

# 13 Wilson 病

## 1 概 念

- ▶ Wilson 病
- ▶ 銅代謝異常症
- ▶ 肝障害
- ▶ 大脳基底核の変性

Wilson 病は常染色体劣性遺伝をとる銅代謝異常症で、主として肝障害、大脳基底核の変性を呈する疾患である。治療可能な疾患であり早期の診断が大切である。

19世紀の後半、pseudosclerosis という概念が multiple sclerosis の眼症状を欠くものとして認識された。1902年 Kayser がそのような1人の患者において角膜に緑色の色素沈着を観察した。1903年 Fleischer も同様の角膜の緑色の環状の色素沈着に気づいた<sup>1)2)</sup>。1912年 Wilson は本症についてその臨床と病理の古典的な論文を記した<sup>3)</sup>。

わが国における発症頻度は35,000～45,000人に1人で、保因者は100～120人に1人と推定されている。

## 2 病 因

- ▶ ATP7B
- ▶ セルロプラスミン蛋白
- ▶ 銅の代謝

病因遺伝子は *ATP7B* である<sup>4)</sup>。染色体13q14.3にあり、21個のエクソンからなる。

*ATP7B* の mRNA は肝臓で強く発現している。*ATP7B* 蛋白は膜蛋白であり、肝細胞内から胆汁に銅の排泄と、活性型セルロプラスミン蛋白の合成過程において銅の供給に重要な役割をしている。

銅の代謝<sup>5)</sup> のホメオスターシスは取り込みと排泄のバランスで銅中毒を防ぎ、銅を必要とする大切な酵素、すなわち、チトクロームオキシダーゼ、リシルオキシダーゼなど重要な酵素に銅を供給している。銅は食事から取り込まれる。細胞内の移送は、細胞に取り込まれ、細胞内の配置、利用、排泄からなる。銅の吸収は胃腸管の近位部にてなされる。メタロチオネイン (MT-I、MT-II) が銅の吸収の調整に関連する。腸管内の移送とともに銅の肝への取り込みにも関与する。MT-I、MT-IIとも16番染色体にマップされている。腸管から吸収後、銅は血漿に入り、第二銅の形でアルブミンに結合する。吸収後2時間以内に肝の蛋白に取り込まれる。肝では銅は胆汁に分泌され、または肝のリソゾームに MT の重合体の形で貯留され、またはアポセルロプラスミンに結合しセルロプラスミンを形成し、血中に入る。血清中の銅の95%以上がこの形をとる。

セルロプラスミンは $\alpha$ -グロブリンで1分子に6個の銅をもつ。銅の腸からの移送には関連しないが、多くの銅をもつ酵素の生成に際し、肝の銅を供給する機能をもつ。セルロプラスミンは細胞に ferritin として蓄えられている鉄を血漿中に分泌させる<sup>6)7)</sup>。

また、血清中の最も強力な抗酸化物質である。また、炎症反応を調節し、血清中の生体アミンの濃度を調節する。

セルロプラスミンは妊娠、炎症、肝硬変、悪性腫瘍、甲状腺機能亢進症、心筋梗塞などのとき増え、2ヵ月以下の乳児、鉄および銅欠乏性貧血で低下する。また、kinky hair 病でも低下する。

### 3 病 理

▶ hepatolenticular degeneration

歴史的には Wilson の報告の1年後、1913年に hepatolenticular degeneration の肝に多量の銅が蓄積していることが Rumpel により報告された<sup>8)</sup>。また、大脳基底核にも銅の濃度が高いことが Lüthy により証明されたが<sup>9)</sup>、これらの報告は1945年まで注目されなかった<sup>10)</sup>。すなわち、1945年 Wilson 病の患者の血清、肝、脳には銅が異常に高いことが Glazebrook により報告された。1952年、Wilson 病でセルロプラスミンが低値であることが報告された。その後長い間 Wilson 病はセルロプラスミン障害であると考えられていたが、無セルロプラスミン血症は本症と異なり、鉄の代謝の障害を呈することが明らかとなった<sup>11)</sup>。

▶ セルロプラスミン低値

銅の代謝異常は種々の臓器にその蓄積を呈する。肝は部分的な壊死を示し、壊死後の結節性の肝硬変を呈する<sup>12)</sup>。結節はさまざまな大きさで、線維性の組織で分けられている。一部の肝細胞は拡大し、脂肪滴、核内グリコーゲン、塊状の色素顆粒を含有する。周囲の実質に再生性の変化を伴う壊死細胞もみる。電顕では、銅ははじめは細胞質内全体に拡がっているが、後に病気が経過すると、銅はライソゾームの中に貯留し、破れやすくなる。銅はおそらくライソゾームの膜の脂肪の酸化を触媒し、リポフスチンの蓄積を起こす。腎臓内では尿管上皮細胞は変性し、その細胞質に銅の蓄積をみることがある。

脳では銅は可溶性の状態が存在する。特に発症が思春期より前の場合、大脳基底核が著しい変化を示す。レンガ色の色素沈着を呈し、被核はスポンジ様変性を呈し、しばしば小さい空洞を形成する<sup>13)</sup>。顕微鏡的には神経細胞の消失、軸索変性、原形質性星状膠細胞の増殖をみる。原形質性星状膠細胞のうち巨大なものはアルツハイマー細胞と呼ばれる。これらの細胞は Wilson 病に特異的ではない。Opalski 細胞は灰白質にみられる。これはおそらく変性した星状細胞である。約10%の患者では大脳基底核より皮質灰白質と白質が障害される。この場合も広範にスポンジ変性を示し、星状細胞の増殖をみる。銅は毛細管周囲と星状細胞内に蓄積し、しかし、一様に神経細胞内と基質には存在しない。脳幹、歯状核、黒質、脳回白質には変性性変化は少ない。銅は角膜にもみられる。角膜固有質に存在する。この蓄積が Kayser-Fleischer ring を形

▶ Kayser-Fleischer ring

成する<sup>14)</sup>。黄色から緑茶色を呈する。

## 4 臨床症候<sup>15)16)</sup>

進行性の経過で、一時的に改善、停滞を示す。常染色体劣性遺伝をとる。したがって、血族結婚の多いところに高頻度にみられる。

初発症状は小児期にしばしば肝障害で見つかり、神経所見なく急速な経過をとることもある。

神経学的な症状を主症状とする場合、発症は10～20歳と遅れる。しかし、稀に10歳未満にて発症する場合もある。通常、進行は緩徐である。

初発症状は、不明瞭な話し方、嚥下障害などの球症状が多い。小児期に急速に進行するジストニアで出現することも稀ではない。すなわち、ジストニア、固縮、高CK血症を伴う発熱で発症する場合もある。軽度の精神発達遅滞や情緒障害をみることもある。しかし、てんかん、知的退行は稀である。

▶ ジストニア

発症後間もなく典型的な笑ったような顔貌がみられるようになる。開口し涎をみることもある。言語はかなり障害される。本症の顕著な症状は振戦で、通常は片側から始まるが、進行とともに全身性になる。安静時にもみられるが、動作時、精神的な緊張時などに増強する。軽度で始まるが、やがて“羽ばたき振戦”といわれる激しい振戦となる。四肢の固縮、関節拘縮が進行性の経過をとる。知的退行、情緒不安定などは個人差がある。パーキンソニズム、進行性の舞踏アテトーゼ症状、片麻痺をみることもある。

▶ 振戦

▶ 羽ばたき振戦

Kayser-Fleischer ringは角膜内の茶色の色素が環状に出現するもので、はじめはスリットランプ検査により初めて見つかるが進行すると肉眼的にもみられるようになる。治療がなされないと神経症状発症後1～3年で通常肝障害で死亡する。

## 5 診断、鑑別診断

Wilson病が神経症状で発症する場合、10代に進行性の錐体外路症状として出現することが多い。診断は臨床的特徴に加え、検査所見を参考として行う。ATP7B遺伝子変異の種類は多く報告されている。

検査所見は血清セルロプラスミン値、血清銅の低下、尿中銅排泄量の増加である。肝機能異常、アミノ酸尿症をみる場合もある。

Kayser-Fleischer ringは本症に特異的である。小児にて神経症状があり、Kayser-Fleischer ringを欠く場合Wilson病は否定されるともいえる。発症前の大部分の患者

