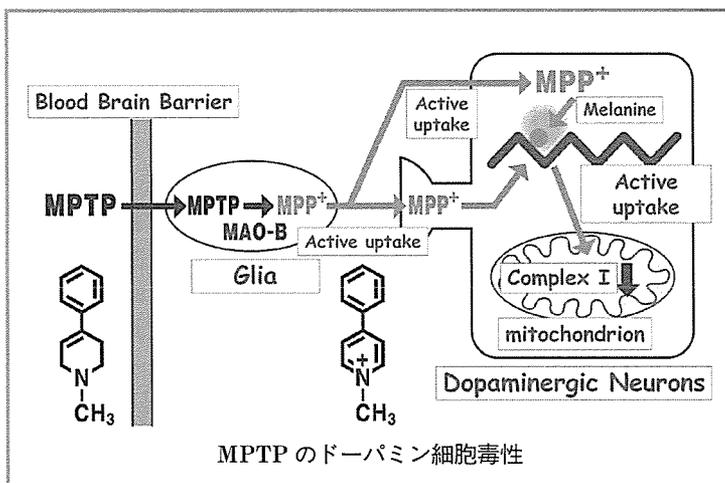
MPTP が体内に取り込まれると血液脳関門を通過する。その後、グリア細胞内で MAO-B(monoamine oxidase B) で酸化され MPP⁺(1-methyl-4-phenylpyridinium ion) となり、MPP⁺はドパミントランスポーターにより濃度勾配に逆らって能動的に黒質ドパミン神経細胞に取り込まれる。さらに MPP⁺はミトコンドリア内で高濃度となり、complex I を抑制^{3~5)}することで細胞死を誘発すると考えられている(図)。complex I 阻害剤である Rotenone も MPTP と同じ部位に結合する⁶⁾。これ以外にも、MPP⁺は mtDNA の複製に不可欠な D-loop の構造を不安定化することより複製を阻害すること⁷⁾や、TCA サイクルの α -ケトグルタル酸脱水素酵素を抑制することが報告されている⁸⁾。実際、PD 患者の剖検脳の黒質でも complex I の選択的活性低下が報告された。さらに PD 患者剖検脳の線条体の呼吸鎖構成蛋白について complex I を構成するサブユニットの部分欠損が見出され⁹⁾、黒質における免疫組織化学での活性測定でも complex I-IVのうち complex I のみ染色性が悪い細胞が目立ち、選択的黒質神経細胞死を来す PD の黒質線条体系の特徴的変化と考えられた¹⁰⁾。さらにこの発見から MAO-B 阻害剤の開発が行われ、現在広く PD の治療薬として使用されている。

MPTP-induced parkinsonism の発見と complex I の活性低下

PDにおけるミトコンドリア研究に大きく貢献した MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyri-

PD とミトコンドリア DNA(mtDNA)の異常

ミトコンドリアは独自に mtDNA をもつ。mtDNA には保護蛋白質も存在せず、電子伝達系より漏出する活性酸素の影響を直接に受けるために、その変異が、核 DNA と比較すると、約10倍高い頻度でおこる特徴がある。また、mtDNA は complex I, III, IV, Vの一部のサブユニットをコードしている。そのため、PDの complex I サブユニットの部分欠損は mtDNA の変異によるものかが注目され、PDの線条体で約5 kbの欠失 mtDNA が正常対照よ



MPTP のドーパミン細胞毒性

とみやま ひろゆき 順天堂大学/脳神経内科
はつとり のぶたか 同 助教授
みずの よしくに 同 教授

り多く認めたとするデータが報告された¹¹⁾。しかしながらこの欠失 mtDNA は疾患特異的な変異ではなく、老化に伴い変異の蓄積がおり高齢の正常対照群にも認めることがわかっており、この欠失 mtDNA の蓄積がはたして PD の原因なのかは未だ明確ではない。核にコードされるミトコンドリア蛋白遺伝子の関与の可能性を示唆するデータも報告され¹²⁾、また mtDNA の質的異常として点変異も報告されているが、これらが直接的に電子伝達系の活性低下を引き起こし、変性に至ることを証明したデータは今のところ存在していない。遺伝子多型の検討においても、ミトコンドリア蛋白をコードする遺伝子が PD の発症と関連しているデータは複数報告^{13,14)}されているが、結論の出ていないものが多い。また、mtDNA は核の遺伝子と異なり、そのすべてを卵母細胞、つまり母親から譲り受ける。mtDNA の PD 発症機序への関与の知見は有力ではあるが、はっきり母系遺伝を呈する家系が多いとする報告はないことから、mtDNA の変異だけで原因を説明するのは困難と思われる。

PD におけるミトコンドリア障害と酸化ストレス

ミトコンドリアと酸化ストレスは元来関係が深く、ミトコンドリア呼吸鎖は供給される酸素の 90% を使い、ATP を合成することによりエネルギーを産生しており、フリーラジカルの漏出も多い。ミトコンドリア障害によりミトコンドリア呼吸が低下すると、酸素の水までの完全な還元が障害され活性酸素の生成が亢進する。これらの分子種は、他の物質を非特異的に酸化して酸化障害をおこす。事実、PD の中脳黒質では、酸化ストレスを受けた核酸、蛋白質、脂質などが増加していることが相次いで報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。さらに、DNA の酸化修飾の修復酵素である MTH1 や OGG1 の PD 患者の黒質における検討では、これらの酵素がミトコンドリア内で増加していることが報告されている^{17,18)}。このことはミトコンドリア DNA に酸化修飾が増加して、代償的に増加しているものと考えている。興味深いことにこの現象は PD に特異的なものでなく、他の神経変性疾患でも増加していることが分かっている。また加齢者でも増加しており、進行の過程で防御的機能のため増加しているものと解釈している。

こうした結果は、神経変性に酸化ストレスが関与していることを示している。

黒質に多く存在するドパミンや鉄の存在はフリーラジカルの生成をさらに助長するとの報告もある。鉄は脳内においてフェリチンとして貯蔵されているが、フェリチンから遊離するとフリーラジカルの産生の引き金になる。また、神経伝達物質であるドパミンは自動酸化され、その代謝の過程でフリーラジカルを生成する。黒質神経細胞はフリーラジカルの侵襲を受けやすい環境にあり、ドパミン神経細胞

の脆弱性、PD における選択的黒質神経細胞死はこのことに起因する可能性が考えられる。

その後の研究で、酸化的障害自体もアポトーシス誘導のシグナルであることがわかり、PD の神経細胞死にもアポトーシスの関与が報告された¹⁹⁾。

以上のように、ミトコンドリア障害と酸化ストレスは PD の黒質変性に重要と考えられる。ただ現時点ではどちらも PD の一次的原因とは考えられず、何らかの遺伝的素因と環境因子の相互作用が細胞変性のトリガーとなり二次的に神経変性を増長する可能性が考えられる。

治療への応用としては、ミトコンドリア機能低下をその補酵素を投与し補正することを目的とした CoQ 10 の臨床試験が行われている。中間報告では、1 日投与量が 1200 mg まで増量すれば進行阻止作用があるかもしれないことが示された。この投与量は、この補酵素が脳血液関門を通過しないことが影響しているものと考えられるが、大量療法といえる。むしろこの試験から CoQ 10 の安全性が確認されるというおまけがついた。さらに HMG CoA 還元酵素が CoQ 10 を抑制させることが指摘されていたが、一応現時点では、影響なしとされている。

PD の原因遺伝子からの発症機序へのアプローチ

ミトコンドリア機能低下が、黒質神経細胞死に関与していることは十分な確証があるが、上流に存在する要因は全く分かっていない。その中で、単一遺伝子異常で発症する FPD の遺伝子産物の機能からミトコンドリア以外のカスケードが判明してきており、そのカスケードもまたミトコンドリアカスケードへつながる可能性がある。代表格は *PARK6* の原因遺伝子の *PINK1* (PTEN-induced putative kinase 1) である。*PINK1* はミトコンドリア移行シグナルおよびキナーゼドメインをもち、*PARK6* は常染色体劣性遺伝形式をとり、*PINK1* の loss of function にて PD を発症することが考えやすい²⁰⁾。すなわち、*PINK1* がミトコンドリアに対して保護的に働いている可能性を示しており、しかも変異型は、loss-of-function 効果を示すことが予想される。さらに、*PARK7* の原因遺伝子である *DJ-1* の overexpression はミトコンドリア障害から保護し²¹⁾、その knockdown は酸化ストレスに対する感受性を増大すると報告された²²⁾。このように遺伝子産物自身が、ミトコンドリア機能に直接的に関与していることが報告されている。

一方、ミトコンドリアと間接的に関与している遺伝子産物としては、Parkin があげられる。Parkin は、蛋白質の品質管理を行っているユビキチン-プロテアソームシステム (UPS) の直接的分子であるユビキチンリガーゼである。他にも α -synuclein、UCH-L1 なども UPS と関わっていることが判明している。UPS では複数の酵素が共同して、蛋白にユビキチンを複数付加し、プロテアソームがそのユビキチン鎖を認識して ATP 依存性に分解する。選択的蛋白

分解に関わる 26 S プロテアソームは ATP 依存性であるため、ミトコンドリア障害で ATP の産生が低下すると UPS の機能が低下し、不要な蛋白が増加して神経細胞死を来す可能性がある。つまり、FPD の原因遺伝子の研究により、ミトコンドリア障害と UPS の機能不全とドパミン神経変性の密接な関係が示唆されている。また最新の知見として、PD の原因遺伝子として確立はしていないが、serine protease でありミトコンドリア移行シグナルをもつ Omi/Htra2 をコードする遺伝子の変異がドイツの PD 患者の中に見つかり、マウスの実験でもパーキンソニズムを来すことが報告された²³⁾。ここでもミトコンドリア機能障害が PD の発症に関わっていることが示唆されており興味深い。

臨床的には FPD は PD 全体の約 5% であり、*parkin*, *PINK1*, *DJ-1* 遺伝子変異陽性患者はそれぞれ常染色体劣性遺伝形式の FPD の約 50%, 4.5%, 1% 未満と報告され²⁴⁾、単一の原因として PD のすべてを説明するものではないが、*Parkin*, *PINK1*, *DJ-1* は抗酸化抗アポトーシス蛋白としてミトコンドリアに保護的に働いていると考えられてきており、Lewy 小体の主成分である α -synuclein の凝集にどう関わっているかなど相互作用も含め、その機能解析は孤発性も含む PD の病態解明に寄与するものと期待されている。

