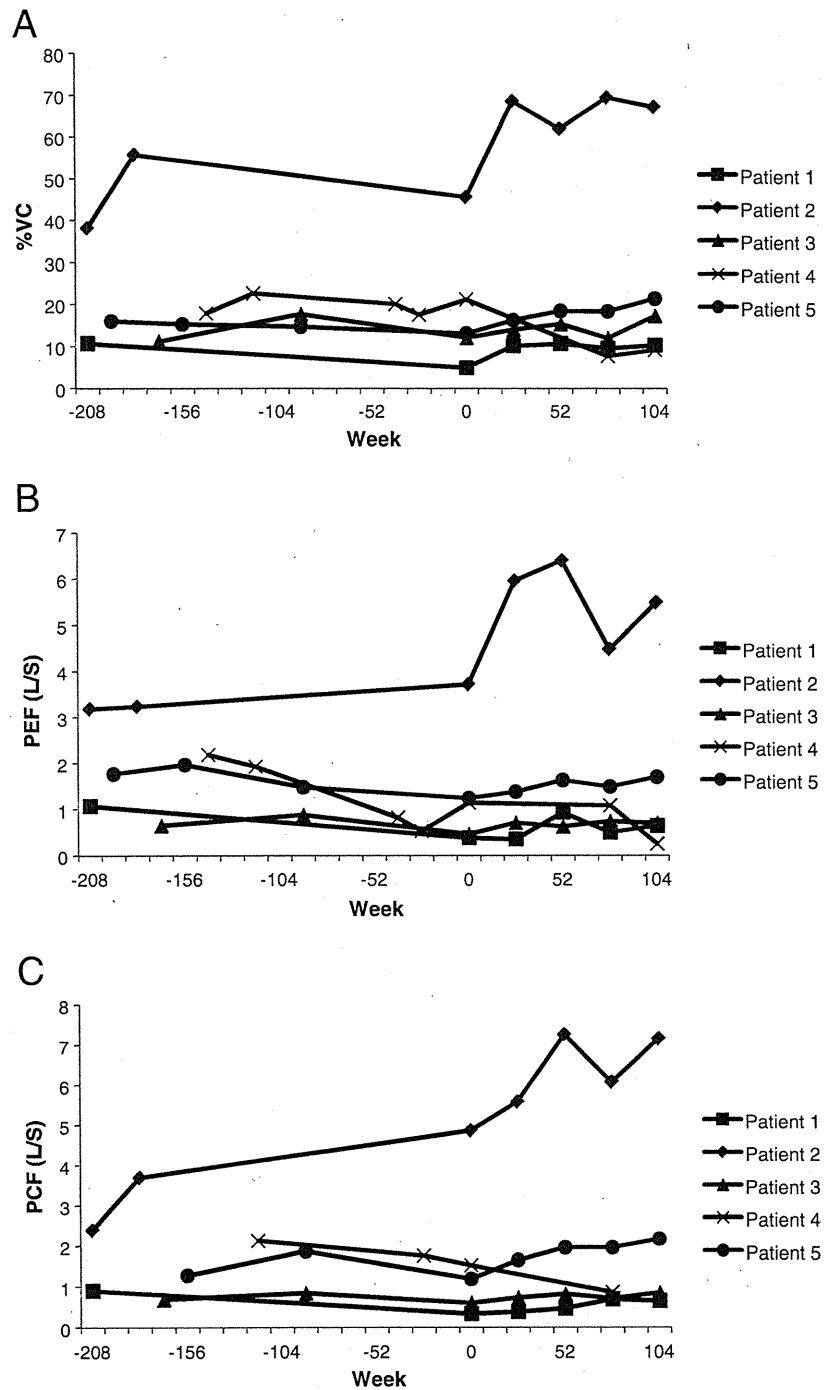


**Fig. 2a–d** Effects of ERT on respiratory function. Percent vital capacity (a), peak expiratory flow (b), peak cough flow (c), percent force vital capacity (d), and forced expiratory volume in the first second (e). Note the low values of all parameters prior to ERT and their improvement after ERT. The improvement is more pronounced in patients with spared baseline functions

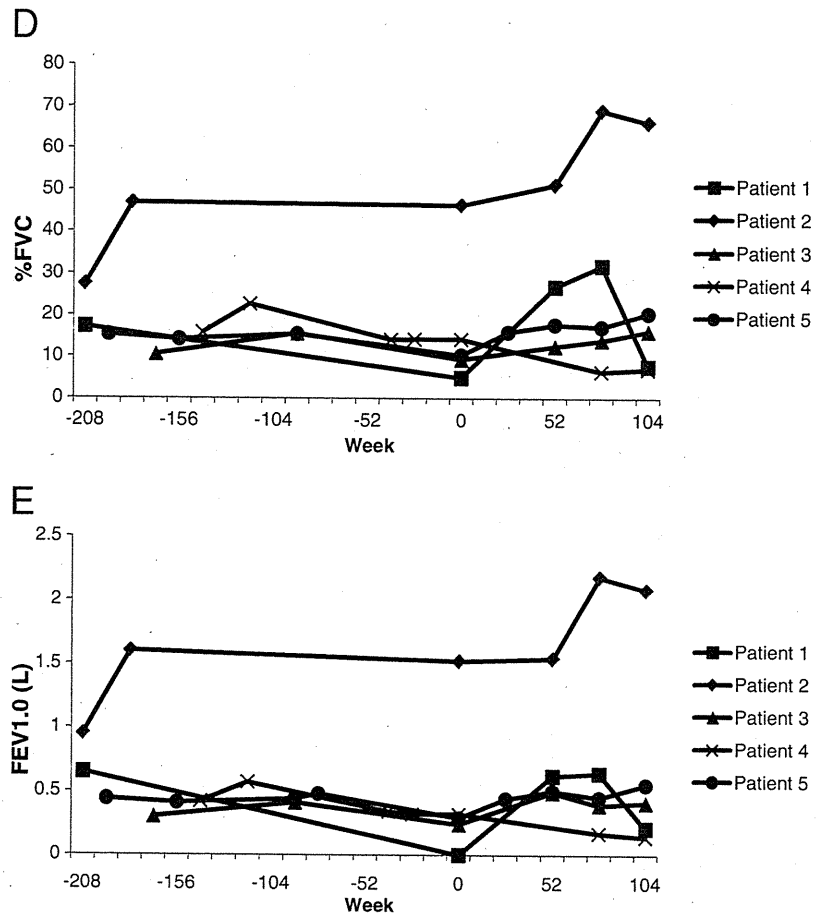


myotubes, followed by a gradual regeneration of myofibers. The observed effects of ERT may represent its acute effect on intracellular glycogen accumulation.

Younger or milder cases, including those presented in a randomized controlled study of ERT, showed a greater improvement over advanced cases (Winkel et al. 2004; Pascual-Pascual et al. 2006; van der Ploeg et al. 2010). Van der Ploeg and colleagues reported on ambulant patients

whose %VC was greater than 30 (van der Ploeg et al. 2010). In this clinical study, ERT elicited significant improvements in walking distance and stabilization of pulmonary function. On the other hand, efficacy of ERT in patients with advanced GSDII seemed to be milder or partial. A case report of a 67-year-old wheelchair-bound woman described alleviation of muscle symptoms following ERT, although pulmonary function tests showed no improve-

Fig. 2a–d (continued)



ment, suggesting cases with no respiratory recovery (Merk et al. 2007). Furthermore, one open-label observational study of ERT in 44 late-onset GSDII patients showed that both motor function tests and CK levels improved, and pulmonary function stabilized (Strothotte et al. 2010). Orlikowski et al. reported a 52-week follow-up of five patients (Orlikowski et al. 2011) with respiratory dysfunction as severe as in our patients, and respiratory and motor functions in all patients improved somewhat. Our data further these findings by suggesting that the improvements continue through the second year of ERT and that ERT is beneficial even for patients with advanced-stage Pompe disease.

Only patient 4 failed to show a clear recovery at the end of the follow-up period. However, grip and pinch powers increased in this patient at 60 weeks of ERT. Immobility and suspension of oral feeding resulted in reduction of muscle power, particularly in the masseter muscles. Pneumothorax also influenced the improvement in pulmonary function. Thus, we speculate that the small improvement was offset by the negative influence of pneumothorax. Because patients in similar condition at the beginning of the study responded to treatment (patients 3 and 5), one can rule out any effects of age, body weight, lean body mass,

and lung dysfunction on the prognosis. Variability in the response to treatment may reflect individual differences in disease severity at treatment initiation and rate of disease progression.

The benefits conferred by ERT may not be adequate when considering ERT costs, as none of the patients exhibited an improvement in Barthel index; however, observation before ERT indicated gradual deterioration before the therapeutic intervention was initiated (Table 2). In one study, dramatic changes did not occur at the advanced stage, although certain benefits were evident (Orlikowski et al. 2011). However, we speculate that patient conditions will deteriorate if ERT is terminated after the first year, a period showing the greatest improvements. Serial pulmonary function tests indicated that the respiratory function of our patients will sequentially deteriorate (Fig. 2).