ではみられないが、肝症状で発症した患者の15%にはみられる。

しかし、セルロプラスミン低値は診断上必ずしも必発ではない。5～20%の患者では正常な銅蛋白を呈する。これらにつきヘテロかホモの発症前の状態かの診断は重要である。なぜならば後者の場合予防治療が推奨されている<sup>17)</sup>。

発症前の場合、Kayser-Fleischer ring、24時間尿中の銅排泄の増加、肝脾腫、画像の異常をみることもあるが、まったく正常のこともある。セルロプラスミン値が低値で肝機能障害、銅排泄異常を呈しないときはWilson病のヘテロのことが多い。肝生検を行う場合、銅染色、銅関連蛋白の組織検査、銅の定量を行う。肝の銅の濃度はWilson病では $3.9 \mu\text{mol/g dry weight}$ 以上である(正常は $0.2 \sim 0.6 \mu\text{mol/g}$ )。

MRIにて淡蒼球、尾状核頭部、視床にT1強調画像にて低信号、T2強調画像にて高信号となる特徴的な所見をみる。中脳、橋、小脳の異常、大脳萎縮をみることもある<sup>18)19)</sup>。これらのMRI所見は必ずしも臨床所見と平行しない。

## 6 治療、予後

Wilson病は症状の有無にかかわらず治療を要する。まず、銅を中毒量の銅を取り除くことである。その後その再蓄積を防ぐことを維持することである。しかし、Wilson病の銅代謝異常を正常化する治療法の確立はまだなされていない。

基本は銅をキレート剤により尿中に排泄させること、亜鉛剤により銅の吸収を阻害することである<sup>20)</sup>。また、銅の摂取を制限することも必要である。

▶ D-penicillamine

①まず、D-penicillamine (D-ペニシラミン)で始める。尿に銅を排泄することに役立つが時に副作用をみる。すなわち、治療の初期に不可逆的な神経症状の増悪を呈することがある。それらは皮疹、胃腸障害、脱毛などである。継続中にみられる副作用は多発性神経炎、多発筋炎、腎障害などである。これらの一部はピリドキシン投与にて予防することができる。

▶ ammonium tetrathiomolybdate

これらのD-ペニシラミンによる副作用の可能性のため、ammonium tetrathiomolybdateでの治療を行う場合がある。

▶ 塩酸トリエンチン

② Triethylene tetramine dihydrochloride (塩酸トリエンチン)も銅の排泄を促すキレート剤である。その効果はD-ペニシラミンより弱いが副作用の頻度は低い。

▶ zinc acetate

③ Zinc acetate (酢酸亜鉛)は維持療法として、また症状発現前に使用される。副作用は大変少ない。

肝障害の進行例では肝移植もなされる<sup>21)</sup>。

予後については早期からの適切な投薬治療が大切である。

症状の発現前からの投薬は症状の発症を防ぐ。治療の効果は、肝障害のみの場合、

神経症状の場合、肝障害と神経症状をみる場合の順に症状消失の割合が減ずる。

症状が消失している患者がキレート療法を中断すると肝機能障害が急速に進行する。

このように本症の治療は早期からの適切な投薬と維持が予後を左右するといえる。

(野村芳子)

#### 【文献】

- (1) Kayser B : Ueber einen Fall von angeborener grünlicher Verfärbung der Cornea. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 40 : 22-25, 1902.
- (2) Fleischer B : Über einer der "Pseudosklerose" nahestehende bisher unbekannte Krankheit (gekennzeichnet durch Tremor psychische Störungen, bräunliche Pigmentierung bestimmter Gewebe, insbesondere auch der Hornhautperipherie, Lebercirrhose). *Deutsch Z Nervenheilk* 44 : 179-201, 1903.
- (3) Wilson SAK : Progressive lenticular degeneration ; a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 34 : 295-509, 1912.
- (4) Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al : The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 5 : 344-350, 1993.
- (5) Vulpe CD, Packman S : Cellular copper transport. *Annu Rev Nutr* 15 : 293-322, 1995.
- (6) Davis W, Chowrimootoo GF, Seymour CA : Defective biliary copper excretion in Wilson's disease ; the role of ceruloplasmin. *Eur J Clin Invest* 26 (10) : 893-901, 1996.
- (7) Frommer DJ : Defective biliary excretion of copper in Wilson's disease. *Gut* 15 (2) : 125-129, 1974.
- (8) Rumpel A : Über das Wesen und die Bedeutung der Leberveränderungen und der Pigmentierungen bei den damit verbundenen Fällen von Pseudosklerose, zugleich ein Beitrag zur Lehre der Pseudosklerose (Westphal-Strümpell). *Deutsch Z Nervenheilk* 49 : 54-73, 1913.
- (9) Lürthy F : Über die hepato-lentikuläre Degeneration (Wilson-Westphal-Strümpell). *Deutsch Z Nervenheilk* 123 : 101-181, 1931.
- (10) Glazebrook AJ : Wilson disease. *Edinburgh Med J* 52 : 83-87, 1945.
- (11) Mukhopadhyay CK, Attieh ZK, Fox PL : Role of ceruloplasmin in cellular iron uptake. *Science* 279 (5351) : 714-717, 1998.
- (12) Strohmeyer FW, Ishak KG : Histology of the liver in Wilson's disease ; a study of 34 cases. *Am J Clin pathology* 73 : 12-24, 1980.
- (13) Richter R : The pallidal component in hepatolenticular degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 7 : 1-18, 1948.
- (14) Uzman LL, Jakus MA : The Kayser-Fleischer ring ; a histochemical and electron microscope study. *Neurology* 7 : 341-355, 1957.
- (15) Arima M, et al : Prognosis of Wilson's disease in childhood. *Eur J Pediatr* 126 : 147-154, 1977.
- (16) Slovis TL, et al : The varied manifestation of Wilson's disease. *J Pediatr* 78 : 578-584, 1971.
- (17) Walshe JM : Diagnosis and treatment of presymptomatic Wilson's disease. *Lancet* 2 (8608) : 435-437, 1988.
- (18) Prayer L, Wimberger D, Kramer J, et al : Cranial MRI in Wilson's disease. *Neuroradiology* 32 (3) : 211-214, 1990.
- (19) King AD, Walshe JM, Kendall BE, et al : Cranial MR imaging in Wilson's disease. *AJR Am J Roentgenol* 167 (6) : 1579-1584, 1996.
- (20) Brewer GJ : Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease. *Drugs* 50 : 240-249, 1995.
- (21) Bax RT, Hässler A, Luck W, et al : Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation. *Neurology* 51 : 863-865, 1998.

# 14 瀬川病

## 1 概念

▶ 姿勢ジストニア

小児期に発症する姿勢ジストニアである。瀬川らにより1971年「著明な日内変動を伴った遺伝性進行性基底核疾患」として初めて報告され<sup>1)</sup>、その後本症の運動障害がジストニアであることが瀬川本人により解析され、1976年「著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア Hereditary Progressive Dystonia with marked diurnal fluctuation (HPD)」とされた<sup>2)</sup>。1994年HPDの病因遺伝子が解明され<sup>3)</sup>、HPDが一疾患単位であることが明らかにされた。近年瀬川病として広く知られるところとなった<sup>4)</sup>。

▶ 著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア

▶ 瀬川病

1986年ヨーロッパでは瀬川症候群という terminology も使われたが<sup>5)</sup>、これは劣性遺伝性のチロシン水酸化酵素異常症も含んでいた。

▶ dopa responsive dystonia (DRD)

また、1988年欧米の一部では dopa responsive dystonia (DRD) とも呼ばれたが<sup>6)</sup>、当時臨床的に厳密に定義された DRD は HPD であった<sup>7)</sup>。

他のプテリジン異常症、小児期発症の PARK2 にみるジストニアは部分的に L-ドパ反応性である。したがって、瀬川症候群、DRD は瀬川病の病名としては適切ではない。