今後の展望

PD は 50~60 歳代に発症してくることが多いことから、老化と細胞変性との関わりは以前から指摘されてきている²⁵⁾。MPTP の発見から PD におけるミトコンドリア呼吸障害と変異 mtDNA の蓄積が明らかにされ、これが老化とそれに伴う神経細胞死の一因ともなっていることを支持する知見が得られたことは、これまでほとんど不明であった細胞の老化と変性の機序を解明する上で重要な意味合いがあるといえよう。

complex I の活性低下は PD のみに特異的な現象ではなく、アルツハイマー病の他、すでに核の原因遺伝子が判明している Huntington 病、Friedrich 病などでも報告されている。ミトコンドリア機能異常は、ミトコンドリア病はもとより、PD 以外にもアルツハイマー病など種々の代表的な神経変性疾患においても病態の修飾因子として注目されてきており、PD の一義的な原因とするには確定的な証拠にかける反面、ミトコンドリアにおける電子伝達系の機能障害が細胞の変性一般に関わる現象である可能性が示唆されている。ミトコンドリアの生理機能およびその機能障害が、老化や広く全身的な疾患にどのようにつながるのかについては、さらなる今後の研究の成果が期待される場所である。

文 献

- Langston JW, Ballard PA, Tetrud J. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983; 219: 979-80.
- Davis GC, Williams AC, Markey SP, et al. Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatry Res*. 1979; 1: 249-54.
- Mizuno Y, Sone N, Saitoh T. Effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and 1-methyl-4-phenylpyridinium ion on activities of the enzymes in the electron transport system in mouse brain. *J Neurochem*. 1987; 48: 1787-93.
- Schapira AHV, Cooper JM, Dexter D, et al. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet*. 1989; 1: 1269.
- Mizuno Y, Suzuki K, Ohta S. Postmortem changes in mitochondrial respiratory enzymes in brain and a preliminary observation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1990; 96: 49-57.
- Krueger MJ, Singer TP, Casida JE, et al. Evidence that the blockade of mitochondrial respiration by the neurotoxin 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺) involves binding at the same site as the respiratory inhibitor, rotenone. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990; 169: 123-8.
- Umeda S, Muta T, Ohsato T, et al. The D-loop structure of human mtDNA is destabilized directly by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP⁺), a parkinsonism-causing toxin. *Eur J Biochem*. 2000; 267: 200-6.
- Mizuno Y, Saitoh T, Sone N. Inhibition of mitochondrial alpha-ketoglutarate dehydrogenase by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987; 143: 971-6.
- Mizuno Y, Ohta S, Tanaka M, et al. Deficiencies in complex I subunits of the respiratory chain in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989; 163: 1450-5.
- Hattori N, Tanaka M, Ozawa T, et al. Immunohistochemical studies on complex I, II, III, and IV of mitochondria in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1991; 30: 563-71.
- Ikebe S, Tanaka M, Ohno K, et al. Increase of deleted mitochondrial DNA in the striatum in Parkinson's disease and senescence. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990; 170: 1044-8.
- Hattori N, Yoshino H, Tanaka M, et al. Allele in the 24-kDa subunit gene (NDUFV 2) of mitochondrial complex I and susceptibility to Parkinson's disease. *Genomics*. 1998; 49: 52-8.
- Van der Walt JM, Nicodemus KK, Martin ER, et al. Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of Parkinson disease. *Am J Hum Genet*. 2003; 72: 804-11.
- Kobayashi T, Matsumine H, Matuda S, et al. Association between the gene encoding the E2 subunit of the alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1998; 43: 120-3.
- Dexter DT, Carter CJ, Wells FR, et al. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 1989; 52: 381-9.
- Yoritaka A, Hattori N, Uchida K, et al. Immunohistochemical detection of 4-hydroxynonenal protein adducts in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 2696-701.
- Shimura-Miura H, Hattori N, Kang D, et al. Increased 8-oxo-dGTPase in the mitochondria of substantia nigral neurons in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1999; 46: 920-4.
- Fukae J, Takanashi M, Kubo S, et al. Expression of 8-oxoguanine DNA glycosylase (OGG 1) in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol*. 2005; 109: 256-62.
- Mochizuki H, Goto G, Mori H, et al. Histochemical detection of apoptosis in Parkinson's disease. *J Neuro Sci*. 1996; 137: 120-3.
- Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in *PINK1*. *Science*. 2004; 304: 1158-60.
- Canet-Aviles RM, Wilson MA, Miller DW, et al. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfenic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 9103-8.
- Yokota T, Sugawara K, Ito K, et al. Down regulation of DJ-1 enhances cell death by oxidative stress, ER stress, and proteasome inhibition. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 312: 1342-8.
- Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, et al. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/Htra2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2005; 14: 2099-111.
- Li Y, Tomiyama H, Sato K, et al. Clinicogenetic study of *PINK1* mutations in autosomal recessive early-onset Parkinsonism. *Neurology*. 2005; 64: 1955-7.
- McGeer PL, Itagaki S, Akiyama H, et al. Rate of cell death in Parkinsonism indicates active neuropathological process. *Ann Neurol*. 1988; 24: 574-6.

パーキンソン病の薬物療法：最近の動向と問題点

服部 信孝

Pharmacotherapy in Parkinson Disease : Its Advantages and Limitations

by

Nobutaka Hattori, M.D.

from

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

We reviewed treatments with drugs for Parkinson disease (PD). Since the induction of Levodopa, the prognosis has significantly improved. The most recent guideline from the Japanese Neurological Association recommends that neurologists treat patients with dopamine agonists rather than that with Levodopa in the early stages of PD. However, recent reports such as the ELLDOPA study have indicated that Levodopa is not toxic and may have the potential to prevent the progression of the disease. In contrast, a SPECT study using β -CIT in ELLDOPA could not confirm Levodopa's neuroprotection properties nor its ability to halt progression of the disease. However, this study indicated that Levodopa may have neuroprotection activities that work against the progression of the disease. When considering motor complications, dopamine agonists may be the first choice for early stage treating PD. Levodopa also may offer neuroprotection for PD. Thus, the potential of Levodopa and dopamine agonists for neuroprotection should be reevaluated. Although the prognosis of PD can be significantly improved, merely improving daily activity and quality of life is not enough for patients with PD. Thus, neuroscientists should discover novel drugs that can prevent the progression of PD.

(Received August 18, 2006 ; accepted September 5, 2006)

Key words : Parkinson disease, Levodopa, dopamine agonists, early stage, advances stage
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 15 : 734-740, 2006

はじめに

パーキンソン病 (PD) は、今後高齢化社会に向けて、ますます増加の一途をなすことが予想されている。わが国の PD の治療は、1972 年に Levodopa が導入され、その生命予後は劇的に改善されている。しかしながら、Levodopa 導入により運動症状は改善されたものの、長期フォローにより運動合併症状の出現が大きな問題として提起された。一方、運動症状の改善に対しては、Levodopa に劣るものの改善効果を示し、さらに運動合併症状の抑

制効果を示すドパミン作動薬 (DA) が開発された。ブロモクリプチンが PD 治療薬として開始されたのが、1985 年のことである。その後、現在に至るまでわが国でも 5 種類の DA が使用可能になっている。DA の種類も増え、補助剤として MAO-B 阻害剤、塩酸アママンタジン、L-threo-DOPS、抗コリン剤が対症療法として使用されている。最近では、薬物療法だけでなく、脳深部刺激療法も治療選択にオプションとして加わり、治療の選択肢はかなり広がってきているといえる。本稿では、薬物療法の最近の動向と問題点について解説したい。

順天堂大学医学部脳神経内科 / 〒113-8421 文京区本郷 2-1-1 [連絡先: 服部信孝]

Address reprint requests to: Nobutaka Hattori, M.D., Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan

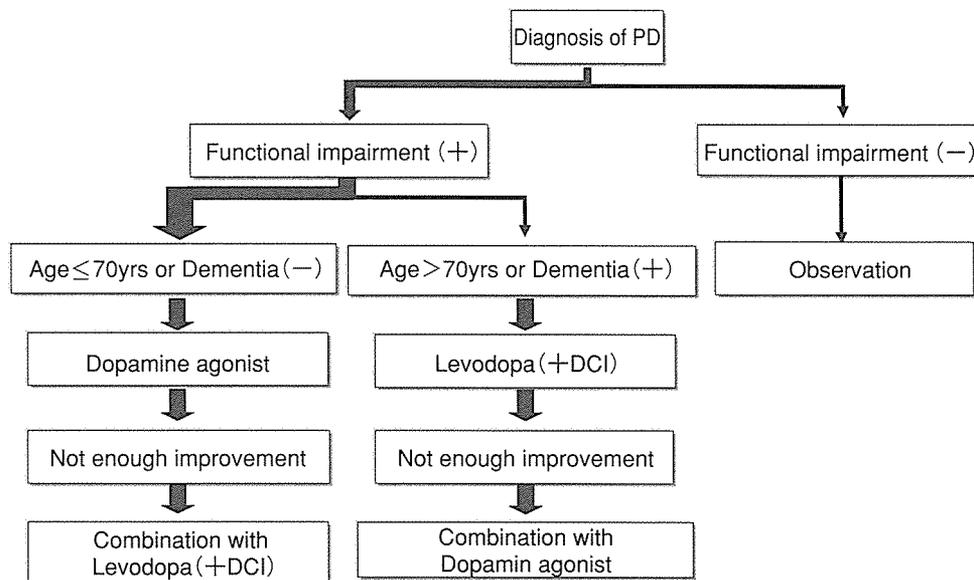


Fig. 1 The therapeutic algorithm for the management of Parkinson disease (ref. 8)

Table 1 Evidenced-based medical review : dopamine agonists for Parkinson disease (ref. 4)

	Prevention of clinical progression	Symptomatic adjunct to Levodopa	Prevention of motor complications	Treatment of Motor Fluctuations
Efficacious		Bromocriptine Pergolide Cabergoline Pramipexole	Cabergoline Pramipexole	Pergolide Pramipexole
Likely efficacious			Bromocriptine	Bromocriptine Cabergoline
Not efficacious				
Insufficient data	Bromocriptine Pergolide Cabergoline Pramipexole		Pergolide	