Based on our assumption that therapeutic effects of ERT cannot be measured by MMT or morbidity function in 6-min walk tests, we attempted to measure muscle power in relatively spared functions. Occlusal force is known to decrease in parallel with disease progression in Duchenne muscular dystrophy (DMD) (Ueki et al. 2007). Occlusal,

**Table 3** Annual changes in parameters

Years	%FVC				FEV (L)				PEF (L)			
	1	2	1 vs 2	P: 1 vs 1 + 2	1	2	1 vs 2	P: 1 vs 1 + 2	1	2	1 vs 2	P: 1 vs 1 + 2
Patient 1	5.8	-1.1	4.7	21.9	-19.1	2.8	0.6	-0.4	0.21	0.55	-0.43	0.1
Patient 2	16.4	5.2	21.6	4.9	14.9	19.8	0.3	0.2	0.47	2.68	-0.91	1.8
Patient 3	3.3	1.9	5.2	3.2	3.6	6.8	0.3	-0.1	0.17	0.17	0.07	0.24
Patient 4 <sup>a</sup>	Not tested	Not tested	Not tested	Not tested	Not tested	Not tested	Not tested	Not tested	Not tested	Not tested	Not tested	Not tested
Patient 5	5.4	2.9	8.3	7.4	2.7	10.1	0.21	0.05	0.26	0.39	0.07	0.46

PCF (L)	Grip power (kg)				Pinch power (N)				Occlusal force (kgf)			
	1	2	1 vs 2	P: 1 vs 1 + 2	1	2	1 vs 2	P: 1 vs 1 + 2	1	2	1 vs 2	P: 1 vs 1 + 2
0.4	-0.05	0.35	0.7	0.3	1.0	6.4	-5.6	0.8	8.6	0.9	9.5	
2.39	-0.1	2.29	3.1	1.4	4.5	14.2	2.7	16.9	50	5.2	55.2	
0.22	0.03	0.25	0.020	0.020	0.885	18.8	0.1	18.9	18.7	3.5	22.2	
Not tested	Not tested	Not tested	Not tested	Not tested	Not tested	8	-3.3	4.7	Not tested	Not tested	Not tested	
0.77	0.21	0.98	6.4	1.1	7.5	4.2	-1.2	3	65.8	-1.8	64	

*%FVC* Percent vital capacity, *%FVC* percent force vital capacity, *FEV1.0* forced expiratory volume in the first second, *PEF* peak expiratory flow, *PCF* peak cough flow  
<sup>a</sup> Patient 4 could not be evaluated at 1 year after ERT initiation due to severe pneumothorax

grip, and pinch powers were relatively spared in all patients, except patient 1. Four of five patients could write, use utensils, fasten a button, or bite foods as efficiently as healthy people, although their data revealed some decrements compared to normal controls. Cranial muscle involvement is thought to be rare, but we found that occlusal force was mildly reduced in patients with advanced Pompe disease. This suggests that occlusal force is a sensitive parameter for assessing the response to ERT.

**Conclusions**

The present study showed that ERT improved respiratory function and muscle power for 2 years even in adult patients with advanced GSDII. Improved muscle strength resulted in better ADL and quality of life during the long follow-up period. Taking our results into consideration, we recommend the initiation of ERT in GSDII patients, irrespective of age and disease severity.

**Acknowledgments** This study was supported partly by the Research on Psychiatric and Neurological Diseases and Mental Health of Health and Labour Sciences research grants; partly by Research on Intractable Diseases of Health and Labor Sciences research grants; partly by a Research Grant for Nervous and Mental Disorders (20B-12, 20B-13) from the Ministry of Health, Labour and Welfare; partly by an Intramural Research Grant (23-4, 23-5) for Neurological and Psychiatric Disorders from NCNP; partly by KAKENHI (20390250); partly by Research on Publicly Essential Drugs and Medical Devices of Health and Labor Sciences research grants; partly by the Program for Promotion of Fundamental Studies in Health Sciences of the National Institute of Biomedical Innovation (NIBIO); and partly by a grant from the Japan Foundation for Neuroscience and Mental Health.

**References**

Bach JR (2004) Pulmonary defence mechanisms and cough peak flow. In: Management of patients with neuromuscular disorders. Hanley & Belfus, Philadelphia, pp 193–199

Case LE, Koeberl DD et al (2008) Improvement with ongoing enzyme replacement therapy in advanced late-onset Pompe disease: a case study. *Mol Genet Metab* 95:233–235

Engel AG, Hirschhorn RH, Hue ML (2004) Acid maltase deficiency. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds) *Myology*, 3rd ed. McGraw-Hill, New York, pp 1559–1586

Hermans MM, van Leenen D et al (2004) Twenty-two novel mutations in the lysosomal alpha-glucosidase gene (GAA) underscore the genotype-phenotype correlation in glycogen storage disease type II. *Hum Mutat* 23:47–56

Hirshhorn R, Reuser AJJ (2001) Glycogen storage disease type II; acid alpha-glycosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, pp 3389–3420

Hosoda T, Yanagisawa K (2000) *Handbook of physiotherapy*, 3rd ed (in Japanese). Igaku-Shoin, Tokyo

- Kishnani PS, Nicolino M et al (2006) Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 149:89–97
- Kishnani PS, Corzo D et al (2008) Recombinant human acid alpha-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 68:99–109
- Kondo I, Fukuda M (2000) Gross motor functional measure manual (in Japanese). Igaku-Shoin, Tokyo
- Lam CW, Yuen YP et al (2003) Juvenile-onset glycogen storage disease type II with novel mutations in acid alpha-glucosidase gene. *Neurology* 25(60):715–717
- Merk T, Wibmer T et al (2007) Enzyme replacement therapy in Pompe's disease. *Med Klin* 102:570–573
- Merk T, Wibmer T et al (2009) Glycogen storage disease type II (Pompe disease)-influence of enzyme replacement therapy in adults. *Eur J Neurol* 16:274–277
- Nicolino M, Byrne B et al (2009) Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidasealfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med* 11:210–219
- Orlikowski D, Pellegrini N et al (2011). Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 21:477–782
- Pascual-Pascual SI, Rubio P et al (2006) Sudden deterioration in nonclassical infantile-onset Pompe disease responding to alglucosidase alfa infusion therapy: a case report. *J Inherit Metab Dis* 29:763
- Pipo JR, Feng JH et al (2003) New GAA mutations in Japanese patients with GSDII (Pompe disease). *Pediatr Neurol* 29:284–287
- Rossi M, Parenti G, Della Casa R (2007) Long-term enzyme replacement therapy for Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase derived from Chinese hamster ovary cells. *J Child Neurol* 22:565–573
- Sasaki M, Sakuragawa N, Nonaka I (1992) A case of childhood-onset glycogen storage disease type II with 10-year-old onset (in Japanese). *SyonikaRinsho* 55:430–436
- Strothotte S, Strigl-Pill N et al (2010) Enzyme replacement therapy with alglucosidasealfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol* 257:91–97
- Tsujino S, Huie M et al (2000) Frequent mutations in Japanese patients with acid maltase deficiency. *Neuromuscul Disord* 10:599–603
- Tsunoda H, Ohshima T et al (1996) Acid alpha-glucosidase deficiency: identification and expression of a missense mutation (S529V) in a Japanese adult phenotype. *Hum Genet* 97:496–499
- Ueki K, Nagasawa K, Yamamoto E (2007) Bite force and maxillofacial morphology in patients with Duchenne-type muscular dystrophy. *J Oral Maxillofac Surg* 65:34–39
- van Capelle CI, Winkel LP et al (2008) Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 18:447–452
- van der Ploeg AT, Clemens PR et al (2010) A randomized study of alglucosidasealfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 362:1396–1406
- Winkel LP, van den Hout JM et al (2004) Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann Neurol* 55:495–502
- Yamamoto T, Ohsaki Y, Nanba E, Tsujino S, Sakuragawa N, Martiniuk F, Ninomiya H, Oka A, Ohno K, Ravaglia S, Danesino C et al (2008) Enzyme replacement therapy in severe adult-onset glycogen storage disease type II. *Adv Ther* 25:820–829
- Yamazaki M, Shintani M et al (1992) A case of acid maltase deficiency (juvenile type)-immunohistological and biochemical study (in Japanese). *Rinsho Shinkeigaku* 32:1266–1271

## Validation of the Japanese translation of the Swallowing Disturbance Questionnaire in Parkinson's disease patients

Toshiyuki Yamamoto · Kensuke Ikeda ·  
Harumi Usui · Masako Miyamoto · Miho Murata

Accepted: 5 October 2011  
© Springer Science+Business Media B.V. 2011

### Abstract

**Purpose** The Swallowing Disturbance Questionnaire (SDQ) was developed as a self-rated screening tool for dysphagia in patients with Parkinson's disease (PD). We developed the Japanese version of this questionnaire (SDQ-J), according to the cross-cultural adaptation guidelines, and examined its reliability.