## 2 病因

▶ GTPシクロヒドローラーゼ1

1990年藤田と新宅によるHPDの一女兒患者の髄液解析より本症の病因はGTPシクロヒドローラーゼ1 (GCH1) 酵素の部分欠損であることが示唆され<sup>8)</sup>、次いで一瀬がGCH1の塩基配列を解明したことから瀬川は一瀬と共同研究を行い、HPDの原因遺伝子はGCH1をコードするGCHIであることが明らかにされた<sup>9)</sup>。以後、本症は優性遺伝性GCH1欠損症、または瀬川病と呼ばれるようになった。

GCH1はテトラヒドロピオプテリン (BH<sub>4</sub>) 生成の律速酵素であり、BH<sub>4</sub>はドパミン (DA) およびセロトニンの生成にかかわるチロシン水酸化酵素 (TH)、トリプトファン水酸化酵素 (TPH) の補酵素である。

## 3 病理

神経病理は黒質 DA 神経細胞のメラニン色素の減少と未熟性を示唆する神経細胞の

報告がある。Levy小体様の構造が報告されているが、変性性所見、グリオシスは無い<sup>9)</sup>。

組織化学的にはDA活性は線条体(被核に比し、より尾状核で)で低下、そのグラディエントは背側に比し、より腹側優位の低下、特に尾状核でストリオゾーム部に著明な低下が認められた<sup>10)</sup>。これはパーキンソン病と異なる点である。ストリオゾームは発達の早期に成熟する部であり、これは瀬川病が発達早期に始まる代謝異常がその病態の基礎にあることを示すといえる。

## 4 臨床症候<sup>1)2)4)11)14)</sup>

- ▶ 一側下肢のジストニア姿勢
- ▶ 内反尖足

典型的な瀬川病は6歳頃一側下肢のジストニア姿勢(多くは内反尖足)で発症、15歳くらいまでに他肢、および躯幹に拡がる。また、ジストニア性の固縮が増強する。20代以降は症状の進行は緩徐となり、ほぼ定常状態となる。この典型例は姿勢ジストニア型とされる。

一方、ジストニア姿勢に加えジストニア運動が加わる家系があり、これは動作ジストニア型とされる。

本症の症状は朝に消失または軽快しているが、午後から夕方になるに従い増強するという日内変動があることが特徴である。この日内変動は小児期には著明であるが、10代中頃以降は目立たなくなる。

また、10歳前後より8~10Hzの姿勢時振戦が一側上肢に出現するが、以後全身に拡がることもある。

また、未治療の場合身長伸びが緩徐となる場合もある。

- ▶ 姿勢ジストニア

姿勢ジストニア型の経過は黒質線条体DAニューロン終末部のTH活性の正常経年減衰性の低下(McGeerら)の経過をたどっており、これは本症の病態はTH活性が正常の20%以下で経過していることで説明できる。すなわち、TH活性そのものには進行性的変化はないことが示唆される。また、日内変動は黒質線条体DAニューロンの黒質ではみられず、終末部にてみられることから本症は終末部(線条体)のTH活性の減少によることを示唆するといえる。

- ▶ 動作ジストニア

一方、動作ジストニア型の小児発症例は典型例の如く下肢のジストニア姿勢で始まるが、8歳頃から上肢にジストニア運動が出現し、思春期以後斜頸、書痙が出現する場合がある。動作ジストニア型には成人発症例があり、その場合、斜頸または書痙で発症、下肢、躯幹のジストニア姿勢はなく、日内変動もない。稀に高齢にてパーキンソニズムで発症する場合もあるが、PDと異なり以後の経過は進行性でない。

臨床神経学的には固縮はplastic rigidity(可塑性固縮、鉛管様固縮)でなく、ジスト

▶ ジストニア性固縮

ニア性固縮(伸張反射を加えることによりみられる筋緊張の亢進)である。そのため、足第一趾の背屈をみることがある(線条体趾、striatal toe)。また、長期経過例では側関節の内反尖足位が固定し、正しい診断がなされず、アキレス腱の腱延長術を受けている例もある。振戦をみる場合も多くの場合歯車様の固縮はない。深部腱反射は亢進し、時に足クローヌス(足間代)を呈する例があるが、錐体路徴候はない。この場合線条体趾とバビンスキー反射の鑑別に注意を要する。歩行はジストニア姿勢を呈する歩行であるが、ロコモーションは保たれており、歩行不能例で、這い這いは可能である。突進現象は時にあるが、通常すくみはない。しかし、高齢発症のパーキンソニズムを呈した症例にて軽度のすくみをみた。

症状の左右差は常に存在し、姿勢ジストニア型では胸鎖乳突筋と四肢筋が交差しているが、動作ジストニア型では同側である。振戦、斜頸は四肢筋と同側である。

小脳系、感覚系、末梢神経、自律神経系、高次脳機能は正常である。

うつ症状を伴うことがあり、これはDA系の低下に加え、セロトニン系の低下の関与の可能性が示唆される。

## 5 診断、鑑別診断

診断は注意深い臨床歴と臨床所見により多くの場合可能であるが、検査所見(特に髄液中のネオプテリン値の低下、GCHI遺伝子の変異の証明)が役立つことがある。

検査所見で、当初、瀬川らは終夜睡眠ポリグラフの詳細な解析によりレム睡眠での筋攣縮の低下から本症の病態が黒質線条体DA系の終末部のTHの低下によることを示唆した<sup>15)</sup>。

髄液のネオプテリンとピオプテリン値の低下をみる<sup>16)</sup>。末梢有核球のGCHI活性の低下の報告もあるが、現時点では測定法が大変困難である。

GCHIは染色体14q22.1-22.2に連鎖し、6つのエクソンから成り立っている。瀬川病はGCHIのヘテロの変異による。変異の部位、種類は多様であり、一部の患者ではphenotype-genotypeの関連がある<sup>4)</sup>。

臨床的に典型例でも遺伝子異常が証明されず、髄液検査の所見も必ずしも異常を呈しない例があり、最終的には現時点では臨床的特徴による。

鑑別診断は、まずL-ドパに反応するジストニアが挙げられる<sup>17)</sup>。

▶ プテリジン代謝異常症

これらには他のプテリジン代謝異常症が大切である、劣性遺伝性GCHI欠損症、劣性遺伝性ピルボイド・テトラヒドロプテリン・シンターゼ(PTPS)欠損症、劣性遺伝性セピアプテリン・リダクターゼ(SPR)欠損症がある。

劣性遺伝性GCHI欠損症は乳児期早期からの運動・精神発達遅滞、躯幹筋緊張低



下、セロトニン欠損の症状、痙攣、発熱をみる。

劣性遺伝性 PTPS 欠損症はほかに早期からの運動・精神発達遅延を呈し、筋緊張低下、痙攣を伴う。症状の日内変動を呈することもある。

劣性遺伝性 SPR 欠損症は早期からの運動・精神発達遅延、筋緊張低下を呈し、oculogyric crises を呈する。症状の日内変動もみる。

劣性遺伝性 Dihydropterin・リダクターゼ (DHPR) 欠損症も L-ドパ反応性のジストニアを呈する。本症は筋緊張低下、運動・精神機能低下、てんかんを伴う。

劣性遺伝性 TH 欠損症も鑑別を要する。しかし、本症は発達早期からの進行性脳症の症状を呈し、筋緊張低下、運動・精神機能低下、錐体路症状、眼瞼下垂、oculogyric crises を呈する。症状により小児期ジストニアで発症することもある。

▶ 瀬川症候群

Deonna が L-ドパ反応性のジストニアを瀬川症候群といい、劣性遺伝性の HPD もあるとした。これは TH 欠損症の存在の確定以前であり、劣性遺伝性 TH 欠損症を含んでいた。

劣性遺伝性日内変動を伴う若年性パーキンソニズム (PARK2) も鑑別を要する。本症は 20～40 歳にパーキンソニズムで発症するが、日内変動を呈する下肢のジストニア姿勢で小児期 10 歳前後に発症することもあり、その場合瀬川病より発症年齢はやや遅れることが多い。10 代後半以降、姿勢振戦を伴うパーキンソニズムに移行する。PET スキャン、MIBG 検査が PD との鑑別に役立つことがある。