DA の長所

PD の予後は、Levodopa の導入以来劇的に改善されている。一方、Levodopa による運動合併症状が問題となっており、その予防に DA の初期導入が推奨されており、日本神経学会のガイドラインでも 70 歳をめぐり、それより若くして発症した場合は DA から使用することが治療指針として求められている (Fig. 1)⁸⁾。また、Levodopa の作用には細胞毒性がある可能性も指摘されており、処方時期はできるだけ遅くするのが得策とされている感がある。しかしながら、Early versus late L-dopa study (ELLDOPA STUDY) が報告され³⁾、大量の Levodopa でなければ運動合併症状の頻度は増加しないことが証明され、細胞毒性についても最近のデータでは否定的な意見

が多く、ここに来て Levodopa の作用が見直されてきた。しかし、DA がパーキンソンニズムに対し効果があり、最近では運動症状のみでなくうつ的な症状にも効果を示すことが明らかになってきた。

現在、わが国の DA では、ブロモクリプチン (1985 年発売)、ペルゴリド (1994 年発売)、タリペキソール (1996 年発売)、カベルゴリン (1999 年発売)、プラミペキソール (2004 年発売) が利用可能であり、さらに ropinirol が発売予定となっている。ブロモクリプチン、ペルゴリド、カベルゴリンは麦角系であり、タリペキソール、プラミペキソール、ropinirol は、非麦角系である。両者の違いは作用時間の違いにあるとされているが、十分な臨床効果の違いの検討は存在しない。むしろ代謝経路の違いや D3 に対する親和性のプロフィールの違いが重要になっ

ている。非麦角系のタリペキソール、プラミペキソール、ropinirol は腎排泄型のため、高齢者や腎障害のある患者では投与量に注意する必要がある。一方、麦角系ではシトクローム P-450 で代謝されるために、他の薬剤との併用に影響を受けることが予想される。しかしながら、薬剤の併用で臨床的に問題となることは少ない。

先に触れたように ELLDOPA STUDY により、DA で治療開始に関する考えは弱まっている感があるが、神経保護や運動症状以外の付加効果も認められることより DA の長所を十分に理解することが必要である。効果に関しては、エビデンスに基づき評価することが重要になっているが、新しい薬ほどレベルの高いエビデンスが存在する。エビデンスには、DA の単独療法、Levodopa との併用療法、wearing off や dyskinesia を総称とした motor complication に対する治療効果や予防効果についてレベルの高い評価をされている¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁷⁾。Table 1 にわが国で利用可能な DA のエビデンスに基づく治療評価を示す⁴⁾。ここで重要なのは、対照薬が Levodopa であり、DA 間の治療効果の違いについてはエビデンスがないということである。わが国で行われたプラミペキソールの試験はプロモクリブチンとプラセボを対照としているが、プラミペキソールとプロモクリブチンの両者には有意差はない⁹⁾。パーキンソニズムに対する効果は DA 間において大きな違いがないことを示すのか、あるいは十分なスタディが存在していないかと思われるが、今後は DA 間における効果の違いを証明することが課題となろう。注目すべきは、個々の患者において DA に対する効果や耐用性が異なることである。つまりエビデンスを参考し、そのうえで医師の判断に基づき患者ごとの治療を行うことが重要となってくる。

DA 間における違いは検討されているスタディに依存されるので、ドパミン受容体の親和性に依存した効果や臨床現場の実践的な要素も十分に考慮したうえで使用することが望ましいが、詳細な検討は存在しない。また半減期の長さを考慮した処方も臨床現場では十分に考慮すべきだが、エビデンスは存在しない。さらに DA の併用療法についても PD の予後が改善され、治療歴が長期に及ぶことを考えると検討の余地がある。Stocchi ら¹⁸⁾は、プラミペキソールないし ropinirol と Levodopa 併用 35 例についてカベルゴリンの併用の検討をしているが、作用時間の長さを反映してか、オフ時間の減少、オフ時の Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の改善に差を見出している。運動合併症状に抑制には continuous dopaminergic stimulation (CDS) が重要であり、カベルゴリンのように作用時間の長い DA は、理論的に

も運動合併症状の出現を抑制することが予想される。プラミペキソールには D3 作用が存在することが指摘されており、PD 患者の anhednia に対する効果が期待されている。Anhednia とは気分障害で、本来喜びが得られるような行為においても快楽を感じえないことをいい、ドパミン欠乏により食欲、性欲に対しても快感が得られなくなることが多くなる。この、実際に Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS-D) を用いた検討では、振戦を含むパーキンソニズムの改善だけでなく、うつに対しても効果を示すことがわかっている¹⁶⁾。ペルマックスに関しては D1 レセプター刺激作用があり、神経因性膀胱に効果があるとされている⁷⁾。またペルマックスには、D3 レセプター刺激作用もあり、中枢性疲労に対し効果を示すとされている¹⁾。さらに PET スタディを用いた検討でも、非麦角系のみならず麦角系 DA にも神経保護作用の可能性が指摘され、DA の共通機構に進行阻止作用の存在がクローズアップされている。今後、わが国で使用可能となる ropinirol は、ドパミンと構造が類似していることより、他の DA に比べて精神症状などの副作用が少ないことが予想されている。個々の DA にはそれぞれ臨床経験に基づく治療効果の違いが存在するが、十分なエビデンスが存在するわけではない。したがって DA にはそれぞれ特徴があり、絶対的かつ普遍的効果を持つ DA は存在せず、個々の患者に合わせて処方することが大事になる。

先に触れた DA の神経保護作用については十分なエビデンスが存在しないが、プラミペキソール、ropinirol の SPECT、PET を用いた検討では、その可能性を示している。2006 年に報告された『Neurology』²⁰⁾では、エビデンスに基づいたレビューで証明された神経保護作用を持つ治療方法はないと結論づいている。

DA のリスク

運動合併症状のリスクは Levodopa より DA で少ないが、一方、副作用の点では圧倒的に DA 群で頻度が高い。便秘、悪心、嘔吐などの消化器症状、下肢の浮腫、睡眠発作、病的賭博などの薬剤誘発性精神症状、心臓弁の線維化による弁膜症などが挙げられる (Table 2)⁶⁾。特に最近では心臓弁膜症の問題が大きく取り上げられているが、この副作用については弁置換術が必要となったケースは少なく、定期的に心臓超音波検査をすることで予防可能と考えている。もともと麦角系エルゴタミンによる線維化の報告が発端になり、Van Camp ら²¹⁾の『Lancet』誌のペルゴリドの心臓弁膜症の報告となっている。論文に

Table 2 Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease: A systematic review of randomised controlled trials (ref. 6)

	Odds ratio	95% Confidence Interval	P values
Mortality rates	1.03	0.84~1.26	P=0.8
Dyskinesia*	0.48	0.40~0.57	P<0.00001
Motor fluctuation*	0.74	0.62~0.89	P=0.002
Dystonia*	0.64	0.49~0.84	P=0.001

Side effects	Odds ratio	95% Confidence Interval	P values
Edema	2.90	2.01~4.21	P<0.00001
Somnolence	2.73	2.12~3.51	P<0.00001
Hallucinations	2.21	1.50~3.27	P=0.00007
Nausea	1.89	1.53~2.35	P<0.00001
Constipation	1.81	1.35~2.41	P=0.00006
Dizziness	1.58	1.23~2.01	P=0.0003
Insomnia	1.41	1.07~1.87	P=0.01
Drop-out by side effects	2.77	2.26~3.40	P<0.00001

Twenty-eight randomised trials of DA therapy involving 5,000 patients with early PD were identified. The trials were identified using the Cochrane Library, MEDLINE, Embase, PubMed and Web of Science for the years 1966~2003. Major journals in the field, abstract books and meeting proceedings were also hand-searched. Eligible trials were randomised trials of a DA (with or without Levodopa) versus a placebo or Levodopa* in patients with early stage PD. Results were combined using the methods of Mantel and Haenszel. This study confirmed that patients treated with Das are less likely to develop motor complications than LD-treated patients. In contrast, other side effects which may be more important for patients and their caregivers are substantially increased.

よれば、高用量の平均投与量が 9.3 mg/日、低用量群でも 3.5 mg/日であり、わが国の投与量と比較すれば大きな差が存在する。わが国では保険診療での最高投与量が 1.25 mgであることを考えれば、最近の Yamamoto らの報告²²⁾で、海外の投与量の違いもあり、ベルゴリドでの心臓弁膜症の頻度は少ないとしている。むしろカベルゴリンでの頻度の高さを指摘している。ドイツでは高用量カベルゴリン (6~12 mg) での安全性が確認されており、拘束性心臓弁膜症の問題は、過度に神経質になることも患者のメリットを奪いかねないので、個々の症例について投与を健闘すべきと著者は考えている。線維化については、麦角系 DA に共通しているわけではなく、5-HT_{2b} の親和性がその原因と推定されている。事実、Lisuride は 5-HT_{2b} に対しむしろ拮抗作用を示すとされており⁵⁾、1968 年に発売されているものの、線維化の頻度はきわめて少ない。このことから、5-HT_{2b} への作用が問題となるのが、最近のデータからは強く推定される。またこの線維化については可逆的変化といわれており、早期発見早期中止により線維化現象を正常化に戻すことも可能となる。そのような意味でも心臓超音波検査の定期的検査を行うことは重要になる。

眠気と病的睡眠発作についても非麦角系で頻度が高いことが報告されているが、これも DA に共通しているも

の、特定の DA に観察されるものではないと結論づけられている。ただ運転中の事故など重篤な事故の報告があり問題となっているので、運転などの機会が多い患者については、少しでも眠気、睡眠発作が存在するようであれば、他の薬剤に変更することが望ましい。DA の副作用については、モニタリングが可能であれば副作用は避けられるが、病的睡眠発作だけは昼間の眠気がなく急激に出現することよりモニタリングの困難さが推定される。

薬剤誘発性精神症状は抗 PD 剤共通の副作用であり、抗コリン剤、塩酸アマタジン、DA、Levodopa に共通している。最近、dopamine dysregulation syndrome (DDS) の考え方が注目されているが、これは末期まで残存する ventral tegmental area (VTA) のドパミン神経細胞が残ることと関連があるとされている²⁾。VTA から側坐核への投射が DDS の中核にあり、このために末期になっても PD ではプラセボ効果が生まれるとされている。この側坐核への影響が大きく、さまざまな症状が出現する (Table 3)。ここで注目すべき点は、PD のオフには non-motor off も存在することである。運動障害だけでなく精神症状を含めた neuropsychiatric disorders であることの所以である。Anhedonia の考え方はドパミン欠乏に基づいており (Fig. 2)、一般的なうつ病的症状とは異なる。この