**Methods** Subjects were 61 Japanese patients with PD (mean age,  $67.0 \pm 9.2$  years) who answered the SDQ-J before undergoing videofluoroscopic examination of swallowing (VF). We compared the findings of the questionnaire with the patients' aspiration status during VF.

**Results** Cronbach's alpha coefficient for the 15 questions of the SDQ-J was 0.84. According to the SDQ-J, 15 patients (24.6%) were diagnosed with dysphagia, while 9 patients (14.8%) aspirated liquid during VF. The sensitivity and specificity of the SDQ-J in predicting aspiration were 77.8 and 84.6%, respectively; therefore, the SDQ-J significantly predicted aspiration during VF ( $P < 0.01$ ). The positive predictive value (PPV) and negative predictive

value (NPV) for the SDQ-J were 0.46 and 0.96, respectively.

**Conclusions** The SDQ-J appears to be a reliable and useful screening tool for Japanese PD patients with aspiration. As the NPV was higher than the PPV in the SDQ-J, this questionnaire could potentially be used for early identification of severe dysphagia in patients with PD.

**Keywords** Parkinson's disease · Dysphagia · Questionnaires · Fluoroscopy

### Abbreviations

PD	Parkinson's disease
VF	Videofluoroscopic examination of swallowing
SDQ	Swallowing Disturbance Questionnaire
SDQ-J	Japanese version of the SDQ
H&Y	Hoehn-Yahr
PPV	Positive predictive value
NPV	Negative predictive value
SLP	Speech and language pathologist
FEES	Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing

T. Yamamoto (✉) · K. Ikeda · M. Murata  
Department of Neurology, National Center Hospital  
of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawahigashi-cho,  
Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan  
e-mail: yamamoto@ncnp.go.jp

H. Usui  
Department of Nursing, National Center Hospital  
of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawahigashi-cho,  
Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan

M. Miyamoto  
Department of Rehabilitation Medicine, National Center  
Hospital of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawahigashi-cho,  
Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan

### Introduction

Patients with Parkinson's disease (PD) who experienced dysphagia have reported greatly reduced quality of life (QOL) [1]; therefore, early diagnosis and treatment of the dysphagia of such patients is important. Videofluoroscopic examination of swallowing (VF) is the standard method used to diagnose dysphagia; however, it cannot be frequently used because it involves exposure to X-rays. The Swallowing Disturbance Questionnaire (SDQ), a self-rated

scale comprising 15 questions regarding the frequency of the dysphagia symptoms of during every meal, was developed as a screening tool for dysphagia in PD patients ("Appendix"). The worst total score of SDQ has been 44.5 points, and dysphagia is diagnosed when the total score is 11 points or more [2]. The SDQ is not yet recommended for widespread use because it has only been tested on a relatively small number of patients in a single PD population. Its translation into other languages followed by further extensive testing of the questionnaire has, therefore, been advised [3]. Accordingly, we created a Japanese version of the SDQ (SDQ-J) and examined its reliability in relation to the patients' aspiration status during VF.

## Patients and methods

### Patients

The subjects of this study were 61 Japanese patients with PD who were able to consume food orally (mean age,  $67.0 \pm 9.2$  years; 40 men, 21 women). These subjects were selected for inclusion in the study, irrespective of the subjective symptoms of dysphagia, from among 82 PD patients who were admitted for short periods to our hospital for evaluation or treatment of parkinsonism between April 6, 2010, and March 29, 2011.

All patients had been diagnosed with clinically definite PD [4] and were effectively treated with L-dopa. Cranial magnetic resonance imaging was performed on all subjects to exclude cerebral infarction and other neurodegenerative disorders. We excluded patients with other diseases that cause dysphagia and those who were being fed by tube or undergoing treatment for complications such as dehydration, pneumonia, delirium, or depression. Patients who had undergone VF within the previous year were also excluded to avoid overexposure to excessive radiation. Patients who could not fill out the questionnaire by themselves because of parkinsonism or dementia were also excluded.

This study was approved by the ethics committee of our institution (A2010-003), and written informed consent was obtained from all patients before beginning this study.

### Japanese version of the Swallowing Disturbance Questionnaire

We created the SDQ-J according to the guidelines for the cross-cultural adaptation of self-reported measures [5]. With the permission of the original author, two translators translated the SDQ into Japanese and a native English language speaker reverse-translated it into English. We sent the back translation to the original author for proof-reading, following which permission to use the complete

SDQ-J was granted. Because of the difference in the meal cultures, we made certain revisions in the questionnaire like "a cracker" was changed to "a rice cracker" and "pureed food" to "mashed food." All patients answered the SDQ-J without being supervised by the assessors before VF.

### Videofluoroscopy

During VF, the patients were seated in the same posture in which they ate their everyday meals, and fluoroscopy was performed from the side. The investigator used a syringe to inject a twofold dilution of 110% w/v liquid barium into the patient's oral cavity and gave the patient the signal to start swallowing. Patients who experienced wearing-off were tested during the "on" state. The patient's swallowing movements were recorded on DVD at 30 frames/s and evaluated for aspiration by an assessor after the test. In order to confirm the reliability of the evaluation of VF results, the same assessor re-evaluated thirty-five VF results and another evaluated same VF results independently. None of the assessors evaluating the VF results was notified of the findings of the SDQ-J.

### Statistical analysis

We compared the Hoehn-Yahr (H&Y) stage, sex, and age of the patients with aspiration with that of the patients without aspiration using Mann-Whitney *U* test. The inter-rater and intra-rater reliability of the evaluation of VF were tested by  $\kappa$  coefficient. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to determine the cutoff point for the total score of the SDQ-J [6]. We compared SDQ-J findings with aspiration status during VF using the Fisher's exact test. Values of  $P < 0.05$  were regarded as significant, and IBM SPSS® (ver. 18.0) statistical software was used for all analyses.

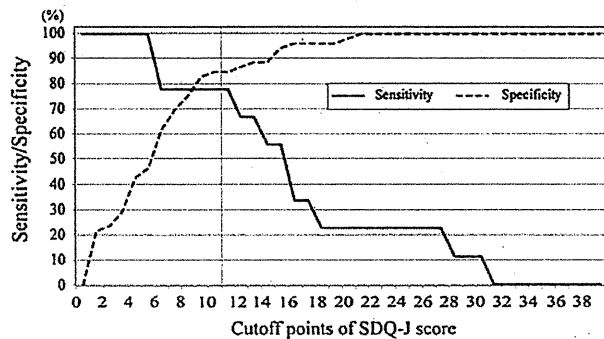
## Results

None of the subjects had difficulty comprehending the questionnaire or asked questions about its contents. Cronbach's alpha coefficient for the 15 questions of the SDQ-J was 0.84. With VF, 9 patients (14.8%) aspirated liquid and 52 patients did not aspirate (Table 1). The patients with aspiration had a significantly more severe H&Y stage than those who did not ( $P = 0.01$ ). No significant differences were observed in terms of age and sex. Evaluation of aspiration during VF was highly consistent, with significant internal consistency ( $\kappa$  coefficient 1.00), and consistency between assessors ( $\kappa$  coefficient 0.91, 95% confidence interval (CI) 0.88–0.94).

**Table 1** Results of videofluoroscopic examination of swallowing in patients with Parkinson's disease

	<i>n</i> (M:F)	Mean age	H&Y-I	H&Y-II	H&Y-III	H&Y-IV	H&Y-V
Aspiration (+)	9 (8:1)	69.6 ± 9.6	0	0	3	3	3
Aspiration (-)	52 (32:20)	66.5 ± 9.2	4	8	25	12	3
Total	61 (40:21)	67.0 ± 9.2	4	8	28	15	6

*M* male, *F* female, *H&Y* Hoehn–Yahr stage, aspiration (+), patient with aspiration during videofluoroscopic examination (VF); aspiration (-), patient without aspiration during VF



**Fig. 1** The receiver operating characteristics curve. This graph enables us to visualize the sensitivity and specificity curves on a single axis. The *x*-axis represents the cutoff points for the SDQ-J score, and the *y*-axis represents the sensitivity and specificity. The sensitivity and specificity curves cross at 9 points, but the sensitivity curve is flat between 6.5 and 11.5 points. When the cutoff score of the SDQ-J is equal to 11 points, its sensitivity is 77.8% and its specificity is 84.6%

In ROC analysis, the sensitivity and specificity curves crossed at 9 points and the sensitivity curve became flat between 6.5 and 11.5 points (Fig. 1). We determined 11 points to be an appropriate cutoff point for the SDQ-J because in a screening tool, when sensitivity is same, higher specificity is better. Then, 15 patients (24.6%) who scored more than 11 points on the SDQ-J were assessed to have dysphagia. The sensitivity of the SDQ-J in predicting aspiration was 77.8%, and its specificity was 84.6%; therefore, the SDQ-J significantly predicted aspiration ( $P < 0.01$ ) (Table 2). The positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were 0.47 and 0.96, respectively. The pre- and post-test probabilities of aspiration were relatively low, at 14.7 and 46.7%, respectively.