## 6 治療、予後

▶ L-ドパ

治療は L-ドパ単剤で 20mg/kg/日、または脱炭酸化酵素阻害薬併用薬では 4～5mg/kg/日の投与にて永続的な効果を見る<sup>2)4)8)11)18)</sup>。しかし、動作ジストニア型では姿勢ジストニアに比し効果が不十分なことがある<sup>8)</sup>。

通常、罹病期間にかかわらず良好な効果を見る。しかし、発症後長期にわたり L-ドパ治療が開始されなかった場合、開始後も軽度の内反足または外反足を残すことがある。大量の L-ドパ投与や急速な増量によりジスキネジア様運動をみることがあるが、減量、少量からの緩徐投与により良好な結果を得られる。

▶ ジスキネジア様運動

L-ドパの効果は生涯副作用なく永続する。これは本症では DA 受容体の過感受性が発現していないことを示唆する。

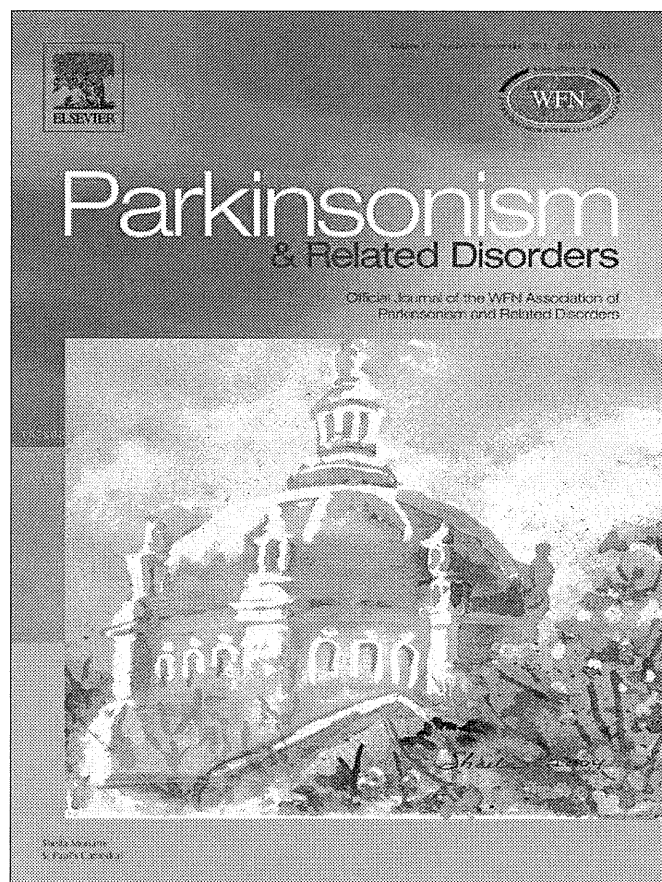
正しい診断と適量の L-ドパ投与は症状の完全な消失をもたらし、一生涯まったく正常な生活を可能とする。L-ドパは副作用を生ずることなく、その効果も減弱しない<sup>4)8)11)18)</sup>。

(野村芳子)

## 【文献】

- (1) 瀬川昌也, 近江一彦, 伊東 繁, ほか : L-DOPAが著効を呈した小児基底核疾患 ; 著明なる変動を伴った遺伝性進行性基底核疾患. 診療 24 (5月臨時増刊号) : 667-672, 1971.
- (1) Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, et al : Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 14 : 215-233, 1976.
- (2) Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al : Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 8 : 236-242, 1994.
- (3) Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N : Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 54 : S32-S45, 2003.
- (4) Deonna T : Dopa-responsive progressive dystonia of childhood with fluctuations of symptoms ; Segawa's syndrome and possible variants. *Neuropediatrics* 17 : 81-85, 1986.
- (6) Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC : Dopa responsive dystonia. *Adv Neurol* 50 : 377-384, 1988.
- (7) Caine DB : Dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 35 : 381-382, 1994.
- (8) 藤田 繁, 新宅治夫 : 著明な日内変動を伴う遺伝性進行性ジストニア (HPD : 瀬川病) の病因とフェリジン代謝異常. *市立釧路医誌* 2 : 64-67, 1990.
- (9) Rajput AH, Gibb WRG, Zhong XH, et al : Dopa-responsive dystonia ; pathological and biochemical observations in one case. *Ann Neurol* 35 : 396-402, 1994.
- (10) Hornykiewicz O : Striatal dopamine in dopa-responsive dystonia ; Comparison with idiopathic Parkinson's disease and other dopamine-dependent disorders. *Age-Related Dopamine-Dependent Disorders, Monogr Neural Sci Vol 14*, Segawa M, Nomura Y (eds), pp101-108, Basel, Karger, 1995.
- (11) Segawa M, Nomura Y, Kase M : Diurnally fluctuating hereditary progressive dystonia. *Handbook of Clinical Neurology Vol 5 (49)*, Extrapyrarnidal Disorders, Vinken PJ, Bruyn GW (eds), pp529-539, Elsevier, Amsterdam, 1986.
- (12) Segawa M, Nomura Y : Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation and dopa-responsive dystonia ; Pathognomonic clinical features. *Age-Related Dopamine-Dependent Disorders, Monogr Neural Sci Vol 14*, Segawa M, Nomura Y (eds), pp10-24, Basel, Karger, 1995.
- (13) Segawa M : Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev* 22 : S65-S80, 2000.
- (14) Segawa M : Progress in Segawa's disease. *Mapping the Progress of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease*, Mizuno Y, Fisher A, Hanin I (eds), pp353-359, Kluwer Academic/Plenum, New York, 2002.
- (15) Segawa M, Nomura Y, Tanaka S, et al : Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation ; Consideration on its pathophysiology based on the characteristics of clinical and polysomnographical findings. *Adv Neurol* 50 : 367-376, 1988.
- (16) Furukawa Y, Nishi K, Kondo T, et al : CSF biopterin levels and clinical features of patients with juvenile parkinsonism. *Adv Neurol* 60 : 562-567, 1993.
- (17) Segawa M : Dopa-responsive dystonia. *Handbook of Clinical Neurology, Vol 100 (3rd series)*, Hyperkinetic Movement Disorders, Weiner WJ, Tolosa E (eds), pp541-559, Elsevier BV, 2011.
- (18) Segawa M, Nomura Y, Yamashita S, et al : Long-term effects of L-dopa on hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Motor disturbances II*, Berardelli A, et al (eds), pp305-318, Academic Press, London, 1990.

Provided for non-commercial research and education use.  
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Contents lists available at ScienceDirect

## Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/parkreldis](http://www.elsevier.com/locate/parkreldis)

# Differentiating Parkinson's disease from multiple system atrophy by [<sup>123</sup>I] meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and olfactory test

Akio Kikuchi, Toru Baba, Takafumi Hasegawa, Naoto Sugeno, Masatoshi Konno, Atsushi Takeda\*

Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, 980-8574, Japan

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 1 March 2011  
 Received in revised form  
 21 June 2011  
 Accepted 26 July 2011

## Keywords:

Parkinson's disease (PD)  
 Multiple system atrophy (MSA)  
 [<sup>123</sup>I] myocardial meta-iodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy  
 Olfactory test

## ABSTRACT

We aimed to study whether either [<sup>123</sup>I] myocardial meta-iodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy or the odor stick identification test for Japanese (OSIT-J) is effective in differentiating Parkinson's disease (PD) from multiple system atrophy (MSA). We compared the MIBG accumulation and olfactory score between 42 PD and 42 MSA (19 MSA-P and 23 MSA-C) patients in the early stages. [<sup>123</sup>I] MIBG myocardial scintigraphy showed higher sensitivity and the olfactory test higher specificity in differentiating PD from MSA. There were significant differences between PD and MSA-C ( $p = 0.0019$ ) instead of MSA-P ( $p > 0.05$ ) in the MIBG accumulation, while there were significant differences between PD and MSA-P ( $p = 0.0003$ ) or MSA-C ( $p = 0.0003$ ) in the OSIT-J score. Our data suggest that the olfactory test can be useful as a clinical tool with its higher specificity in differentiating PD from MSA in the early stages and, moreover, support the discrimination of PD from MSA-P.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Myocardial meta-iodobenzylguanidine (MIBG) uptake on [<sup>123</sup>I] MIBG myocardial scintigraphy is frequently reduced in patients with Parkinson's disease (PD), while multiple system atrophy (MSA) showed relatively modest reductions of cardiac MIBG uptake [1,2]. Similarly, the olfactory function was frequently decreased not in MSA patients but in PD patients [1,3]. Whether either [<sup>123</sup>I] MIBG myocardial scintigraphy or the simple Japanese olfactory test is effective in differentiating PD from MSA, in particular in differentiating PD from MSA subtypes, is not known. In this study, we compared the sensitivity and specificity for differentiating PD from MSA by MIBG accumulation and by the olfactory score. We also compared MIBG accumulation and the olfactory score between PD and MSA subtypes.