Table 3 Dopamine Dysregulation Syndrome (DDS) (ref. 2)

- Craving
- Euphoria/hypomania
- Dysphoria/non-motor offs
- Appetitive behaviours
- Aggression
- Psychosis
- Motor stereotypies (Punding)

Sensitization of the ventral striatal circuits to dopamine replacement therapy and appetitive behaviour may be analogous to the neuropalstic changes in the dorsal striatum thought to contribute to the motor complications of DRT such as dyskinesia and repetitive motor acts.

anhednia に対し、D3 が有効であることが報告されているが、反面この D3 が病的賭博などの DDS との関連が指摘されているのも事実である。対象となる患者によって、D3 刺激は両刃の剣となることが予想される。

ELLDOPA STUDY のもたらしたもの

2006 年に発表されたエビデンスに基づいたレビュー²⁰⁾によれば、Levodopa の毒性は否定された。また ELLDOPA STUDY で途中 washout してプラセボ群との比較で、UPDRS で差を認めたことより、むしろ神経保護作用が存在している可能性を見出している。一方、β-CIT 取り込み低下がプラセボ群と比較して高くなっており、PD の進行を促進しているかのような矛盾する結果が得られている。この画像診断での解釈については、その後いくつかの問題点が指摘されており議論の余地がある。ただ Levodopa を用いたスタディ結果は、washout 期間の問題や評価時期の問題などいくつか問題はあつたものの、早期 PD においても Levodopa の使用の可能性を示したものであり、Levodopa の開始時期については再検討されると思われる。今回の検討で Levodopa の開始時期については、早期は DA で開始し、もし日常生活レベルが低下すれば早期に併用することも積極的選択肢として考慮すべきと考える。今後、日本神経学会でのガイドラインの早期改訂が必要となろう。今日、情報が患者にも容易に得られることより、患者自身 Levodopa の副作用に対し過敏に反応している傾向が臨床の現場でも経験される。日常生活レベルが十分に上がっていないにもかかわらず Levodopa の使用時期が遅れることは、QOL を考えた場合、患者自身の大きな損失になる。日本では副作用を恐れるがあまり十分な投与量が得られないことが多い。皮肉にも先の拘束性心臓弁膜症がわが国で少ないの

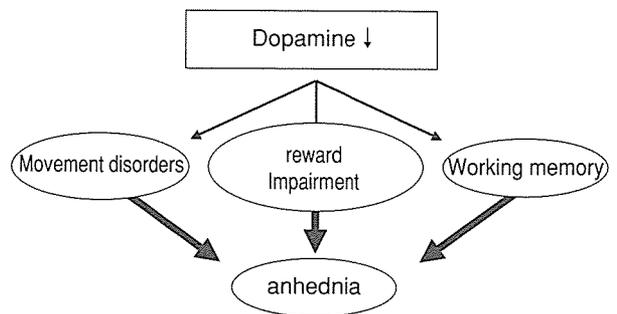


Fig. 2 Deficiency of dopamine induces anhednia

Dopamine deficiency induces movement disorders such as parkinsonism, reward impairment, working memory. All of these factors can also trigger anhednia.

は投与量が少ないからである。もちろん、むやみに投与量を増やすことはないが、十分量投与することの重要性を強調したい。

他の抗 PD 剤の特徴と問題点

① セレギリン

MAO 阻害剤であるセレギリンに関しては、わが国では進行期 PD に用いることが推奨されている。しかしながら、最近のセレギリンの治療効果は、むしろ早期に用いることのメリットが報告されている。Levodopa の併用により運動合併症状の出現の抑制や、わが国では単独使用の保険適応がないが、Levodopa との併用は認可されているので、今後はセレギリンの効果を活かすためにも Levodopa 開始時期から併用することも視野に入れて使うべきと考える。欧米では早期から使用することで運動症状の改善が期待されている。また一時、英国でセレギリンによる死亡率の増加が報告されたが、メタアナリシスでの検討で否定されている¹³⁾。ただチーズ効果（チーズ効果：MAO-A と MAO-B の両酵素を阻害するとノルアドレナリンの分解も抑制され、高血圧が生じる）による急激な血圧上昇には留意が必要である。

② 塩酸アママンタジン

A 型インフルエンザの治療薬として近年にわかに注目されているが、インフルエンザに罹患している患者が服用し治療効果を示したことに始まる。作用機序については不明な点が多く、NMDA 受容体拮抗薬として注目されている¹⁹⁾。グルタミン酸をニューロトランスミッターで持つ視床下核の興奮性を抑制することで、抗 PD 作用を示すことが示唆されている。最近では、進行期の dyskinesia に対し効果を示すことが期待されている。一方で、

小動物視などの視覚性幻覚の問題があり、進行期に使用できないケースも経験する。dyskinesia が出現しているケースでは積極的に用いるべきと考える。

③ 抗コリン剤

塩酸トリヘキシフェニジルが、わが国でも抗 PD 作用を期待されて使用されている。古い薬剤のためエビデンスの高いレベルの試験は少ないが、PD の運動症状に対し塩酸アママンタジンと同様の効果を示す。振戦に対し効果を示すことが経験的に指摘されていたが、Levodopa と比して効果が優れていることはない。むしろ副作用として認知症の問題があり、近時記憶障害が問題となっている。この近時記憶障害は可逆的であるので、中止により回復することが報告されている¹¹⁾。

④ ドロキシドパ

すくみ足の現象に青斑核の関与が推定され、その神経伝達物質がノルアドレナリンであることから、その前駆物質であるドロキシドパが開発された。ドロキシドパは、進行期 PD を対象としている。有効率は低いものの、Levodopa 抵抗性の症状に対し、ある程度有効を示す。特に、すくみ足、構音障害、姿勢反射障害に有効であったとしている。起立性低血圧に対しても効果が期待されている。臨床データはわが国に集中しており、レベルの高いスタディがない。

⑤ ゾニサミド

日本で開発された抗てんかん薬で、10 年以上の使用経験がある。したがって安全性については十分な確証が存在する。この薬剤が臨床的に PD に有効であることが、Murata ら¹⁰⁾により報告された。作用機序については、MAO-B 阻害作用、チロシン水酸化酵素の mRNA の発現レベルの増加、その蛋白の増加を介したドパミン合成促進作用が推定されている。臨床的には wearing off の改善が主体となっており、しかも効果については通常用いられる投与量よりはるかに少ない量（てんかんでは、200～600 mg/日、抗 PD 作用としては 25, 50, 100 mg）で効果を示すことがわかっている。このゾニサミドの抗 PD 効果については、臨床現場における詳細な観察に基づいており、臨床現場の重要性が再認識された。今後ゾニサミドは、ランダム比較試験での有効性からわが国から発信された薬剤として注目されるであろう。

おわりに

現在 PD に使用可能な薬剤について解説した。最近のエビデンスに基づいた効果判定により、科学的証明に基づいた治療選択が可能となった。一方、PD は多様性に富んだ疾患群の集団であり、個々の患者によって治療効果は異なることも忘れてはならない。さらに最近では、基底核の生理学的アプローチから脳深部刺激療法の開発が行われ、有効性が報告されている。機能外科手術も選択肢に加わり、PD 治療は多岐にわたってきているといえる。選択肢は増えているものの、終生薬物療法は欠かすことができず、生活レベルは満足のいくものとは言い難い。また薬物療法と機能外科手術の時期的な問題など、解決しなければならぬ問題が残っている。本稿では薬物療法の概略について解説したが、薬物療法で生命予後は劇的に改善されているものの、依然未解決な問題があり、本質的原因の解明が望まれる。今後分子生物学的アプローチから一次的原因が明らかにされるのもそう遠くない未来にくるものと信じている。

文 献

- 1) Abe K, Takanashi M, Yanagihara T, Sakoda S: Pergolide mesilate may improve fatigue in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 13: 117-121, 2001-2002.
- 2) Evans AH, Lees AJ: Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: *Curr Opin Neurol* 17: 393-398, 2004.
- 3) Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K; Parkinson Study Group: Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351: 2498-2508, 2004.
- 4) Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C: Evidenced-based medical review update: Pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001-2004. *Mov Disord* 20: 523-539, 2005.
- 5) Hofmann C, Penner U, Dorow R, Pertz HH, Jahnichen S, Horowski R, Latte KP, Palla D, Schurad B: Lisuride, a dopamine receptor agonist with 5-HT_{2B} receptor antagonist properties: Absence of cardiac valvulopathy adverse drug reaction reports supports the concept of a crucial role for 5-HT_{2B} receptor agonism in cardiac valvular fibrosis. *Clin Neuropharmacol* 29: 80-86, 2006.
- 6) Ives NJ, Stowe RL, Clarke R, Wheatley K, Shah L: Dopamine agonists therapy in early Parkinson's disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Mov Disord* 19: S209, 2004.
- 7) Kuno S, Mizuta E, Yamasaki S, Araki I: Effects of pergolide on nocturia in Parkinson's disease: Three female cases selected from over 400 patients. *Parkinsonism Relat Disord* 10: 181-187, 2004.
- 8) 水野美邦, 大熊泰之, 菊地誠志, 久野貞子, 橋本隆男, 長谷川一子, 眞野行生, 三輪英人, 村田美穂, 山本光利, 横地房子, 沖山亮一, 金澤 章, 新保和賢, 中馬孝容, 東 琢哉, 丸山哲弘, 水田英二, 山崎俊三, 日本神