## Discussion

The original study for the SDQ reported that its Cronbach's alpha coefficient was 0.89 [2]. Cronbach's alpha coefficient was similar between the SDQ-J and the original scale, suggesting that the internal consistency of the SDQ-J was good and that this questionnaire would be reliable. According to the ROC analysis for the SDQ-J, 11 points was an appropriate

**Table 2** Results of the Japanese version of the Swallowing Disturbance Questionnaire in comparison with those of videofluoroscopic examination while swallowing liquid

SDQ-J finding	Aspiration during VF		
	Positive	Negative	Total
Dysphagia (+)	7	8	15
Dysphagia (-)	2	44	46
Total	9	52	61
Sensitivity	77.8%		
Specificity	84.6%		
Positive predictive value	0.46		
Negative predictive value	0.96		
Pre-test probability	14.8%		
Post-test probability	46.7%		

*SDQ-J* The Japanese version of the Swallowing Disturbance Questionnaire, *VF* videofluoroscopic examination of swallowing

cutoff point for the SDQ-J, and this cutoff point was the same as that of original study. The SDQ comprised of questionnaire about the swallowing function, and there were few culture-related questions. Therefore, unlike subjective QOL assessment tools, physical assessment tool such as SDQ may be less influenced by culture.

In the original study, the subjects were PD patients who were referred to a speech and language pathologist (SLP), and the authors suggested that the subjects might have experienced speech, voice, or swallowing disturbances. Indeed, 41 of the 57 subjects (71.9%) were diagnosed with swallowing disturbance by the SLP and fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES). The original study reported that the sensitivity of the SDQ was 80.5%, and its specificity was 81.3%. The pre- and post-test probabilities of aspiration in the original study were high, at 71.9 and 91.7%, respectively. We selected the present patients from our inpatient population, irrespective of subjective symptoms of dysphagia; moreover, we defined dysphagia as the presence of aspiration on VF. VF shows various abnormal findings in PD patients with dysphagia [7, 8], but the clinical importance of these findings has not been determined. However, aspiration during VF is a risk factor for the onset of pneumonia and the discontinuation of oral intake in patients with Lewy body disease, and the

cumulative rate of pneumonia up to 24 months after VF is higher in PD patients with aspiration [9]. Our wide selection of subjects and strict definition of dysphagia may be the reasons of the sensitivity of the SDQ-J being lower than those of the original SDQ.

For the original SDQ, the PPV and NPV were calculated as 0.92 and 0.62, respectively. The relationships between the PPV and NPV in the original SDQ were opposite to those in the SDQ-J. The PPV was relatively low in the SDQ-J, so a potential use of the SDQ-J might be for the early identification of severe dysphagia in PD patients, and some type of further objective test, such as VF or FEES, would be required to diagnose the dysphagia.

A higher modified H&Y stage and lower body mass index are useful clinical parameters to screen for severe dysphagia in PD [10]. Anxiety and depression are also known to adversely affect the results of the SDQ [11]. Even though SDQ is a questionnaire for dysphagia in PD patients, there are no questions associated with parkinsonism. Hence, when the SDQ or SDQ-J is combined with other parameters that are related to parkinsonism, their diagnostic accuracy may change.

To conclude, this study shows the reliability of the SDQ-J and suggests its usefulness to screen for aspiration in PD patients; therefore, we recommend using the SDQ as a screening tool to diagnose dysphagia in PD patients. In the future, we intend to evaluate the SDQ-J and other clinical findings in a larger subject population and improve the diagnostic accuracy of dysphagia in PD patients.

**Acknowledgments** The authors thank Y. Manor (Tel-Aviv Sourasky Medical Center) for the permission to use the SDQ and proof-reading the back translation. This work was supported by a TMC Young Investigator Fellowship from the National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Japan, and by an Intramural Research Grant (22-Y2) for Neurological and Psychiatric Disorders that was also awarded by the NCNP.

## Appendix

The questions of the original SDQ are enlisted below:

- (1) Do you experience difficulty chewing solid food like an apple, cookie, or a cracker?
- (2) Are there any food residues in your mouth, in your cheeks, under your tongue or stuck to your palate after swallowing?
- (3) Does food or liquid come out of your nose when you eat or drink?
- (4) Does chewed-up food dribble from your mouth?
- (5) Do you feel you have too much saliva in your mouth; do you drool or have difficulty swallowing your saliva?
- (6) Do you swallow chewed-up food several times before it goes down your throat?
- (7) Do you experience difficulty in swallowing solid food (i.e., do apples or crackers get stuck in your throat)?
- (8) Do you experience difficulty in swallowing pureed food?
- (9) While eating, do you feel as if a lump of food is stuck in your throat?
- (10) Do you cough while swallowing liquids?
- (11) Do you cough while swallowing solid foods?
- (12) Immediately after eating or drinking, do you experience a change in your voice, such as hoarseness or reduced?
- (13) Other than during meals, do you experience coughing or difficulty breathing as a result of saliva entering your windpipe?
- (14) Do you experience difficulty in breathing during meals?
- (15) Have you suffered from a respiratory infection (pneumonia, bronchitis) during the past year?

Questions 1–14 have following options and scores; Never, 0 point; Seldom (once a month or less), 1 point; Frequently (1–7 times a week), 2 points; Very Frequently (more than 7 times a week), 3 points. For the 15th question, “Yes” is 2.5 points and “No” is 0.5 points.

## References

1. Leow, L. P., Huckabee, M. L., Anderson, T., & Beckert, L. (2010). The impact of dysphagia on quality of life in ageing and Parkinson's disease as measured by the swallowing quality of life (SWAL-QOL) questionnaire. *Dysphagia*, *25*(3), 216–220.
2. Manor, Y., Giladi, N., Cohen, A., Fliss, D. M., & Cohen, J. T. (2007). Validation of a swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *22*(13), 1917–1921.
3. Evatt, M. L., Chaudhuri, K. R., Chou, K. L., Cubo, E., Hinson, V., Kompolti, K., et al. (2009). Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: Sialorrhea, dysphagia, and constipation—critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *24*(5), 635–646.
4. Calne, D. B., Snow, B. J., & Lee, C. (1992). Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *32*(Suppl), S125–S127.
5. Beaton, D. E., Bombardier, C., Guillemin, F., & Ferraz, M. B. (2000). Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*, *25*(24), 3186–3191.
6. Hanley, J. A., & McNeil, B. J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, *143*(1), 29–36.
7. Leopold, N. A., & Kagel, M. C. (1997). Laryngeal deglutition movement in Parkinson's disease. *Neurology*, *48*(2), 373–376.
8. Bushmann, M., Döbmeier, S. M., Lecker, L., & Perlmutter, J. S. (1989). Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's disease. *Neurology*, *39*(10), 1309–1314.



9. Yamamoto, T., Kobayashi, Y., & Murata, M. (2010). Risk of pneumonia onset and discontinuation of oral intake following videofluorography in patients with Lewy body disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *16*(8), 503–506.
10. Lam, K., Lam, F. K., Lau, K. K., Chan, Y. K., Kan, E. Y., Woo, J., et al. (2007). Simple clinical tests may predict severe oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *22*(5), 640–644.
11. Manor, Y., Balas, M., Giladi, N., Mootanah, R., & Cohen, J. T. (2009). Anxiety, depression and swallowing disorders in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *15*(6), 453–456.