## 2. Methods

Subject profiles are summarized in Table 1. All 42 idiopathic PD (18 men, 24 women; mean  $\pm$  SD age, 64.6  $\pm$  6.53 years) and probable 42 MSA (24 men, 18 women; 62.9  $\pm$  9.67 years) patients were diagnosed by a neurologist following the

United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank criteria for idiopathic PD [4] and the second consensus criteria for probable MSA [5], respectively. Forty-two MSA patients were composed of 19 MSA with predominant parkinsonism (MSA-P) (13 men, 6 women; 65.1  $\pm$  10.1 years) and 23 MSA with predominant cerebellar ataxia (MSA-C) (11 men, 12 women; 61.1  $\pm$  9.11 years). We confirmed the final diagnosis of the enrolled cases after two years of follow-up. Their symptom duration was 2.66  $\pm$  2.56 years in PD, 2.63  $\pm$  2.21 years in MSA, 2.56  $\pm$  2.03 years in MSA-P and 2.69  $\pm$  2.40 years in MSA-C (Table 1). There were no significant differences in age and symptom duration between PD and MSA or MSA subtypes. No patients had dementia, sinusitis, cardiac diseases, diabetic autonomic neuropathy, or administration of selegiline.

Planar images were taken 3 h after 111 MBq of [<sup>123</sup>I] MIBG were administered. Cardiac [<sup>123</sup>I] MIBG accumulation was evaluated using the heart to mediastinum (H/M) ratio. The olfactory function of each subject was measured using the odor stick identification test for Japanese (OSIT-J), which consists of 12 odorants, and the mean examination time was 8 min [6]. An informed consent was obtained from each subject after being given a complete description of the study.

## 3. Results

The H/M ratios and OSIT-J scores (mean  $\pm$  SD) were 1.55  $\pm$  0.30 and 5.12  $\pm$  2.95 in PD and 1.99  $\pm$  0.31 and 9.07  $\pm$  2.70 in MSA, respectively (Table 1). There were significant differences in the MIBG uptake ( $p < 0.0001$ ) (Fig. 1A) and OSIT-J score ( $p < 0.0001$ ) (Fig. 1B) between the two diseases. When an H/M ratio of 1.795 was used to discriminate between the two diseases by receiver operating characteristic (ROC) analysis, the sensitivity and specificity of [<sup>123</sup>I] MIBG myocardial scintigraphy were 85.71% and 76.20%. On the other hand, an OSIT-J score of 8.5 was associated with

\* Corresponding author. Tel.: +81 22 717 7189; fax: +81 22 717 7192.

E-mail addresses: [akikuchi@med.tohoku.ac.jp](mailto:akikuchi@med.tohoku.ac.jp) (A. Kikuchi), [t-baba@med.tohoku.ac.jp](mailto:t-baba@med.tohoku.ac.jp) (T. Baba), [thasegawa@med.tohoku.ac.jp](mailto:thasegawa@med.tohoku.ac.jp) (T. Hasegawa), [sugeno@med.tohoku.ac.jp](mailto:sugeno@med.tohoku.ac.jp) (N. Sugeno), [konnom@med.tohoku.ac.jp](mailto:konnom@med.tohoku.ac.jp) (M. Konno), [atakeda@med.tohoku.ac.jp](mailto:atakeda@med.tohoku.ac.jp) (A. Takeda).

**Table 1**  
Subject profiles.

	PD	MSA		
		Total	MSA-P	MSA-C
n	42	42	19	23
Gender (M/F)	18/24	24/18	13/6	11/12
Age (years)	64.6 ± 6.53	62.9 ± 9.67	65.1 ± 10.1	61.1 ± 9.11
Duration (years)	2.66 ± 2.56	2.63 ± 2.21	2.56 ± 2.03	2.69 ± 2.40
H/M ratio	1.55 ± 0.30	1.99 ± 0.31	1.83 ± 0.35	2.11 ± 0.19
OSIT-J score	5.12 ± 2.95	9.07 ± 2.70	8.42 ± 3.34	9.61 ± 1.95

Data are mean ± standard deviation.

PD: Parkinson's disease; MSA: multiple system atrophy.

MSA-P: MSA with predominant parkinsonism; MSA-C: MSA with predominant cerebellar ataxia.

H/M: heart to mediastinum; OSIT-J: odor stick identification test for Japanese.

a sensitivity of 73.81% and a specificity of 85.71%. We classified the PD and MSA cases into four categories depending on the H/M ratio and OSIT-J score (Table 2). In most cases of PD (69.0%), the H/M ratio was below 1.795 and the OSIT-J score was below 8.5, while in the majority of MSA cases (66.7%), the H/M ratio was over 1.795 and the OSIT-J score was over 8.5. The  $\chi^2$  test for the differential diagnosis between PD and MSA using the H/M ratio and OSIT-J score showed a significant difference ( $p < 0.0001$ ). In the MSA subgroup, the H/M ratios and OSIT-J scores were  $1.83 \pm 0.35$  and  $8.42 \pm 3.34$  in MSA-P and  $2.11 \pm 0.19$  and  $9.61 \pm 1.95$  in MSA-C, respectively (Table 1). There were significant differences in the MIBG uptakes between PD and MSA-C ( $p = 0.0019$ ) and between MSA-P and MSA-C ( $p = 0.0027$ ), but no significant difference between PD and MSA-P ( $p > 0.05$ ) (Fig. 1A). While there were significant differences in the OSIT-J scores between PD and MSA-P ( $p = 0.0003$ ) or MSA-C ( $p = 0.0003$ ), respectively, there was no significant difference between MSA-P and MSA-C ( $p > 0.05$ ) (Fig. 1B).

#### 4. Discussion

$^{123}\text{I}$  MIBG myocardial scintigraphy showed higher sensitivity and the olfactory test higher specificity in differentiating PD from MSA. In a previous report [7], cardiac sympathetic denervation assessed by fluorodopamine PET scan was more sensitive and specific than olfactory dysfunction, assessed by University of Pennsylvania smell identification test (UPSIT), in separating 15 PD

**Table 2**  
The cross-tabulation table.

H/M ratio and OSIT-J score	PD	MSA
<1.795 and <8.5	29	3
<1.795 and >8.5	3	3
$\geq 1.795$ and $\leq 8.5$	7	8
$\geq 1.795$ and $\geq 8.5$	3	28

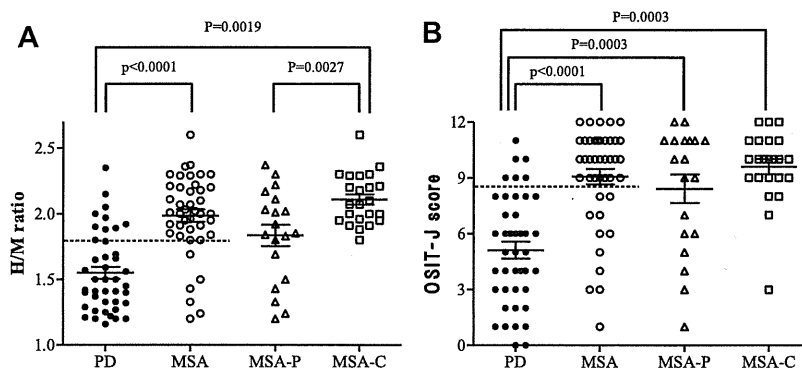
PD: Parkinson's disease; MSA: multiple system atrophy.