- 経学会 パーキンソン病治療ガイドライン作成小委員会：パーキンソン病治療ガイドライン. 臨床神経 42: 428-494, 2002.
- 9) Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, Yamamoto M, Hasegawa K, Origasa H, Kowa H; Japanese Pramipexole Study Group: Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 18: 1149-1156, 2003.
 - 10) Murata M, Horiuchi E, Kanazawa I: Zonisamide has beneficial effects on Parkinson's disease patients. *Neurosci Res* 41: 397-399, 2001.
 - 11) Nishiyama K, Momose T, Sugishita M, Sakuta M: Positron emission tomography of reversible intellectual impairment induced by long-term anticholinergic therapy. *J Neurol Sci* 132: 89-92, 1995.
 - 12) Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, Gimenez-Roldan S, Bergamasco B, Dujardin M, Grosset DG, Arnold G, Leenders KL, Hundemer HP, Lledo A, Wood A, Frewer P, Schwarz J: Pergolide versus Levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord* 21: 343-353, 2006.
 - 13) Olanow CW, Myllyla VV, Sotaniemi KA, Larsen JP, Palhagen S, Przuntek H, Heinonen EH, Kilkku O, Lammintausta R, Maki-Ikola O, Rinne UK: Effect of selegiline on mortality in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis. *Neurology* 51: 825-830, 1998.
 - 14) Parkinson Study Group: Pramipexole vs Levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 284: 1931-1938, 2000.
 - 15) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE: A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or Levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 342: 1484-1491, 2000.
 - 16) Reichmann H, Brecht MH, Koster J, Kraus PH, Lemke MR: Pramipexole in routine clinical practice: A prospective observational trial in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 17: 965-973, 2003.
 - 17) Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, Montastruc JL, Marsden CD: Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind Levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs* 55 (Suppl 1): 23-30, 1998.
 - 18) Stocchi F, Vacca L, Berardelli A, Onofri M, Manfredi M, Ruggieri S: Dual dopamine agonist treatment in Parkinson's disease. *J Neurol* 250: 822-826, 2003.
 - 19) Stoof JC, Booij J, Drukarch B: Amantadine as N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist: New possibilities for therapeutic applications? *Clin Neurol Neurosurg* 94 (Suppl): S4-S6, 1992.
 - 20) Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: Practice Parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 66: 976-982, 2006.
 - 21) Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyldermans L, Van Zandijcke M, De Sutter J, Santens P, Decoodt P, Moerman C, Schoors D: Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 363: 1179-1183, 2004.
 - 22) Yamamoto M et al: Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson's disease: A case-control study. *Neurology* (in press).

要 旨

パーキンソン病の薬物療法：最近の動向と問題点

服部 信孝

近年、わが国でも多数のドパミン作動薬の使用が可能になっている。一方、ELLDOPA STUDYの結果は、再度 Levodopa の作用が見直されることになった。今年『Neurology』に発表されたエビデンスに基づくレビューでは、はっきりと Levodopa は細胞毒性がないと肯定している。しかしながら、運動合併症状などを考慮すればドパミン作動薬から使用されることが推奨されるが、ELLDOPA STUDYの結果を受けて、Levodopa の開始時期については、従来より躊躇せずに早期の投与できることが想定される。もちろん、十分なエビデンスの検証が必要であることはいうまでもない。さらに機能的外科手術の登場で、薬物療法の限界と機能的外科手術の時期的問題など新たな課題を抱えている。

脳外誌 15: 734-740, 2006

Prognosis of Parkinson's Disease: Time to Stage III, IV, V, and to Motor Fluctuations

Kenichi Sato, MD,* Taku Hatano, MD, Kazuo Yamashiro, MD, Maki Kagohashi, MD, Kenya Nishioka, MD, Nana Izawa, MD, Hideki Mochizuki, MD, Nobutaka Hattori, MD, Hideo Mori, MD, Yoshikuni Mizuno, MD, and the Juntendo Parkinson Study Group

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Bunkyo, Tokyo, Japan

Abstract: We report a long-term outcome on a large cohort of Japanese patients with Parkinson's disease (PD). A total of 1,768 (793 men, 975 women) consecutive patients visited our clinic from 1 January 1989 to 31 December 2002. Among them, 1,183 patients (531 men, 652 women) came to our clinic within 5 years from the onset of disease and at the Hoehn & Yahr Stage III or less at the first visit. Long-term outcome was evaluated in this subcohort of the patients. We examined the duration to reach Stage III, IV, and V, and the duration to develop wearing off and dyskinesia. Time to reach Stage III was slightly but significantly shorter in women, in that 23.8% of men and 35.3% of women reached Stage III by the end of the 5th year; 49.7% of men and 63.3% of women reached Stage III

by the end of the 10th year, and 88.9% of men and 79.9% of women by the end of the 15th year ($P < 0.001$). Also, durations to develop wearing off and dyskinesia were shorter in women compared to men. These data suggest that the disease progression may be slightly faster for women. Young-onset patients showed significantly longer duration to reach Stage III, IV, and V but shorter duration to develop wearing off and dyskinesia. Not many studies are available in the literature on the long-term outcome of PD, and our data would be useful as a reference.
© 2006 Movement Disorder Society

Key words: Parkinson's disease; treatment; prognosis; Hoehn & Yahr stage; mortality

Long-term prognosis of patients with Parkinson's disease (PD) has greatly improved since the introduction of levodopa and other anti-PD drugs to the treatment. But not many studies are available on the long-term outcome of PD under the optimum treatment. There are many studies on the mortality of PD; however, it is hard to find studies addressing how long it would take to reach Hoehn & Yahr Stage III, IV, and V under the usual clinical practice setting. This situation prompted us to investigate the long-term outcome of PD patients on a large cohort. Our Medical Center (Juntendo University School of Medicine) is located in a central part of Tokyo and is one of the referral centers for movement disorders.

Therefore, our data could be considered as a representative on the long-term outcome of PD in Japan.

PATIENTS AND METHODS

Patients

We retrospectively reviewed all the hospital charts on patients who had visited our clinic and were diagnosed as PD from 1 January 1989 to 31 December 2002. The diagnosis of PD was made according to the criteria of Calne and colleagues,¹ and those patients who fulfilled the criteria for clinically probable PD or clinically definite PD were enrolled (total number = 1,768). Patients with secondary and symptomatic Parkinsonism were excluded. Hospital charts were reviewed systematically by board-certified or board-eligible neurologists of our department. Items to be checked are defined, and each reviewer was given a check sheet. Items checked included name, sex, date of birth, date of first visit, onset date and initial symptoms, order of medication and approximate date of start of each medication, date they reached Hoehn & Yahr Stage III, IV, and V, date and the

*Correspondence to: Dr. Yoshikuni Mizuno, Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo, Tokyo 113-8421, Japan. E-mail: y_mizuno@med.juntendo.ac.jp

Received 24 July 2005; Revised 6 January 2006; Accepted 16 February 2006

Published online 8 June 2006 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/mds.20993

causes of death, if applicable, date of onset of wearing off and drug-induced dyskinesia. End-of-dose deterioration, off-period dystonia, and off-period freezing were taken as the evidence for wearing off. Drug-induced dyskinesias were defined abnormal involuntary movements that appeared either at peak dose or at onset and end of dose. We did not include off-period dystonia in the drug-induced dyskinesia. Missing information was obtained by the telephone or letters to patients or their family members. The final neurological evaluation was made at the hospital visit closest to 31 December 2002. When the evaluation was made before 31 December 2002, absence of significant change in the neurological condition was confirmed at the next visit after 31 December. When significant changes occurred during that period, the data of the final evaluation were revised according to the information obtained from the patients and their caregivers. When patients did not visit our clinic on a regular base until 31 December 2002, we sent questionnaires to those patients so that we could evaluate the final condition during the study period. When they failed to respond to our questionnaires, neurological findings at their last visits were used and the disease durations were counted from the onset of the disease to the date of the last examination. We sent 825 inquiry letters and obtained response from 411. Of the 825 letters, 464 were to the subjects who fulfilled the entry criteria for long-term outcome analysis ($n = 1,183$) and we received responses from 213.

Durations to Stage III, IV, V, and to the onset of motor fluctuation were analyzed on a subcohort of the patients who visited our clinic within 5 years from the onset and at the Hoehn & Yahr Stage III or less so that we could obtain reliable information as to the time they had reached Stage III and the time they had developed motor fluctuations, if present at the first visit to our clinic. Hoehn & Yahr stage was evaluated at the best *on*, when they had wearing off. This study was approved by the Institutional Review Committee for the Ethics of Clinical Investigations.

Statistical Analyses

Long-term outcomes on the subcohort of patients who visited our clinic within 5 years from the onset and at Hoehn & Yahr Stage III or less were initially analyzed by Kaplan–Meier plots. The comparisons between men and women, between young-onset (50 or before) and late-onset patients (after 50), among initial symptoms, and among initial treatment were made with the log rank test. Kaplan–Meier plots and log rank tests were calculated using StatMate III (ATMS Corp., Tokyo, Japan). The comparative analysis of the age at death was performed

on all PD patients. The correlation diagram was drawn to use the age and the year at death. A multivariate analysis by conditional logistic regression was used to study the individual role of each factor, including the sex, onset of age, the starting drug, and the initial symptom. A multivariate analysis was calculated using StatView.

RESULTS

A total of 1,768 patients (793 men, 975 women) were diagnosed as PD during the study period, i.e., from 1 January 1989 to 31 December 2002. Demographic data are summarized in Table 1. The mean age (\pm SD) of onset was 57.2 ± 11.2 , and its distribution is shown in Figure 1. The peak age of onset was 60 to 64 years. The mean age (\pm SD) at the final evaluation was 66.1 ± 10.1 . The mean disease duration (\pm SD) was 9.41 ± 6.28 years, and the mean Hoehn & Yahr stage at the final evaluation (\pm SD) was 2.50 ± 1.02 . The number of the patients who received L-dopa as the initial treatment was 930 (65.2%), and the total number of patients who had ever received L-dopa was 1578 (89.2%). The maintenance doses of anti-PD drugs at the final evaluation are summarized in Table 2. Mean L-dopa dose at the final examination was 471.5 ± 198.6 mg.

Figure 2 shows distribution of Hoehn & Yahr stage according to the disease duration. When the disease duration was 5 years or less, percentages of patients at Stage I or less, II, III, IV, and V were 14.8%, 12.3%, 49.0%, 28.6%, 3.0%, and 0.7%, respectively. When the disease duration was 6 to 10 years, these percentages were 7.1%, 41.9%, 32.1%, 7.8%, and 1.8%, respectively; in the similar way, for 11 to 15 years, percentages were 2.4%, 28.7%, 33.9%, 13.3%, and 3.5%, respectively; for 16 years and longer 3.3%, 28.7%, 33.9%, 13.3%, and 3.5%, respectively. Percentages of deceased patients were 0.6% for the first 5 years, 5.0% for the next 5 years, 12.6% for the third 5 years, and 27.0% for the last five years.