## 参考文献

- 1) 日本神経学会(監), 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会(編): パーキンソン病治療ガイドライン2011. 医学書院, 2011
- 2) Aarsland D, Marsh L, Schrag A: Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24: 2175-2186, 2009
- 3) Chaudhuri KR, Schapira AH: Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 8: 464-474, 2009

## ハンチントン病

*Huntington's disease*

村田美穂 国立精神・神経医療研究センター病院・神経内科部長

## 疾患概念

**【定義・病型】** ハンチントン病は舞踏運動、認知症、精神症状(幻覚, 妄想, 抑うつ)を主な症状とし, 常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患である。第4染色体短腕先端部(4p 16.3)に存在するハンチントン病遺伝子(IT15)内のCAG反復配列の異常伸長を認める。

**【病態・病因】** 線条体, 特に尾状核の小型および中型神経細胞の著明な脱落が特徴的で, 不随意運動は線条体病変による。病変の主座は線条体といえるが, 進行期には大脳皮質の著明な萎縮も認め, 認知症については前頭・側頭葉皮質の広範な萎縮がその責任病巣である。

1993年に原因遺伝子が同定され, エクソン1内に存在するポリグルタミンをコードするCAG反復配列の異常伸長が原因であることが明らかになった。

CAG反復配列は正常では10-28リピートであるが, 患者では36-121リピートに伸長する。このリピート数は発症年齢とよく逆相

関し, 成人発症では40-55回程度であるが若年発症者では60回以上である。異常伸長は世代を経るごとにより伸長しやすくなり, 症状の発現もより若くなる傾向にある(表現促進現象 anticipation)。この傾向は特に父親からの遺伝にて起こりやすい。40回以上の異常伸長では浸透率は100%であるが, 36-39回では浸透率が低いとされている。なお, 遺伝子産物であるhuntingtinは全身の様々な組織で発現しており, 脳由来神経栄養因子(BDNF)の軸索輸送に関連するが, なぜ線条体が特異的に障害されるのかはまだ不明である。

**【疫学】** 欧米では常染色体優性遺伝形式をとる神経疾患で最も多い疾患といわれ, 有病率は100万人に50-80人程度とされているが, アジア, アフリカ系では低く, わが国では100万人に6-7人とされ, 患者総数として1,000人前後と考えられている。40歳代を中心に成年期の発症が約90%を占めるが, 20歳未満, あるいは60歳以上での発症もある。

## 診断のポイント

舞踏運動, 認知症, 精神症状の三大徴候, 尾状核の萎縮, 家族歴の存在が診断のポイントである。舞踏運動は手足など四肢末梢から始まり, 頸, 肩, 体幹, 声などにも出現する。通常舞踏運動はまねできるような動きであり, 本人もその動きを癖であると言ったり, 動作の最初は不随意であっても, 本人が気づき途中から頭を触るような随意運動にになってしまうこともある。問診をするなどで気をそらしながら, 常同的な運動が頻繁に出現するのを確認する必要がある。

認知症については, 注意力障害, 記銘力障害で気づかれるが, アルツハイマー病のような著明な即時記憶の障害が目立つ前に無為が前景に立ってくることが多い。

精神症状は易怒性, 易刺激性, 執着性などの性格変化の他, 幻覚, 妄想などの統合失調症様の症状を呈することもある。抑うつは半数程度に認め, 自殺の頻度は一般人口より5

倍高いという報告もある。明らかな症状が出現する前に万引きなど軽犯罪の常習や薬物・アルコール嗜癖などの病歴があることも少なくない。

これらの三大徴候が徐々に出現し進行するが、どのような順番で出るか、どの症状がより強いかは時期により、また患者により異なる。高齢発症者では認知症が前面に立ちごく軽度の不随意運動のみという場合もある。一方、若年発症では固縮型と呼ばれる、病初期からパーキンソニズムを主体とする病型を呈することがある。

脳MRI, CTでは、尾状核の萎縮が特徴的であるが、経過とともに、大脳皮質の萎縮も著明となる。

ハンチントン病は常染色体性優性遺伝形式をとり、しかも浸透率はほぼ100%であるので、家族歴は最も重要な情報で、詳細に聴取する必要がある。しかし65歳未満で死亡した場合は、非発症者か未発症かは断定できない。また、70歳代など高齢発症例では症状が軽微であることも多く、家族歴が明らかでない場合もある。

家族内に病理診断または遺伝子診断でハンチントン病の確定診断を得た患者がいない場合には、遺伝子診断が確定診断となる。遺伝子診断では、ハンチントン病遺伝子内のCAG反復配列の異常伸長を確認する。遺伝子診断を行う場合は、施行前に以下に述べるように、十分な遺伝カウンセリングを行うべきである。

鑑別診断としては、遺伝性が明らかでない場合は、薬剤性ジスキネジア、遅発性ジスキネジアの他、内科疾患(SLE, 糖尿病性ケトアシドーシス)に伴う舞踏運動などを鑑別する。遺伝歴がある場合には、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA), 脊髄小脳変性症17型(SCA17)との鑑別が重要である。両疾患とも、小脳症状、てんかん発作を認める点がハンチントン病との鑑別に有用である

が、ハンチントン病でまれに小脳症状やてんかん発作を呈することもあることが報告されており、遺伝子診断のみにて鑑別が可能な場合もある。DRPLAでは、小児期発病の場合はミオクローヌス、てんかん発作が特徴であり、成人発症ではMRI上著明な大脳白質変性と小脳萎縮を認める場合は、DRPLAを考慮する。

その他、有棘赤血球を伴う舞踏運動を呈する疾患として、常染色体劣性遺伝形式を示すことが多い有棘赤血球舞踏病 chorea-acanthocytosis, X染色体性劣性遺伝形式をとるMacleod症候群などがある。

## 治療方針

### A. 治療方針の概要

根本治療はまだなく、舞踏運動、精神症状に対して対症療法を行う。舞踏運動が中心で認知症、精神症状が比較的軽度の場合は、神経内科医が診療を担当していることが多いが、精神症状が強くなると、精神科医の介入は不可欠である。診療には神経内科、精神科、遺伝専門医(あるいは遺伝カウンセラー)の連携が重要である。全身的には不随意運動による易転倒性と進行期の嚥下障害に注意が必要である。

本疾患は厚生労働省難治性疾患克服研究事業の特定疾患に指定されており、認定により医療費が公費負担となる。また、40歳以上の場合には早発認知症として介護保険の対象となり得る。遺伝カウンセリングも含めた家族サポートも重要である。

### B. 薬物療法

#### 1. 舞踏運動

ハロペリドール、ペルフェナジンなどのドパミン受容体遮断薬を投与する。舞踏運動では筋トーンスが低いほうが不随意運動の振幅が大きくなることから、筋トーンスをやや亢進させるほうが効果は高いので、定型抗精神病薬を用いている。なお、若年の固縮型の患者ではL-dopaなどの抗パーキンソン病薬が効果を示すこともある。

最近米国でモノアミン枯渇薬である tetra-benazine が唯一のハンチントン病治療薬として認可された。わが国でも 2011 年にオーファンドラッグとして指定され、治験が開始されている。

**〔処方例〕** 軽度の場合は下記 1) を、中等度以上の場合は 2) を用いる。

- 1) ピーゼットシー糖衣錠 (2 mg) 3 錠 分 3 (保外) 眠気に注意して少量から開始する。必要に応じて 12 mg 程度まで増量する
- 2) セレネース錠 (0.75 mg) 2 錠 分 2 朝・夕食後 (保外) 舞踏運動の程度と薬物の副作用としてのふらつき、眠気などを勘案し、必要に応じて増量する

## 2. 精神症状

ハンチントン病患者は、抑うつ状態、幻覚、妄想、衝動行為などを示すが、十分なエビデンスのある薬物療法は知られていない。

抑うつ状態と不安に対しては SSRI を用いる (三環系抗うつ薬は鎮静作用、認知機能障害を来しやすいため注意が必要である)。SSRI 単剤で無効の場合には、SSRI に加えて気分調整剤であるバルプロ酸を使用する。炭酸リチウムは使用すべきでない。自殺企図が切迫しているときには修正型電気けいれん療法は有効である。

著明な幻覚、妄想がある場合は統合失調症に準じて治療する。リスパダール (リスパダール) やクエチアピン (セロクエル) は有効である。中等症以上の場合には、定型抗精神病薬 [ハロペリドール (セレネース) など] も使用する。

**〔処方例〕** 抑うつ状態に対して、効果をみながら下記 1) を 100 mg まで増量する。無効の場合は他の SSRI を投与してみる。それでも効果がない場合は、2) を追加する。

- 1) ジェイゾロフト錠 (25 mg) 1 錠 分 1 夕食後 (保外)

- 2) デパケン R 錠 (200 mg) 2 錠 分 2 朝・夕食後 (保外)

幻覚に対しては、下記 3) または 4) を用いる。コントロールできない場合は、5) を追加する。

- 3) リスパダール錠 (2 mg) 2 錠 分 2 朝・夕食後 (保外) 症状に応じて 6 mg まで増量
- 4) セロクエル錠 (25 mg) 1 錠 分 1 就寝前 症状に応じて 200 mg 分 2 朝・就寝前まで増量
- 5) セレネース錠 (1 mg) 3 錠 分 3 (保外) 必要に応じて 6 mg まで増量

## C. 患者・家族への対応

舞踏運動のみであれば生活への支障は比較的少ないが、精神症状、認知症が強くなると、生活が破綻し、家族の負担も非常に大きくなる。また、症状が軽度であっても、遺伝性疾患であることが本人および家族に大きな問題となる。ハンチントン病は 40 歳代をピークに発症するため、診断される頃に子ども世代が結婚、妊娠などを控えていることが多く、本人、配偶者、子どもにそれぞれ大きな問題となる。必要に応じて遺伝相談を紹介する。ハンチントン病の経験の多い神経内科医との相談や、支援グループ (日本ハンチントン病ネットワーク: JHDN <http://www.jhdn.org/>) の紹介も有用である。