H/M: heart to mediastinum; OSIT-J: odor stick identification test for Japanese.

patients from 15 MSA patients. The differences from the present study are that the number of enrolled patients was smaller and the symptom duration of PD ( $9 \pm 1$  years) longer than that in the present study. The cardiac sympathetic denervation increases with the duration of the illness [8]. We examined  $^{123}\text{I}$  MIBG myocardial scintigraphy and the OSIT-J, which are more often used in daily medical practice compared to fluorodopamine PET and UPSIT. Therefore, the result of the present study may be different from that of the previous study.

The differential diagnosis of MSA-P from PD is not always easy compared to the case of MSA-C, especially in the early stages. Therefore, we confirmed the final diagnosis of the enrolled cases after two years of follow-up to improve the diagnostic accuracy.

The  $^{123}\text{I}$  MIBG myocardial scintigraphy can be helpful in differentiating PD from other parkinsonian syndromes such as progressive supranuclear palsy, corticobasal syndrome, vascular parkinsonism and drug induced parkinsonism, particularly in the advanced stages [2]. On the other hand, the OSIT-J is a simple, short and low-cost test compared to  $^{123}\text{I}$  MIBG myocardial scintigraphy. In addition, the olfactory test does not expose patients to radiation. In this study, it was demonstrated that no significant difference was found between PD and MSA-P in the MIBG accumulation (Fig. 1A). The cardiac accumulation of MIBG was relatively preserved in the early stages [2] or in illnesses of short duration [8] of PD. Because most PD patients in this study were in the early stages with short durations of illness, it might be hard to elucidate possible differences in the cardiac MIBG between PD and MSA-P. In contrast, significant differences were found in the OSIT-J score between PD and MSA-P as well as MSA-C (Fig. 1B). Thus, the olfactory test can be useful as a clinical tool with its higher specificity in differentiating PD from MSA in the early stages and, moreover, be a helpful diagnostic tool to support the discrimination of PD from MSA-P.



**Fig. 1.**  $^{123}\text{I}$  MIBG myocardial scintigraphy and OSIT-J in PD, MSA and MSA subtype. The H/M ratios (A) and OSIT-J scores (mean ± SD) (B) were  $1.55 \pm 0.30$  and  $5.12 \pm 2.95$  in PD,  $1.99 \pm 0.31$  and  $9.07 \pm 2.70$  in MSA,  $1.83 \pm 0.35$  and  $8.42 \pm 3.34$  in MSA-P, and  $2.11 \pm 0.19$  and  $9.61 \pm 1.95$  in MSA-C. (A) There were significant differences in the MIBG uptake between PD and MSA ( $p < 0.0001$ ), between PD and MSA-C ( $p = 0.0019$ ), and between MSA-P and MSA-C ( $p = 0.0027$ ), but no significant difference between PD and MSA-P ( $p > 0.05$ ). (B) While there were significant differences in the OSIT-J scores between PD and MSA ( $p < 0.0001$ ), MSA-P ( $p = 0.0003$ ), or MSA-C ( $p = 0.0003$ ), there was no significant difference between MSA-P and MSA-C ( $p > 0.05$ ). When the H/M ratio of 1.795 and OSIT-J score of 8.5 were used to discriminate between PD and MSA by ROC analysis, the sensitivity and specificity were 85.71% and 76.20% in  $^{123}\text{I}$  MIBG myocardial scintigraphy, and 73.81% and 85.71% in OSIT-J. Horizontal lines show mean levels of each group. The broken lines indicate H/M ratio of 1.795 and OSIT-J score of 8.5.

### Acknowledgements

We thank Mr. Brent Bell for reading the manuscript. This work was partially supported by Takeda Science Foundation and Gonryo Medical Foundation of Japan.

### References

- [1] Lee PH, Yeo SH, Kim HJ, Youm HY. Correlation between cardiac  $^{123}\text{I}$ -MIBG and odor identification in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2006;21:1975–7.
- [2] Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Sugimoto T, Mizusawa H.  $^{123}\text{I}$ -metaiodo benzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:189–94.
- [3] Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, Petrukevitch A, Lees A, Quinn N. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand* 1995;91:247–50.
- [4] Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745–52.
- [5] Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71:670–6.
- [6] Kobayashi M, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. A new clinical olfactory function test: cross-cultural influence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:331–6.
- [7] Goldstein DS, Holmes C, Benth O, Sato T, Moak J, Sharabi Y, et al. Biomarkers to detect central dopamine deficiency and distinguish Parkinson disease from multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:600–7.
- [8] Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, Kitagawa N, Mizuta E, Hosokawa R, et al. Diagnostic accuracy of cardiac metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson disease. *Eur J Neurol* 2009;16:174–82.

### 3. 用量・濃度と治療効果との関係

玉川 聡\*  
たまがわ あきら

- ボツリヌス毒素の作用は用量依存性に増加する。
- 毒素は比較的容易に筋膜を通過するため、隣接筋に作用が及ぶ可能性がある。
- 同一用量であれば、濃い濃度では狭い範囲に、薄い濃度では広い範囲に浸潤する。
- 治療継続のためには、初回投与時の用量・濃度の選択が重要である。

**Key Words** ボツリヌス療法, 用量, 濃度, 浸潤範囲

わが国で認可されている A 型ボツリヌス毒素製剤は真空乾燥結晶であり、投与にあたっては適宜生理食塩水で溶解しなければならない。逆を返せば、患者の症状に応じて液量・濃度・投与量などを調整することが可能である。良好な治療効果を導くには、筋局所解剖や注射手技などに精通しておくことと同時に、用量や濃度の調節によって投与した毒素の作用がどのように変化するかについて理解することが重要である。

#### □ 用量・濃度と作用

ボツリヌス毒素の用量・濃度と作用との関係を検討するために、動物を用いたいくつかの研究が報告されている。これによると、同一単位数であれば液量が多く低濃度であるほど作用範囲が広く、溶解後の液量が一定であれば高用量であるほど作用が強く範囲が広い<sup>1,2)</sup>。また、この作用は筋膜を超えて拡散することも示されている。そのため、広い範囲に浸潤範囲を広げたい場合には薄く調整し、浸潤範囲を限定したい場合には濃く調整することが推奨される。また、濃い溶液で効果が不十分であった場合には、用量を増やすことと同時に、薄く調整して液量を増やすことも検討すべきである。

#### □ 適応症の違いによる調節

平成 22 年 10 月に A 型ボツリヌス毒素製剤の適応が拡大し、顔面・頸部・体幹・四肢の主要な筋が施注の対象となった。眼瞼けいれんと下肢痙

縮とでは、注射の対象となる筋の筋量・長さや厚み・収縮の強度などが大きく異なるため、適応症の違いにより用量・濃度の選択を変える必要がある。さらに言えば、患者の体格・過剰収縮に伴う筋肥大の程度・筋膜を超えて浸潤する恐れのある隣接筋の走行なども考慮するべきである。

一般に、顔面や小児では広い範囲への浸潤を避けるべきであり、100 単位/mL 程度の濃い溶液に調整する。逆に下肢のように筋が太く隣接する筋も類似した作用を持つ場合には、12.5~50 単位/mL 程度に薄く調整するほうがよい。後頸部筋群の多くは比較的太いが、隣接筋に拮抗する作用を持つ場合が多いため、50~100 単位/mL 程度に調整するほうがよいと考えられる (図)。

#### □ 治療継続のための工夫

A 型ボツリヌス毒素製剤の適応疾患はいずれも治療の継続が必要なものであるが、高価で痛みを伴う治療法であるために、患者に『続けてみたい』と思わせる導入が重要となる。そのためには、初回投与時に不快となる副作用を避け、患者の評価に値する効果を得る必要がある。初回投与後の効果を判断材料として、2 回目以降の用量・濃度を決定し、最終的に良好な効果を得られるよう計画的に進めていくべきである。ここでは、用量・濃度に関連して、著者の導入方法を中心に述べる。