Durations to reach Hoehn & Yahr Stage III, IV, V, and to the onset of motor fluctuations were evaluated in a sub-cohort of the patients who visited our clinic within 5 years from the onset and the Hoehn & Yahr Stage III or less. A total of 1,183 patients (531 men, 652 women) fulfilled these criteria. Demographic data on this sub-cohort are shown in Table 3. The duration to Stage III is shown in Figure 3. Percentages of patients who reached Hoehn & Yahr Stage III by the end of the 5th, 10th, and the 15th year after the onset were 30.2%, 57.2%, and 83.5%, respectively. A slight but significant difference was noted between men and women, in that women reached Stage III slightly but significantly earlier than men; i.e., 23.8% of men and 35.3% of women reached

TABLE 1. Demographic data on the total cohort

	Men	Women	Total
No. of patients	793	975	1768
Age of onset (yr)	56.5 ± 11.4	57.8 ± 11.1	57.2 ± 11.2
Age at the first visit (yr)	60.3 ± 10.8	61.8 ± 10.1	61.1 ± 10.5
Age at the last examination (yr)	65.3 ± 10.5	66.8 ± 9.8	66.1 ± 10.1
Disease duration (yr)	9.31 ± 6.14	9.50 ± 6.39	9.41 ± 6.28
Hoehn & Yahr stage at the first visit	2.13 ± 0.84	2.16 ± 0.91	2.15 ± 0.88
Hoehn & Yahr stage at the final evaluation	2.40 ± 0.93	2.58 ± 1.08	2.50 ± 1.02
Years to the use of L-dopa	2.95 ± 2.62	2.81 ± 2.64	2.87 ± 2.63
Years to the use of an agonist	4.73 ± 3.81	4.87 ± 3.98	4.81 ± 3.90
No. of patients who received L-dopa first	426 (53.7%)	504 (51.7%)	930 (52.6%)
No. of total patients who received L-dopa	709 (89.4%)	869 (89.1%)	1578 (89.2%)
No. of patients who received an agonist first 68 (8.6%)	103 (10.6%)	171 (9.7%)	
No. of total patients who received agonists	534 (67.3%)	662 (67.9%)	1196 (67.7%)
No. of patients who received other anti-PD 159 (20.1%) med	241 (24.7%)	400 (22.7%)	
Initial symptoms			
Tremor	365 (47.5%)	522 (54.7%)	887 (51.5%)
Gait disturbance	225 (29.3%)	255 (26.7%)	480 (27.8%)
Bradykinesia	155 (20.2%)	146 (15.3%)	301 (17.5%)
Others	24 (3.1%)	32 (3.4%)	56 (3.2%)
Side of initial symptom			
Right	409	457	866
Left	286	392	678

Mean ± SD.

Stage III by the end of the 5th year and 49.7% of men and 63.3% of women reached Stage III by the end of the 10th year; however, at the end of the 15th year, 88.9% of men and 79.9% of women reached Stage III. The overall difference was statistically significant ($P < 0.001$ by the log rank test). The multivariate analysis also confirmed the above male–female difference (data not shown).

The duration to reach Stage IV is shown in Figure 4. Percentages of patients who reached Hoehn & Yahr Stage IV by the end of the 5th, 10th, and the 15th year

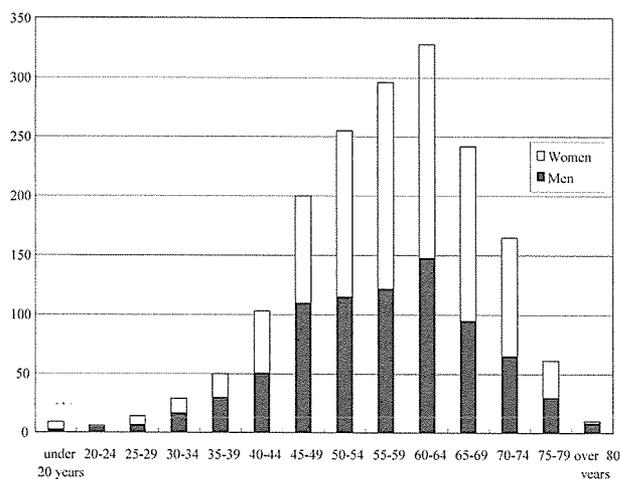


FIG. 1. The distribution of the age of onset. The peak age of onset was 60 to 64 years. The mean (\pm SD) age of onset was 57.2 ± 11.2 . There was no difference in the age of onset between men and women.

after the onset were 6.5%, 27.9%, and 41.2%, respectively. There was no significant difference between men and women. The duration to Stage V is shown in Figure 5. Percentages of patients who reached Stage V by the end of the 5th, 10th, and the 15th year after the onset were 2.1%, 16.5%, and 29.4%, respectively. Again there was no statistical difference between men and women.

The duration to develop wearing off fluctuations is shown in Figure 6. Percentages of patients who developed wearing off fluctuations by the end of the 5th, 10th, and the 15th year after the onset were 21.3%, 59.4%, 73.2%, respectively. Women developed wearing off slightly but significantly earlier than men ($P = 0.0064$). The duration to develop dyskinesia is shown in Figure 7. Percentages of patients who developed dyskinesia by the end of the 5th, 10th, and the 15th year after the onset were 8.4%, 35.1%, and 62.8%, respectively. Women developed dyskinesia slightly but significantly earlier than men ($P = 0.014$). Multivariate analysis also confirmed the above male–female difference (data not shown).

Then we examined influence of age of onset on the duration to reach Hoehn & Yahr Stage III, IV, and V and to wearing off and dyskinesia. Early-onset patients (50 years of age or younger) showed significantly longer duration to reach Stage III, IV and V, in that 14.7% of early-onset and 34.1% of late-onset patients (after 50) reached Stage III by the end of the 5th year from the

TABLE 2. Maintenance dose of anti-Parkinson drugs at the final evaluation

Drug	No. (men, women)	Men	Women	Total
L-Dopa (with DCI)	1304 (579, 725)	492.5 ± 196.7	454.7 ± 198.5	471.5 ± 198.6
Bromocriptine	139 (65, 74)	12.56 ± 8.10	10.33 ± 6.14	11.36 ± 7.17
Pergolide	514 (252, 262)	1.32 ± 0.74	1.11 ± 0.61	1.21 ± 0.68
Cabergoline	337 (135, 202)	2.68 ± 1.27	2.56 ± 1.27	2.61 ± 1.26
Talipexole	62 (24, 38)	1.48 ± 1.00	1.27 ± 0.93	1.35 ± 0.96
THP	467 (223, 244)	3.82 ± 1.72	3.99 ± 1.82	3.68 ± 1.61
Amantadine	484 (213, 271)	163.5 ± 62.6	167.0 ± 70.5	165.4 ± 67.1
Selegiline	285 (134, 151)	5.63 ± 2.17	5.01 ± 2.00	5.30 ± 2.10
L-Dopas	169 (80, 89)	466.7 ± 239.0	422.4 ± 175.2	477.9 ± 215.8

Mean ± SD.

onset, these percentages for early-onset and late-onset patients were 30.7% and 64.2% by the end of the 10th year, and 67.4 and 88.6% by the end of 15th year, respectively ($P < 0.001$ in log rank test). Regarding the duration to Stage IV, 3.5% of young-onset patients and 7.3% of late-onset patients reached Stage IV by the end of the 5th year; these percentages for young-onset and late-onset patients were 14.4% and 32.1% by the end of the 10th year and 25.4% and 42.0% by the end of the 15th year, respectively ($P < 0.001$). These percentages to reach Stage V were 1.9% and 2.1% by the end of 5th year from the onset, 7.4% and 19.4% by the end of the 10th year, and 12.9% and 35.7% by the end of the 15th year, respectively ($P < 0.001$).

Durations to the onset of wearing off and dyskinesia were significantly shorter for young-onset patients. By the end of the 5th year from the onset, 33.3% of young-onset and 18.1% of late-onset patients developed wear-

ing off; these percentages for young-onset and late-onset patients were 69.4% and 56.5% by the end of the 10th year and 85.1% and 68.2% by the end of the 15th year, respectively ($P < 0.001$). Regarding dyskinesia, 14.3% of young-onset patients and 6.8% of late-onset patients developed dyskinesia by the end of the 5th year from the onset; these percentages for young onset and late-onset patients were 39.2% and 34.0% by the end of the 10th year and 72.4% and 57.9% by the end of the 15th year, respectively ($P < 0.001$).

Then we analyzed the influence of initial symptoms on the duration to reach Hoehn & Yahr Stage III, IV, and V. The tremor-onset group and the bradykinesia-onset group showed significantly longer duration to reach Stage III compared to the gait disturbance-onset group ($P < 0.01$, data not shown). There was no significant difference between the tremor-onset and the bradykinesia-onset group. Initial symptoms in the bradykinesia group were usually disturbances of hand dexterity such as hand writing. Initial symptoms had no effect on the duration to reach Stage IV or Stage V.

In the same way we analyzed the influence of initial symptoms on the duration to develop wearing off or dyskinesia. Tremor-onset group showed significantly longer duration to develop wearing off compared with bradykinesia-onset and gait disturbance-onset groups ($P < 0.001$, data not shown). But initial symptoms were of no effect on the duration to develop dyskinesia.

Then we analyzed the effects of initial treatment on the duration to reach Hoehn & Yahr Stage III, IV, and V. The initial L-dopa group showed slightly but significantly shorter duration to reach Stage III. By the end of the 5th year, 32.7% of the L-dopa group and 23.1% of the dopamine agonist group reached Stage III; these percentages for the L-dopa group and the dopamine agonist group were 61.1% and 41.1% by the end of the 10th year and 82.1% and 76.3% by the end of the 15th year, respectively ($P < 0.05$). The group which was started with other drugs, mainly an anticholinergic or amanta-

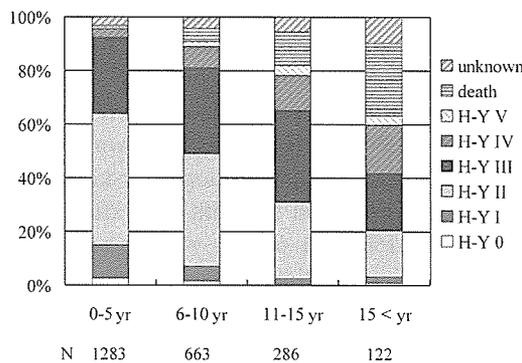


FIG. 2. Distribution of Hoehn & Yahr stages according to the disease duration. When the disease duration was 5 years or less, percentages of patients at Stage I or less, II, III, IV, and V were 14.8%, 49.0%, 28.6%, 3.0%, and 0.7% respectively. When the disease duration was 6 to 10 years, these percentages were 7.1%, 41.9%, 32.1%, 7.8%, and 1.8%, respectively; in the similar way, for 11 to 15 years, percentages were 2.4%, 28.7%, 33.9%, 13.3%, and 3.5%, respectively; for 16 years and longer 3.3%, 28.7%, 33.9%, 13.3%, and 3.5%, respectively. Percentages of deceased patients were 0.6% for the first 5 years, 5.0% for the next 5 years, 12.6% for the third 5 years, and 27.0% for the last five years.