## D. 遺伝子診断と遺伝カウンセリング

浸透率がほぼ 100% の常染色体優性遺伝の疾患であるため、発症者の遺伝子診断の結果は患者本人にとどまらず、家族への影響も大きいことを認識する必要がある。特に遺伝歴が明らかでない場合には、遺伝子解析による診断は家族への影響が極めて大きいため、必ずこの点についても十分説明した上で、遺伝子診断を行うかどうかを決定すべきである。したがって、遺伝子診断施行前には必ず遺伝カウンセリングを受けるべきである。

発症前診断は技術的には可能であるが、現在まだ治療法が確立していない疾患であるため、十分な遺伝カウンセリングをした後に、発症前診断を行うかどうかを決定する必要がある。通常、発症前診断を希望する者は陰性の結果を期待しており、陽性であった場合に誰がどのように支援していくかを十分に考える必要があり、陽性診断が出た場合、遺伝カウンセラーは診断後の支援にも関わる必要がある。したがって発症前診断の遺伝カウンセリングは経験のある臨床遺伝専門医や認定臨床遺伝カウンセラーが関わらない限り行うべきではない。

なお、遺伝性疾患に関する情報を得るためには、Gene Reviews Japan (<http://grj.umin.jp>)が有用である。

#### ■患者・家族説明のポイント

舞踏運動、精神症状、認知症が徐々に進行する常染色体性優性遺伝性疾患であることを説明する。遺伝カウンセラーなどの支援や支援グループの存在を伝えるとともに、異常遺伝子が発見されてから、治療研究が世界中で進行していることも伝えるべきである。

#### 参考文献

- 1) Pharmacological treatment of Huntington's disease. Taylor D, Paton C, Kerwin R (eds): The Maudsley Prescribing Guidelines. 9th ed, pp 470-471, Informa Healthcare, London, 2007
- 2) 難病情報センター:ハンチントン病(<http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/092.htm>)
- 3) 日本ハンチントン病ネットワーク(<http://www.jhdn.org/>(遺伝子診断についても述べられている))

## 進行性核上性麻痺

*progressive supranuclear palsy (PSP)*

神田 隆 山口大学大学院教授・神経内科学

### 疾患概念

**【定義・病型】** 進行性核上性麻痺(PSP)とは、40歳以降に発症し、①緩徐に進行するパーキンソニズム parkinsonism, ②認知症, ③核上性眼球運動障害を中核症状とする孤発性の神経変性疾患である。病理学的には、淡蒼球、視床下核、小脳歯状核、赤核、黒質、脳幹被蓋の神経細胞が脱落して神経原線維変化を認め、同部位の神経細胞およびグリア細胞内に異常リン酸化タウ蛋白(4リピート型優位)が蓄積するという特徴をもつ。特に、異常リン酸化タウの蓄積によって生じる房状アストロサイト tuft-shaped astrocyte の出現が本症に特徴的な病理所見であるといわれる。

**【病態・病因】** タウ蛋白の異常が病因と関連していると考えられる疾患群(タウオパチー tauopathy)の1つである。しかし、なぜ異常にリン酸化したタウ蛋白が神経細胞やグリア細胞に蓄積するのかについては現時点では不明。

**【疫学】** わが国での疫学調査の結果によると、有病率は人口10万人当たり5.8人とされている。男性に多く発症する。

**【経過・予後】** 緩徐進行性で薬物効果に乏しく、予後不良の疾患である。発症してから車椅子が必要になるまでが平均2-3年、臥床状態になるまでが4-5年とされる。平均罹病期間は5-9年という報告が多い。直接死因は肺炎や誤嚥による窒息などが多数を占める。

### 診断のポイント

臨床症状が何といても診断の決め手である。典型的な症状がそろっていれば診断は容易であるが、非定型例の確定診断は思いの外難しい。診断基準としては、厚生労働省の特

## パーキンソン病

Parkinson disease (PD)

岡本智子 国立精神・神経医療研究センター病院・神経内科医長

村田美穂 国立精神・神経医療研究センター病院・神経内科部長

### 疾患概念

【定義・病型】 パーキンソン病(PD)は振戦、固縮、無動、姿勢反射障害を主症状とする神経変性疾患で、中脳黒質緻密帯のドパミン作動性神経細胞の変性・脱落を特徴とする。

【病態・病因】 一次的原因は不明である。PDで障害されるドパミン細胞内には、レビー小体と呼ばれる細胞内封入体が蓄積し、その主たる構成要素は $\alpha$ -シヌクレインである。 $\alpha$ -シヌクレインは細胞内の物質輸送に関係しており、その構造変化により、細胞膜、ミトコンドリアなどに障害が起こり、細胞内の不要な蛋白質の分解が阻止されるなどの病因仮説が提唱されている。PDはほとんどが孤発例だが、5-10%は遺伝要因をもち、いくつかの原因遺伝子が同定されている。 $\alpha$ -シヌクレイン遺伝子は最初にPD原因遺伝子として同定され、その後その発現レベルとPDとの間に強い相関があることが明らかになっている。

【疫学】 わが国での有病率は10万人当たり約150人で、年間の新規発症は10万人当たり10-15人である。有病率は加齢とともに増加する。

【経過・予後】 一般的に発症後年数が経つにつれて症状は緩徐に進行する。治療薬の開発により生命予後は平均寿命と大きく変わらないが、長期罹患患者では嚥下障害が進行し誤嚥性肺炎を起こしやすく、生命予後に大きく影響する。

### 診断のポイント

#### A. 臨床症状

発症は50-70歳が多いが、10-20歳代で発

症する若年性パーキンソン病もある。初発症状は一側上肢の安静時振戦や歩行障害が多い。動作が緩慢となり、小声で、表情が乏しくなる。診察上、手関節などの歯車様筋強剛が特徴的である。さらに進行すると姿勢反射障害が出現する。PDはこれら運動症状が診断の要であるが、嗅覚障害、自律神経障害、感覚障害、気分障害(抑うつ、不安)、睡眠障害、幻覚・妄想、認知機能障害などの非運動症状に対する治療の重要性が注目されており、特に精神科の積極的な介入が不可欠となる症状も多い。PDではうつ病の頻度が高く、運動症状発症前から出現することもあり患者のQOLに大きな影響を及ぼす。典型的な大うつ病を呈する割合は少なく、罪業感、自責念慮はまれで、アンヘドニア、アパシーが多い。また精神症状には、幻覚、妄想、せん妄、興奮、強迫性症状、性行動の亢進、常同運動、病的賭博などがある。

従来、PDに伴う認知症は、PDが発症して長期経過した後に出現する場合、認知症を伴うパーキンソン病 dementia associated with PD (PDD)とし、認知症がPD症状より先行するか1年以内に発症するレビー小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB) (⇒351頁)と区別されていたが、両者は病理学的に同一と見なされている。認知症の特徴としては遂行機能障害、作動記憶障害、視空間認知機能障害がより目立つ。

PD進行期では、wearing-offといった運動症状の日内変動やジスキネジアが出現することが多いが、薬効が切れた「オフ時」には運動症状とともに、痛みや不安などの非運動症状の出現を認める場合もある。

#### B. 検査

一般血液所見で異常なく、頭部CT、MRIで特異的な所見はない。PDとDLBでは心臓の交感神経機能を評価する $[^{123}\text{I}]$ meta-iodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG)の心臓への集積が初期から低下するため、MIBG心筋シンチグラフィは他のパーキンソニズムを呈す



る疾患との鑑別に役立つ。

### C. 鑑別診断

パーキンソニズムを来す疾患には、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症などの変性疾患や、薬剤性パーキンソニズム、血管性パーキンソニズムなどがあり、抗パーキンソン病薬に対する反応や予後が異なる。薬剤性パーキンソニズムは高齢者に起こりやすく、数週あるいは月単位で進行することがPDとの大きな違いである。DLBはPDとアルツハイマー病合併例との鑑別が難しい場合があるが、DLBでは初期から認知機能障害と幻覚・妄想を呈し、脳血流SPECTで後頭葉の血流低下を認める。

### 治療方針

#### A. 治療方針の概要

PDの運動症状に対する治療には内科的治療と外科的治療がある。薬物療法が治療の中心で、症状の程度に合わせて複数の薬剤を併用することが多い。中でもL-ドパ(レボドパ)とドパミン受容体刺激薬(DA)が治療の中心となる。L-ドパは用量設定が容易で効果も強いが、長期服用によりwearing-offやジスキネジアといった運動合併症状が出やすい。DAは運動合併症頻度は少ないが効果が弱く、吐き気や浮腫、幻覚などの副作用はより出現しやすい。両者の長所、短所を生かして、初期治療薬を決定し、必要に応じて併用する。比較的若年者ではDAを中心に、高齢者や認知機能障害がある場合にはL-ドパを主体とする。