眼瞼けいれん・片側顔面けいれんの場合、麻痺・兔眼・流涎などをきたすことは、患者の満足

\*関東労災病院 神経内科

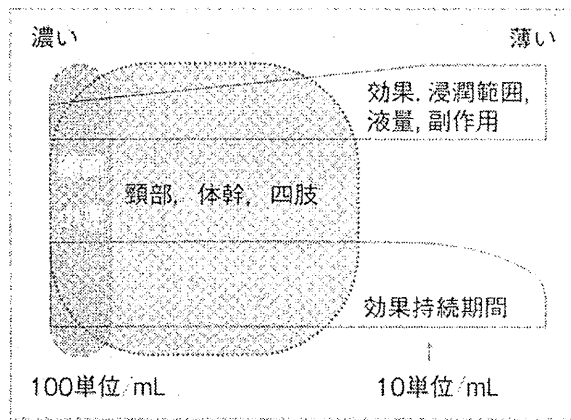


図 溶液濃度と効果<sup>3)</sup>

溶液を薄くして液量を増やしたほうが、同量のボツリヌス毒素であっても効果が高い。また、広く浸潤する。一方で、出血や遠隔部位の副作用は増える。また、あまりに薄めると効果持続期間が短縮するとされている。

度を低減させる原因となる。そのため、濃い溶液の製剤を少量ずつ投与する方法が勧められる。著者は50単位製剤を0.5mLの生理食塩液で溶解して100単位/mLの溶液を作成し、1.25単位/部位×8部位までの投与を初回投与の原則としている。この方法で上記の副作用を生じる恐れはきわめて少なく、同一の溶解方法をとることで、投与量を間違ふ恐れも避けられる。添付文書には2.5~5.0単位/部位が推奨投与量として記載されているが、著者は1.25~2.5単位/部位で十分な印象を持っている。

痙性斜頸では初回投与時には合計30~60単位の投与とするよう定められている。それに対して添付文書には表に示すような推奨投与量も記載されている。つまり初回投与時には2~3筋に投与筋を絞って投与する必要があり、著者もこれに準拠しているが、この用量で症状を消失させることは困難である。初回投与で重要となるのは1筋あたりの最低投与量を確保し、投与筋には必ず何らかの効果が現れるよう計画することであると考えている。著者は初回投与時には100単位/mLに調整した毒素を、主動筋から2~3筋を選んで投与を行い、その効果をみながら2回目以降の方法を決めている。頸椎症性変化の評価のために撮影した頸椎MRIなどの画像検査は、肥大筋の評価にも有用であり、用量・濃度の選択に役立てている。四肢の痙縮に関しては、筋ごとに推奨投与量が

表 痙性斜頸における推奨投与量<sup>3)</sup>

投与筋	初回投与量、投与部位数	最高投与量
胸鎖乳突筋	15~50単位を2ヶ所以上に分割	100単位
僧帽筋	30~60単位を2ヶ所以上に分割	100単位
板状筋	25~50単位を2ヶ所以上に分割	100単位
斜角筋	15~25単位	50単位
僧帽筋前縁	15~30単位	100単位
肩甲挙筋	20~30単位	80単位
傍脊柱筋	20単位	50単位
広頸筋	20~30単位	80単位

ボトックス®注用100添付文書より転載。胸鎖乳突筋であれば15単位、僧帽筋であれば30単位を最低投与量として、この量を下回らないように注入していけば、次回投与計画を立てやすい。

定められており、これに準拠して注入することとなる。前述したように12.5~50単位/mLの薄い溶液に調整し、必要に応じて筋電計や刺激装置を併用しながら注入する。患者の多くは痙縮肢を使用した生活に慣れており、投与により転倒等が起こりやすくなる場合がある。ボツリヌス療法が痙縮に対する唯一の方法ではないことを認識し、リハビリテーションや適切なストレッチ指導を併用しつつ、計画的に治療を進めていくべきである。

#### まとめ

ボツリヌス療法における用量・濃度と治療効果との関係について述べた。効果的な治療を行うために、疾患や解剖とともに製剤の特徴をも理解して治療にあたることが望まれる。

#### 文献

- 1) Christopher M. Shaari, Ira Sanders: Assessment of the Biological Activity of Botulinum Toxin. In: Eds. Jankovic J, Hallett M. Therapy with Botulinum Toxin. Marcel Dekker, New York, 1994, pp159-172
- 2) Borodic GE, Ferrante RJ, Pearce LB, et al.: Pharmacology and Histology of the Therapeutic Application of Botulinum Toxin. In: Eds. Jankovic J, Hallett M. Therapy with Botulinum Toxin. Marcel Dekker, New York, 1994, pp119-158
- 3) 日崎高広, 梶 龍児: ボトックス治療の実践. 第6回日本神経学会生涯教育セミナー hands on レクチャー, 2009
- 4) 医薬品添付文書ボトックス®注用50単位・100単位, グラクソ・スミスクライン株式会社, 2010



## Association of Olfactory Dysfunction and Brain Metabolism in Parkinson's Disease

Toru Baba, MD,<sup>1</sup> Atsushi Takeda, MD,<sup>1\*</sup> Akio Kikuchi, MD,<sup>1</sup> Yoshiyuki Nishio, MD,<sup>2</sup> Yoshiyuki Hosokai, MD,<sup>2</sup> Kazumi Hirayama, MD,<sup>2,3</sup> Takafumi Hasegawa, MD,<sup>1</sup> Naoto Sugeno, MD,<sup>1</sup> Kyoko Suzuki, MD,<sup>2,4</sup> Etsuro Mori, MD,<sup>2</sup> Shoki Takahashi, MD,<sup>5</sup> Hiroshi Fukuda, MD,<sup>6</sup> and Yasuto Itoyama, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

<sup>2</sup>Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

<sup>3</sup>Department of Occupational Therapy, Yamagata Prefectural University of Health Sciences, Yamagata, Japan

<sup>4</sup>Department of Clinical Neuroscience, Yamagata University, Graduate School of Medical Science, Yamagata, Japan

<sup>5</sup>Department of Diagnostic Radiology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

<sup>6</sup>Department of Nuclear Medicine and Radiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan

**ABSTRACT:** Hyposmia is one of the cardinal early symptoms of Parkinson disease (PD). Accumulating clinical and pathological evidence suggests that dysfunction of the olfactory-related cortices may be responsible for the impaired olfactory processing observed in PD; however, there are no clear data showing a direct association between altered brain metabolism and hyposmia in PD. In this study, we evaluated brain glucose metabolism and smell-identification ability in 69 Japanese patients with nondemented PD. Olfactory function was assessed using the Odor Stick Identification Test for Japanese. The regional cerebral metabolic rate of glucose consumption at rest was measured using <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and was analyzed using SPM-based group comparisons and the brain-behavior partial

least-squares method. We found that olfactory dysfunction was closely related to cognitive dysfunction, including memory impairment. Moreover, brain-behavior partial least-squares analysis revealed that odor-identification performance was closely associated with broad cortical dysfunction, including dysfunction of the piriform cortex and amygdala. Our results suggest that the cognitive deficit in olfactory perception is an important aspect of hyposmia in PD and that this deficit is caused by altered brain metabolism in the amygdala and piriform cortex. ©2011 Movement Disorder Society

**Key Words:** hyposmia; spatial covariance analysis; cluster analysis; PET, amygdala; piriform cortex

Hyposmia is now recognized as one of the major nonmotor symptoms of Parkinson disease (PD).<sup>1,2</sup> Postmortem studies have demonstrated that the olfactory bulb is one of the earliest affected sites in PD pathology.<sup>3,4</sup> In addition, studies have demonstrated that the amygdala and olfactory cortices are preferentially affected in PD,<sup>5-7</sup> and reduced activities in these

regions during olfactory perception have been demonstrated in PD patients with hyposmia.<sup>8-10</sup> Therefore, it is plausible that dysfunction of the olfactory-related cortices may be responsible for hyposmia in PD. To date, however, no studies have clearly demonstrated a direct association between altered resting brain metabolism and olfactory performance in PD.