TABLE 3. Demographic data on the subcohort in which long-term outcome was evaluated

	Men	Women	Total
No. of patients	531	652	1183
Age of onset (yr)	58.6 ± 10.7	59.9 ± 9.7	59.3 ± 10.1
Age at the first visit (yr)	60.8 ± 10.9	62.2 ± 9.7	61.6 ± 10.3
Age at the last examination (yr)	64.9 ± 10.6	66.4 ± 9.5	65.7 ± 10.1
Disease duration (yr)	6.35 ± 3.75	6.50 ± 3.69	6.43 ± 3.72
Hoehn & Yahr stage at the first visit	1.99 ± 0.77	2.01 ± 0.84	2.00 ± 0.81
Hoehn & Yahr stage at the final evaluation	2.38 ± 1.05	2.48 ± 1.13	2.43 ± 1.10
Years to the use of L-dopa (yr)	2.37 ± 1.49	2.44 ± 1.48	2.41 ± 1.49
Years to the use of an agonist (yr)	3.57 ± 2.51	3.46 ± 2.24	3.51 ± 2.36
No. of patients received L-dopa first	271 (51.0%)	300 (46.0%)	571 (48.3%)
No. of total patients received L-dopa	476 (89.6%)	583 (89.4%)	1059 (89.5%)
No. of patients received an agonist first	56 (10.5%)	93 (14.3%)	149 (12.6%)
No. of total patients who received agonists	337 (63.5%)	433 (66.4%)	770 (65.1%)
No. of patients received other anti-PD med	115 (21.7%)	175 (26.8%)	290 (24.5%)
Initial symptoms			
Tremor	242 (45.6%)	354 (54.3%)	596 (50.4%)
Gait disturbance	148 (27.9%)	168 (25.8%)	316 (26.7%)
Bradykinesia	111 (20.9%)	97 (14.9%)	208 (17.6%)
Others	15 (2.8%)	22 (3.4%)	37 (3.1%)
Side of initial symptom			
Right	268	307	575
Left	198	271	469

Mean ± SD.

PD, Parkinson's disease.

dine HCl, also showed similar time course as the dopamine agonist group (data not shown). Similar difference was also noted in the time to reach Stage IV ($P < 0.05$, data not shown). Initial treatment was of no effect on the time to reach Stage V or to develop wearing off or dyskinesia (data not shown).

Duration to death is shown in Figure 8. Percentages of patients who died by the end of the 5th, 10th, and 15th year from the onset were 0.7%, 10.2%, and 18.7%, respectively. No significant difference was noted between men and women. But age of onset had a significant effect on the duration to death. Duration to death was

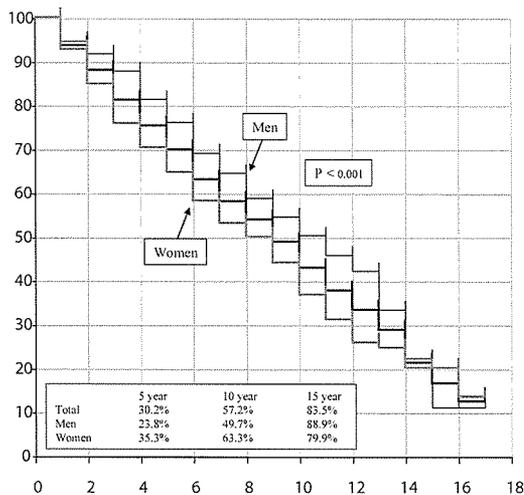


FIG. 3. The duration to reach Stage III. The ordinate indicates the proportion (percentage) of the patients remaining at Stage II or less. The abscissa indicates the years from the onset. Total number of the patients analyzed was 1,178 (men, 530; women, 648). The fine solid black line indicates men, the gray line women, and the heavy black line men and women combined. Women reached Stage III slightly but significantly earlier than men ($P < 0.001$).

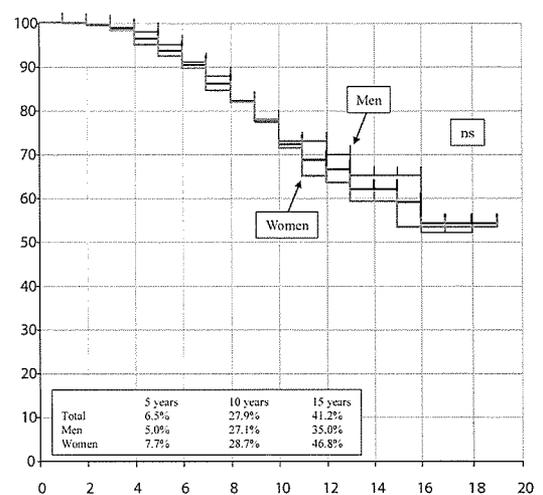


FIG. 4. The duration to reach Stage IV. The ordinate indicates the proportion (%) of the patients remaining at Stage III or less. The abscissa indicates the years from the onset. Total number of the patients analyzed was 1,181 (531 men, 650 women). The fine solid black line indicates men, the gray line women, and the heavy black line men and women combined. No significant difference was noted between men and women ($P = 0.212$).

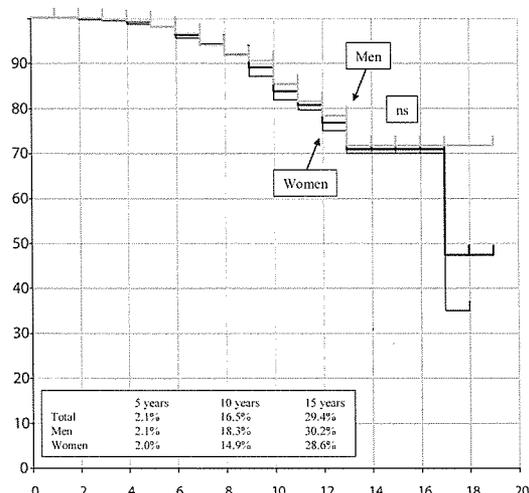


FIG. 5. The duration to reach Stage V. The ordinate indicates the proportion (%) of the patients remaining at Stage IV or less. The abscissa indicates the years from the onset. Total number of the patients analyzed was 1,181 (531 men, 650 women). The fine black line indicates men, the gray line women, and the heavy black line men and women combined. No significant difference was noted between men and women ($P = 0.444$).

significantly longer for young-onset patients in that 0.7% of young-onset patients and 0.7% of late-onset patients died by the end of the 5th year from the onset; these percentages for young-onset and late-onset patients were 1.7% and 12.8% by the end of the 10th year, and 7.6% and 22.6% by the end of the 15th year from the onset, respectively ($P < 0.01$). Initial treatment and initial

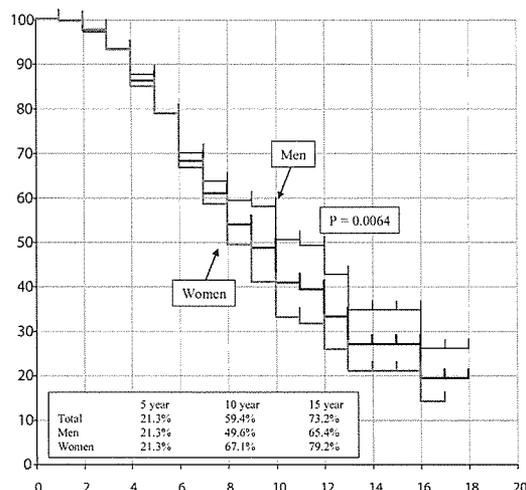


FIG. 6. The duration to develop wearing off. The ordinate indicates the proportion (percentage) of the patients without developing wearing off fluctuations. The abscissa indicates the years from the onset. Total number of the patients analyzed was 1,175 (527 men, 648 women). The fine black line indicates men, the gray line women, and the heavy black line men and women combined. Women developed wearing off significantly earlier than men ($P = 0.0064$).

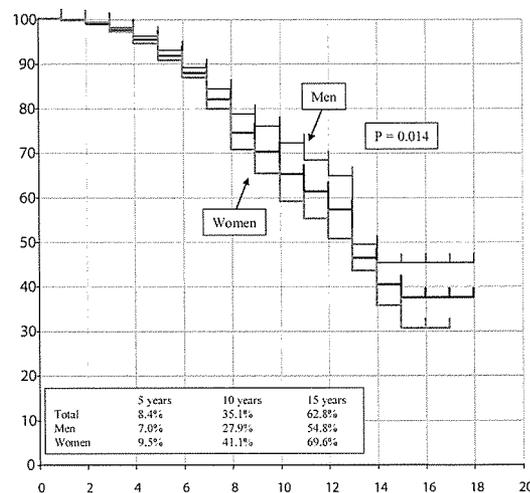


FIG. 7. The duration to develop dyskinesia. The ordinate indicates the proportion (percentage) of the patients without developing dyskinesia. The abscissa indicates the years from the onset. Total number of the patients analyzed was 1,177 (528 men, 649 women). The fine black line indicates men, the gray line women, and the heavy black line men and women combined. Women developed dyskinesia significantly earlier than men ($P = 0.014$).

symptom were of no effect on the mortality (data not shown).

As sex differences in these analyses were unexpected to us, we did multivariate conditional logistic regression analysis. Regarding sex, males had a protective effect on reaching Stage III ($P < 0.001$) and for developing wearing off ($P = 0.0002$) and dyskinesia (0.0039). But male

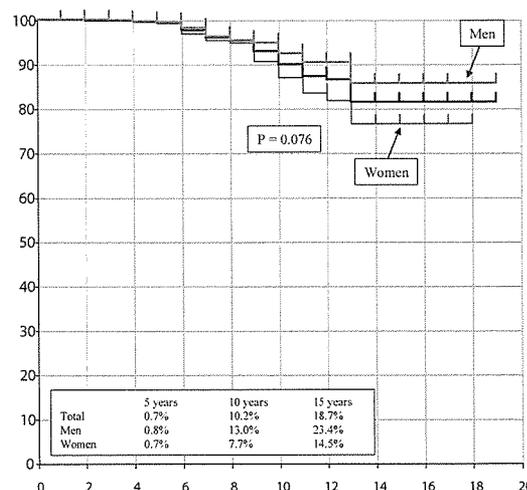


FIG. 8. The duration to death. The ordinate indicates the proportion (percentage) of the patients who remained alive. The abscissa indicates the years from the onset. Total number of the patients analyzed was 1,183 (531 men, 652 women). The fine black line indicates men, the gray line women, and the heavy black line men and women combined. No significant difference was noted between men and women ($P = 0.076$).