高用量(3 mg/日以上)の麦角系製剤使用では心臓弁膜症や心肺後腹膜線維症が発現する頻度が高いため、DAは非麦角系を中心に使用することが望ましい。また、麦角系DAを使用する場合には、投与前、投与後経時的に心エコー、胸部単純X線でチェックする。

また、L-ドパやDAでは副作用として眠気がある。特に非麦角系DAでは突発性睡眠や傾眠傾向が起こることがあり、自動車の運転や高所作業などに従事しないように指導

する。抗パーキンソン病薬の用量設定においては症状をみながら徐々に増量する。ドパミン系の過剰刺激による症状である幻覚やジスキネジアが強い場合には抗パーキンソン病薬の減量が必要となるが、抗パーキンソン病薬の急激な中断、あるいは脱水、感染で悪性症候群が惹起されることがあり注意が必要である。

### B. 薬物療法

#### 1. 運動症状に対する治療

a. 70歳未満の患者で認知機能障害のない場合

**処方例** 下記のいずれかを開始する。

- 1) ビ・シフロール錠(0.125・0.5 mg) 0.25 mg 分1-2 食後から開始し漸増。維持量は1.5-4.5 mg/日 分3
- 2) レキップ錠(0.25・1・2 mg) 0.75 mg 分3 食後から開始し漸増。維持量は3-15 mg/日 分3

上記非麦角系薬剤1), 2)が副作用のため使用困難な場合、かつ心臓弁膜症がない患者では、下記麦角系DA 3), 4)のいずれかの使用を試みる。

- 3) ヘルマックス錠(50・250  $\mu$ g) 50  $\mu$ g 夕食後より開始し漸増する。維持量は750-1,250  $\mu$ g/日
- 4) カバサル錠(0.25・1 mg) 0.25 mg 分1 食後から開始し漸増。維持量は2-3 mg/日

上記1)-4)で運動症状のコントロールが難しい患者では、次の用法でL-ドパを併用する。

b. その他

Hoehn-Yahr III以上の患者、またはII以下でも70歳以上の患者、認知機能障害のある患者、あるいは職業上の理由、転倒の危険などで早急にADLの改善が要求される場合にはL-ドパから開始する。

**R** 処方例

メネシット配合錠(100 mg)またはマドパ  
ー配合錠(100 mg) 1錠 分1-2 食後で  
開始し症状の経過をみながら漸増し、300  
mg/日 分3で効果を確認し、必要に応じ  
て400-600 mg/日 分3程度まで増量する

これらで治療してもL-ドパの効果持続時  
間が短縮し、次の服用前に薬剤効果が切れて  
しまうwearing-off現象に対しては、DAの  
増量またはL-ドパの効果をより持続させる  
ためにMAOB阻害薬(セレギリン)、COMT  
阻害薬(エンタカポン)、ゾニサミドを追加す  
る。不随意運動に対しては塩酸アマタジン  
が一定の効果を示すが、特に高齢者では幻覚  
が出現しやすいので注意が必要である。

幻覚や認知機能低下のない比較的若年の患  
者では、振戦が強い場合、抗コリン薬を試み  
てもよい。

薬剤で運動症状のコントロールが困難な場  
合は、視床下核深部刺激療法などの外科的治  
療を検討する。

## 2. 精神症状に対する治療

## a. 幻覚・妄想、衝動制御障害

PDで認める幻覚は幻覚であるという自覚  
を伴う場合が多いが、高度になると訂正不能  
となり、妄想や行動化を伴うことがある。幻  
視が多いが、幻聴も起こり得る。妄想は被害  
妄想や嫉妬妄想が多い。多くの場合薬剤誘発  
性だが、誘因として脱水や発熱、環境変化が  
ある。基本的には抗パーキンソン病薬の減量  
を試みるが、幻覚の自覚がある軽度の場合は  
運動症状の維持を優先し、経過観察する場合  
もある。妄想、行動化を伴う場合には精神科  
医の介入が必要であることが多い。精神症状  
の出現直前に加えた薬剤があればそれを中止  
し、さらに、抗コリン薬、アマタジン塩酸  
塩、セレギリン、DA、エンタカポンの順に  
減量・中止、それでも幻覚・妄想のコントロ  
ールが困難な場合にはL-ドパを減量・調整  
する。また、同時に非定型抗精神病薬である

クエチアピンやオランザピンを少量投与す  
る。ドネペジルや抑肝散も有効な場合があ  
る。

軽度-中等度の幻覚・妄想であればクエチ  
アピン(セロクエル)25-50 mgで軽減す  
ることが多い。クエチアピン25 mg以下の投与  
であれば、パーキンソニズムの極端な悪化は  
起こりにくい。

**R** 処方例

1) セロクエル錠(25 mg) 1錠 分1 夕  
食後より開始。症状の程度によって増  
量 (保外)

PD進行例で認知機能障害がある場合にも  
ドネペジル塩酸塩を投与する。また、2011  
年にわが国で発売されたりバスチグミンもそ  
の効果が期待される。

抑肝散はアルツハイマー型認知症やDLB  
の精神症状や行動異常に対して有用であると  
報告され、錐体外路症状の副作用が少ないと  
される。

2) アリセプト錠(3・5・10 mg) 3 mg  
分1より開始し、維持量は5-10 mg  
(保外)

3) ツムラ抑肝散エキス顆粒(2.5 g/包) 3  
包 分3 食前または食間 (保外)

重度の幻覚・妄想がある場合には、抗パー  
キンソン病薬の可能な限りの減量と、非定型  
抗精神病薬の増量が必要であるが、パーキン  
ソニズムの悪化は必至である。そのような場  
合には、悪性症候群、転倒による骨折、嚥下  
障害による誤嚥性肺炎の合併などに注意が必  
要である。重度の幻覚・妄想のある患者はま  
ず幻覚・妄想の治療を優先し、それらが消失  
またはかなり軽減した時点で徐々にL-ドパ  
を増量し、その後ごく少量のDA追加を試  
みることで、幻覚・妄想の抑制とパーキンソ  
ニズムの改善が可能となる患者も少なくない。  
したがって、幻覚・妄想の治療中パーキン  
ソニズムが悪化した時点での関節拘縮予



防, そしてその後の運動機能回復のためのリハビリテーションは非常に重要である。

PDでは治療と関連して病的賭博, 性欲亢進, 買いあさりなどの衝動制御障害が起こる場合がある。比較的若年発症の独身男性に出現しやすく, DA服用との関連が強いとされ, DAを中心とする抗パーキンソン病薬の減量・中止が必要となることが多い。

b. 抑うつ

抑うつ症状はPDに伴う非運動症状のうち最も頻度が高い精神症状で, 評価法によって異なるがその頻度は約40%といわれている。アンヘドニアやアパシーはPDのうつの中核をなす。運動症状のコントロールが不良な場合は, それ自体が抑うつや不安を惹起する可能性があるためまず最適な抗パーキンソン病薬による治療を行う。その上で, 下記の治療を選択する。ただし, 抗うつ薬とセレギリンの併用は禁忌である。

**【処方例】** 抑うつに対しては, 下記1)-3)のいずれかを用いる。

- 1) ノリトレン錠(10・25 mg) 30 mg 分3で開始し, 維持量 30-75 mg
- 2) デプロメール錠(25・50 mg) 50 mg 分2で開始し, 漸増する。150 mg/日まで投与可能
- 3) トレドミン錠(15・25 mg) 25-50 mg を初期量とし必要に応じて漸増。高齢者は60 mg/日まで, 一般的には100 mg/日まで投与可能

DAであるプラミペキソールは運動症状のみならずうつに対しても効果があり, 積極的に投与を試みる。下記4)を単独で開始または増量, あるいは上記1)-3)のいずれかと併用する。

- 4) ビ・シフロール錠(0.125・0.5 mg) 0.25 mg 分1-2 食後から開始し漸増。維持量は1.5-4.5 mg/日 分3

c. 不安

下記薬剤は, 主に off 時にみられる動悸や息苦しさなどの不安症状に対して, 0.5-1 mg 頓用投与で効果を認める場合がある。

**【処方例】** 不安に対しては, 下記のいずれかを用いる。

- 1) デバス錠(0.5 mg) 1-3錠 分1-3 症状に合わせて3 mg まで増量可能
- 2) ワイバックス錠(0.5 mg) 1-3錠 分1-3で投与開始し, 3 mg/日 まで投与可能

d. 睡眠障害

パーキンソン病患者には入眠障害, 頻回中途覚醒, REM睡眠行動障害(RBD)などの夜間の睡眠障害や, 日中過眠 excessive daytime sleepiness, 突発的睡眠 sudden onset of sleep などがみられる。睡眠の質が悪いと翌日の運動症状の悪化にもつながり, 睡眠障害の改善は重要である。