TABLE 4. Demographic data on deceased patients

	Men	Women	Total
Total no. of patients	793	975	1768
No. of patients who died	71	60	131
Age at death, yr (\pm SD)	71.9 \pm 8.0	74.2 \pm 8.7	72.9 \pm 8.4
Duration to death from the onset, yr (\pm SD)	13.2 \pm 7.9	12.4 \pm 6.8	12.8 \pm 7.4
Apparent mortality rate	9.0%	6.2%	7.4%

Mean \pm SD.

sex was the risk factor of mortality ($P = 0.025$). Regarding the age of onset, young age of onset (50 or before) had a protective effect on reaching Stage III ($P < 0.0001$), reaching Stage IV ($P < 0.0001$), reaching Stage V ($P < 0.0001$), and mortality ($P < 0.0001$), but it was a risk factor for developing wearing off ($P < 0.0001$) and dyskinesia ($P < 0.0001$). Regarding the initial treatment, dopamine agonist was a protective factor for developing wearing off compared to L-dopa ($P = 0.020$) and with other drugs ($P = 0.034$). Regarding the initial symptom, tremor was a protective factor for developing wearing off compared to bradykinesia ($P = 0.0028$) and gait disturbance ($P = 0.0011$). No other significant correlation was noted among the factors analyzed.

Causes of the death and mortality rate were further analyzed on the total cohort ($n = 1,768$). During the 14 years of the study period, 131 patients (71 of 793 men and 60 of 975 women) died (Table 4). The mean age at death was 71.9 ± 8.0 years for men and 74.2 ± 8.7 years for women (not significant). The duration from the onset to the death in these patients was 13.2 ± 7.9 years for men and 12.4 ± 6.8 years for women (not significant).

Causes of death are shown in Table 5. The most common identified cause was pneumonia. Many of our patients died at home, and we were notified of the deaths of the patients several weeks after the deaths, and it was not easy to determine the exact causes of deaths. The causes of the deaths had to be concluded as unknown in 50 (38.2%) of 131 patients. In addition, details of the premorbid conditions were not known in many patients. This finding is the reason why somewhat unclear and obscure causes of the death had to be listed in the table.

Then the age and the year of death of each patient was plotted in Figure 9 (men) and Figure 10 (women) with the life expectancy curve of Japanese general population as a reference. Linear regression curve for the age at death for male PD patients gradually approached the life expectancy curve of the male general population as time went on. As of year 2003, the life expectancy of the male general population was 78.45 years. The average age at death of the male patients calculated from the curve was 76.69 years (97.76% of the general population), not

TABLE 5. Causes of the death

Cause	No. (%)
Pneumonia	29 (22.1)
Sudden death	7 (5.3)
Cancer	5 (3.8)
Suffocation	5 (3.8)
Ileus	4 (3.1)
Death in bath tub	3 (2.3)
Trauma	3 (2.3)
Cerebral hemorrhage	3 (2.3)
Malignant syndrome	2 (1.5)
Respiratory failure	2 (1.5)
Myocardial infarction	2 (1.5)
Rupture of aortic aneurysm	2 (1.5)
Congestive heart failure	2 (1.5)
Multiple myeloma	2 (1.5)
Subarachnoid hemorrhage	2 (1.5)
Renal failure	1 (0.8)
Gastrointestinal hemorrhage	1 (0.8)
Acute cardiac failure	1 (0.8)
Hepatic failure	1 (0.8)
Septicemia	1 (0.8)
Aginge	1 (0.8)
Unknown	50 (38.2)
Total	131 (100)

significantly different from the male general population. On the contrary, the linear regression curve of the age at death of female patients had never reached that of the female general population. As of 2003, the life expectancy of the female general population was 85.63. In contrast, average age at death of the female PD patients studied was 76.23 (89.02% of the general population). The age at death for female PD patients was essentially the same as that of male PD patients. Female PD patients

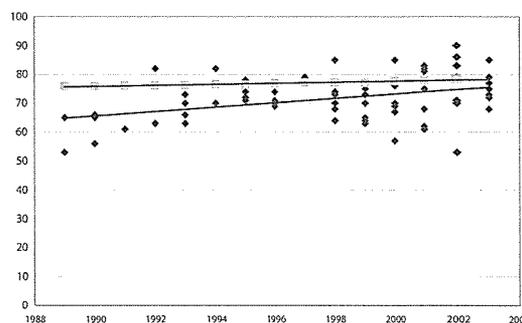


FIG. 9. The age and the year at death for the male patients. The ordinate indicates the age at death and the abscissa the year of death. The ages at death of male patients are plotted against the year at death (diamonds). The black line indicates the linear regression curve of age at death for male patients ($y = 0.006037x + 64.60$). The gray line indicates the life expectancy of the Japanese male general population (squares; $y = 0.001401x + 75.55$; the source of the data is the Vital Statistics of Japan, Ministry of Health, Labor and Welfare, Statistical Database). As of 2003, the life expectancy of the male general population was 78.36. The mean expected age of death of male Parkinson's disease (PD) patients at year 2003 was calculated as 76.69 from the linear regression curve.

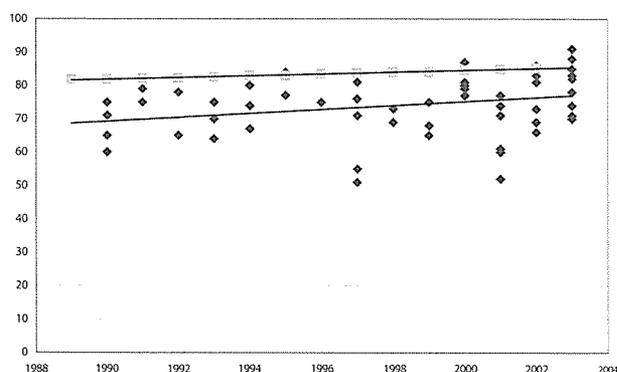


FIG. 10. The age and the year at death for the female patients. The ordinate indicates the age at death and the abscissa the year of death. The ages at death of female patients are plotted against the year at death (diamonds). The black line indicates the linear regression curve of age at death for female patients ($y = 0.003601x + 69.02$). The gray line indicates the life expectancy of the Japanese female general population (squares; $y = 0.002038x + 81.25$; the source of the data is the Vital Statistics of Japan, Ministry of Health, Labor and Welfare, Statistical Database). As of 2003, the life expectancy of the female general population was 85.33. The mean expected age of death of female PD patients at year 2003 was calculated as 76.23 from the linear regression curve.

lost approximately 8 years of longevity compared to that of the female general population in Japan.

DISCUSSION

Studies on long-term outcome of the patients with PD are few. Particularly, it was hard to find reports on the duration to reach Hoehn & Yahr Stage III, IV, and V in a large cohort of PD patients. Although the functional state of the upper extremities is not very well represented in the Hoehn & Yahr staging, it is a very useful measure to evaluate overall functions of PD patients. Generally, patients in Stage II or below were able to engage in social as well as daily activities without large difficulty. They can live an independent life, but there will be some restrictions in their activities in Stage III, and an independent life becomes difficult in Stage IV or above. Therefore, this is a good scale to estimate the overall activity state of the PD patients, and it would be nice to have some idea on how many years it would take to reach Stage III or IV for both clinicians and patients. We have to admit that there is a limitation in the accuracy of the data in retrospective studies like this one. We did Kaplan–Meier analysis instead of Cox analysis, as the former method was applicable in the presence of some missing data. We did our best to obtain missing data of patients who had been lost for follow-up by sending questionnaires and by telephoning; however, because of moves and of other reasons, follow-up information could not be obtained in 21.2% of the patients analyzed. In

these subjects, we had to use the clinical data at the last visit to our clinic and the duration of the disease was calculated from the onset of the disease to the last visit to our clinic. Therefore, we believe that prognostic data in terms of the disease duration were analyzed reasonably appropriately: prognostic data were always analyzed against the duration of the disease from the onset. However, we admit that this strategy is a weak point of our analysis, including the statistical method used and in interpreting our data; readers should keep this fact in mind.

Nonetheless, we believe that our data would give us approximate information on the long-term outcome of PD patients in an usual clinical practice setting. We did not intentionally delay the use of L-dopa and we used L-dopa when it became necessary. Although our center is a referral center, according to our medical system, any patient can visit our clinic without a referral letter. Therefore, not only advanced PD patients, but also many early-stage patients come to our clinic as can be seen from Table 3, in that average and mean Hoehn & Yahr stage at the initial visit was 1.99 ± 0.77 in the cohort of the long-term outcome study, indicating that many mild cases were included. Therefore, we believe that the patients we studied represent the general PD population in our country.

Hoehn & Yahr stage was evaluated at the best *on* in each patient when wearing off was present. It was difficult to evaluate the stage at *off* when usually patients stayed at home. In addition, we thought evaluation of Hoehn & Yahr stage during *on* phase was more important to know the level of activities of PD patients. In this respect, 27.9% of our patients reached Stage IV by the end of the 10th year from onset and 41.2% by the end of the 15th year from onset. In another word, 72.1% of the patients and 58.8% of the patients remained at Stage III or less at their best *on* by the end of the 10th and the 15th year from the onset, respectively. These results appeared to be more than expected for PD patients. We wanted to compare our results with those of similar studies reported in the literature; however, we could not find a similar study.

Regarding the frequency of wearing off in relation to the duration of the disease, 21.3% of the patients developed wearing off by the end of the 5th year from the onset, 59.4% by 10 years, and 73.2% by 15 years. Time to develop wearing off in our data is somewhat longer than those reported in the literature. It has been quoted frequently that the frequency of motor fluctuations increases by approximately 10% every year from the onset of the disease.² This rate would mean that the frequency of motor fluctuations at 5 years from the onset would be