**【処方例】** 夜間睡眠障害に対して, 下記のいずれかを用いる。

- 1) レンドルミン錠(0.25 mg) 1錠 分1 就寝前
- 2) アモバン錠(7.5・10 mg) 7.5-10 mg 分1 就寝前
- 3) マイスリー錠(5 mg) 1-2錠 分1 就寝前
- 4) サイレース錠(1・2 mg) 1-2 mg 分1 就寝前

REM睡眠行動障害がある場合には, クロナゼパムが有効である。

PDは様々な運動症状・非運動症状を呈する疾患である。抑うつや不安によって運動症状が悪化し, 幻覚・妄想により患者のADL, 家族のQOLが低下することがしばしばあり, 精神症状の治療はPD治療の中で非常に重要である。

## 参考文献

- 1) 日本神経学会(監), 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会(編): パーキンソン病治療ガイドライン2011. 医学書院, 2011
- 2) Aarsland D, Marsh L, Schrag A: Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24: 2175-2186, 2009
- 3) Chaudhuri KR, Schapira AH: Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 8: 464-474, 2009

## ハンチントン病

*Huntington's disease*

村田美穂 国立精神・神経医療研究センター病院・神経内科部長

## 疾患概念

**【定義・病型】** ハンチントン病は舞踏運動, 認知症, 精神症状(幻覚, 妄想, 抑うつ)を主な症状とし, 常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患である。第4染色体短腕先端部(4p 16.3)に存在するハンチントン病遺伝子(IT15)内のCAG反復配列の異常伸長を認める。

**【病態・病因】** 線条体, 特に尾状核の小型および中型神経細胞の著明な脱落が特徴的で, 不随意運動は線条体病変による。病変の主座は線条体といえるが, 進行期には大脳皮質の著明な萎縮も認め, 認知症については前頭・側頭葉皮質の広範な萎縮がその責任病巣である。

1993年に原因遺伝子が同定され, エクソン1内に存在するポリグルタミンをコードするCAG反復配列の異常伸長が原因であることが明らかになった。

CAG反復配列は正常では10-28リピートであるが, 患者では36-121リピートに伸長する。このリピート数は発症年齢とよく逆相

関し, 成人発症では40-55回程度であるが若年発症者では60回以上である。異常伸長は世代を経るごとにより伸長しやすくなり, 症状の発現もより若くなる傾向にある(表現促進現象 anticipation)。この傾向は特に父親からの遺伝にて起こりやすい。40回以上の異常伸長では浸透率は100%であるが, 36-39回では浸透率が低いとされている。なお, 遺伝子産物である huntingtin は全身の様々な組織で発現しており, 脳由来神経栄養因子(BDNF)の軸索輸送に関連するが, なぜ線条体が特異的に障害されるのかはまだ不明である。

**【疫学】** 欧米では常染色体優性遺伝形式をとる神経疾患で最も多い疾患といわれ, 有病率は100万人に50-80人程度とされているが, アジア, アフリカ系では低く, わが国では100万人に6-7人とされ, 患者総数として1,000人前後と考えられている。40歳代を中心に成年期の発症が約90%を占めるが, 20歳未満, あるいは60歳以上での発症もある。

## 診断のポイント

舞踏運動, 認知症, 精神症状の三大徴候, 尾状核の萎縮, 家族歴の存在が診断のポイントである。舞踏運動は手足など四肢末梢から始まり, 頸, 肩, 体幹, 声などにも出現する。通常舞踏運動はまねできるような動きであり, 本人もその動きを癖であると言ったり, 動作の最初は不随意であっても, 本人が気づき途中から頭を触るような随意運動にしてしまうこともある。問診をするなどで気をそらしながら, 常同的な運動が頻繁に出現するのを確認する必要がある。

認知症については, 注意力障害, 記銘力障害で気づかれるが, アルツハイマー病のような著明な即時記憶の障害が目立つ前に無為が前景に立ってくることが多い。

精神症状は易怒性, 易刺激性, 執着性などの性格変化の他, 幻覚, 妄想などの統合失調症様の症状を呈することもある。抑うつは半数程度に認め, 自殺の頻度は一般人口より5

## はじめに

パーキンソン病 (PD) 患者では男性・女性を問わず、性機能障害出現頻度は比較的高く、37～65%とされている<sup>1)</sup>。Sakakibaraらのアンケート調査<sup>2)</sup>では、性欲減退、性交回数、オルガスムの低下、男性の勃起および射精の低下とも PD 患者では対照群に比較して有意に頻度が高かった。これらの性機能障害は患者および家族の QOL の低下に結びつくことである一方、患者側からは話題にしにくい部分もあることから、医療者側は性機能障害が起こり得ることを認識し、状況に応じて聞き出すことが重要である。

## 1 パーキンソン病と性機能障害

性機能障害にはさまざまな因子が関与するが、PD でみられる性機能障害も同様に、運動障害、薬物による影響、抑うつ、自律神経障害が関与していると考えられている。

## ▶ 自律神経障害

運動障害に先行して自律神経障害、特に性機能障害が出現しやすい多系統萎縮症では、反射性勃起の中枢である仙髄中間外側核が高度に障害されるが、PD では仙髄中間外側核の障害は比較的稀で、PD の性機能障害にどの程度自律神経障害が関与しているかの評価は難しい。しかし、陰部感覚やオルガスムにも自律神経系は関与することが知られている<sup>3)</sup>。

## 2 性機能とドーパミン系

## ▶ 内側視索前野

## ▶ 室傍核

性欲と勃起は視床下部の内側視索前野 (medial preoptic area ; MPOA) と室傍核 (paraventricular nucleus ; PVN) の調節を受けているが、MPOA/PVN は黒質ドーパミンニューロンの投射を受け、性的刺激により MPOA のドーパミン濃度が上昇する<sup>4)</sup>。また、実験動物ではドーパミンが勃起と交尾を促進することが知られている。さらにプロラクチン作動性ニューロンは性機能に抑制的に作用するが、ドーパミン作動性ニューロンはプロラクチン作動性ニューロンに抑制的に作用する。つまり、これらの実験的な結果はいずれも、ドーパミン刺激が性欲や勃起に促進的に作用することを示している。

### 3 性機能障害の治療

#### 1 ドパミン作動薬

上記の性機能におけるドパミンの役割を考慮するとドパミン作動薬はすべて効果があると考えられるが、実際には、L-ドパについては性機能障害に対する作用は明らかでない<sup>6)</sup>。一方、ドパミン受容体刺激薬であるアポモルヒネはPDの有無にかかわらず、勃起障害に効果があるとされ、欧米では使用されている。なお一般集団では、アポモルヒネとシルデナフィル(後述)との二重盲検試験で、シルデナフィルの有効性が有意に高いことが報告されている。カベルゴリンやペルゴリドについても、PDの性機能障害の改善効果が報告されている。

▶ L-ドパ

▶ ドパミン受容体刺激薬

#### 2 ホスホジエステラーゼ5阻害薬

現在、わが国では、勃起障害に対して、ホスホジエステラーゼ5阻害薬であるシルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィルの3剤が認可されている。ホスホジエステラーゼ5はヒト陰茎海綿体のcGMP分解酵素でこれを特異的に阻害することで、海綿体平滑筋弛緩を促進し効果を呈する。バルデナフィル、タダラフィルは食事の影響を受けにくいこと、タダラフィルは半減期が17.5時間と長い(他の2剤は4時間程度)ことが特徴である。ニトログリセリン、亜硝酸アミルなどの硝酸薬やNO供与剤を投与中の患者や90/50mmHg以下の低血圧患者では過度の降圧作用を示すことがあるため使用は禁忌となっている。主な副作用は頭痛、ほてり、視覚障害などである。

▶ ホスホジエステラーゼ5阻害薬

▶ 降圧作用

PD患者の性機能障害に対しては、シルデナフィル(50mg)は有効性のエビデンスがある<sup>7)</sup>が、バルデナフィル、タダラフィルについてはまだ検討されていない。PD患者には、比較的血圧が低い患者が多く、起立性低血圧を認める場合も少なくないので、使用には十分な注意が必要である。

#### 3 治療の実際

PD患者ではまずは固縮、無動などの運動症状を基準に抗PD薬で十分治療したうえで、残存した性機能障害について治療を考慮する。前述したように、性機能障害の原因はPDの運動障害、自律神経障害のみならず、抑うつ状態や薬物による影響の可能性もある。性機能障害を起こし得る薬物としては、降圧薬( $\beta$ ブロッカー、 $\alpha$ ブロッカー、サイアザイド系利尿薬)、ジゴキシン、抗潰瘍薬( $H_2$ ブロッカー)、抗うつ薬などがあるため、まず、併用薬物を確認する。一方、抑うつ状態では性機能障害を起こ