In the present study, we investigated the possible relationships among olfactory impairment, representative clinical features, and resting-state brain metabolism in PD.

### Patients and Methods

#### Subjects

We studied 69 patients with PD in Hoehn and Yahr (HY) stages I-III.<sup>11,12</sup> Enrolled patients were 55-75 years old, with disease onset after age 40. Exclusion

\*Correspondence to: Atsushi Takeda, Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan; atakeda@em.neurol.med.tohoku.ac.jp

Relevant conflicts of interest/financial disclosures: Nothing to report. Full financial disclosures and author roles may be found in the online version of this article.

Received: 31 August 2010; Revised: 24 November 2010; Accepted: 29 November 2010

Published online 31 January 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.23602

criteria were any history of other neurological or psychiatric diseases, any focal brain lesions diagnosed by MRI, any family history of parkinsonism, and probable dementia as defined by a score  $<25$  on the Mini-Mental State Examination (MMSE). This study was part of a 3-year prospective study of patients with PD at Tohoku University, the design of which has been previously described.<sup>13,14</sup> After a full explanation of the study, written informed consent was obtained from all participants according to the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethical Committee of Tohoku University Graduate School of Medicine.

### Olfactory Testing

The odor-identification performance of each subject was measured using the Odor Stick Identification Test for Japanese (OSIT-J, Daiichi Yakuhin, Co., Ltd., Tokyo, Japan), which consists of 12 odorants familiar to the Japanese.<sup>15</sup> This test has been successfully applied for the assessment of odor identification ability in Japanese PD patients.<sup>16</sup> The procedure for the OSIT-J has been previously described.<sup>15</sup> In the present study, the olfaction stages were defined as PD with severe hyposmia (PD+SH, OSIT-J score  $<5$ ), PD with moderate hyposmia (PD+MH,  $5 \leq$  OSIT-J score  $\leq 7$ ), and PD with normal olfactory function (PD+NO, OSIT-J score  $>7$ ).

### Neuropsychological Assessment

We assessed memory and visuo-perceptual abilities because patients with PD are known to experience difficulty in performing tasks that call on these functions.<sup>17</sup> We were unable to employ a thorough screen of cognitive function because of time constraints in the outpatient clinic. Short-term memory was evaluated using the word-recall task of the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS), and the total number of correct answers was defined as the word-recall score. Visual perception was assessed using the overlapping-figure identification test, which consists of 10 cards, each card bearing 4 images of common objects. In each trial, patients were instructed to find all 4 images on a card. The total number of correctly identified objects from 10 trials was defined as the figure identification score.

### Cluster Analysis

Hierarchical clustering with the correlation distance and Ward's method was performed to classify clinical symptoms of 69 PD patients based on the degree of similarity. We used the R version 2.10.1 software environment (R Development Core Team, 2008). The variables were onset age, disease duration, HY stage, UPDRS3, levodopa equivalent dose, MMSE, word recall score, figure identification score, and OSIT-J score. Next, multiscale bootstrap resampling was applied for each cluster using the R package Pvc

software<sup>18,19</sup> to assess the certainty associated with each cluster (the Shimodaira-Hasegawa test). Pvc

### PET Imaging Acquisition

Regional cerebral glucose metabolism (rCMRGlc) was measured using <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (<sup>18</sup>F-FDG PET). Each patient fasted for at least 5 hours before PET scanning. Scans were performed using a Siemens biograph Duo PET/computed tomography scanner (Siemens Medical System Inc., Hoffman Estates, IL). A 185–218 MBq injection of <sup>18</sup>F-FDG was administered intravenously under resting conditions (ie, with eyes closed and wearing an eye mask). We used a 10-minute static acquisition protocol beginning 60 minutes after the injection of <sup>18</sup>F-FDG. The in-plane and axial resolutions of the scanner were 3.38 mm full width at half maximum (FWHM). Image reconstruction was performed using an ordered subset expectation maximization (16 subsets) and a 6-iteration reconstruction algorithm (Gaussian filter; filter FWHM, 2.0 mm). Attenuation correction was performed with the built-in CT scan.

### Voxel-Based Comparison of Metabolism

Each scan was preprocessed before statistical analysis using the SPM5 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) running under MATLAB R2007b (MathWorks Inc., Sherborn, MA). All images were normalized to the <sup>18</sup>F-FDG template and smoothed with a 10-mm Gaussian kernel. Regional metabolic abnormalities were located in all participants and subgroups by comparing their metabolic rates at each voxel with comparable values determined for the 11 age-matched control subjects. These comparisons were achieved using the 2-sample *t* test option in SPM5, with age and sex as covariates. We reduced between-subject variation in global metabolic rates by proportionally scaling each image. The statistical threshold selected for this analysis was  $P < .001$  (uncorrected), with an extent threshold of 100 voxels.

### Brain-Behavior Partial Least-Squares Analysis

We then performed brain-behavior partial least-squares (PLS) analysis to identify distributed patterns of brain activity that covaried with standardized clinical ratings (onset age, HY stage, UPDRS3, levodopa equivalent dose, MMSE score, word recall score, figure identification score, and OSIT-J score) using PLSgui software (ftp.rotman-baycrest.on.ca/pub/Randy/pls) in the total PD group (MMSE  $> 24$ ) and the nondemented PD group

**TABLE 1.** Demographic and clinical profiles of subjects

	PD+NO (n = 17)	PD+MH (n = 19)	PD+SH (n = 33)	P*
Age, y	62.5 ± 7.7	64.1 ± 6.7	66.0 ± 6.3	.22
Age of disease onset	55.9 ± 9.3	58.5 ± 7.3	61.4 ± 7.2	.06
Duration, y	6.7 ± 6.4	5.5 ± 6.2	4.6 ± 3.3	.41
HY scale	2.2 ± 0.8	2.4 ± 0.6	2.5 ± 0.5	.21
UPDRS 3	16.8 ± 8.6	19.1 ± 7.2	17.2 ± 7.1	.61
L-Dopa equivalent dose	294.7 ± 217.5	303.9 ± 264.2	326.5 ± 205.4	.88
MMSE	28.8 ± 1.4	28.9 ± 1.1	27.7 ± 1.8	.01
Word recall score	22.1 ± 2.7	19.8 ± 3.7	17.7 ± 3.6	.00
Figure identification score	33.7 ± 3.2	31.6 ± 4.8	29.9 ± 5.5	.00
OSIT-J score	8.8 ± 0.9	5.9 ± 0.7	2.3 ± 1.4	.00

Data are given as mean ± SD.

Abbreviations: HY, Hoehn and Yahr; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE, Mini-Mental State Examination; OSIT-J, Odor Stick Identification Test for Japanese.

\*One-way analysis of variance.

(MMSE > 28). A full explanation of PLS has been provided elsewhere.<sup>20</sup> Briefly, based on the covariance between global metabolism and clinical ratings, PLS extracts new sets of variables (latent variables) that best reflect the brain-behavior relationship. Each extracted latent variable is associated with a brain activity pattern. Each brain voxel has a weight on each latent variable, known as a salience, which indicates in what way that voxel is related to the latent variable. A salience can be positive or negative depending on whether the voxel shows a positive or negative relationship with the overall pattern identified by the latent variable. Multiplying the rCMRGlc value in each brain voxel for each subject by the salience for that voxel, and summing across all voxels, gives a "brain score" for each clinical feature on a given latent variable. The correlation between brain scores and clinical ratings indicates the relationship between brain activity patterns and clinical features. In this study, the statistical significance of each latent variable was assessed using a permutation test.<sup>20</sup> Five hundred random permutations of data were performed, and the statistical threshold chosen for this analysis was  $P < .05$ . We also assessed the reliability of the salience (for particular voxels and clinical ratings) for each latent variable via bootstrap estimation of the standard errors.<sup>21</sup> All saliences were submitted to a bootstrap resampling of 100 iterations. We considered a salience significant if the ratio of salience to standard error was greater than 2.0 (bootstrap ratio).

## Results

### Demographic Data and Subgroup Evaluations

Of the 69 PD patients assessed in this study, 33 were classified as having PD with severe hyposmia (PD+SH), 19 were classified as having PD with moderate hypo-

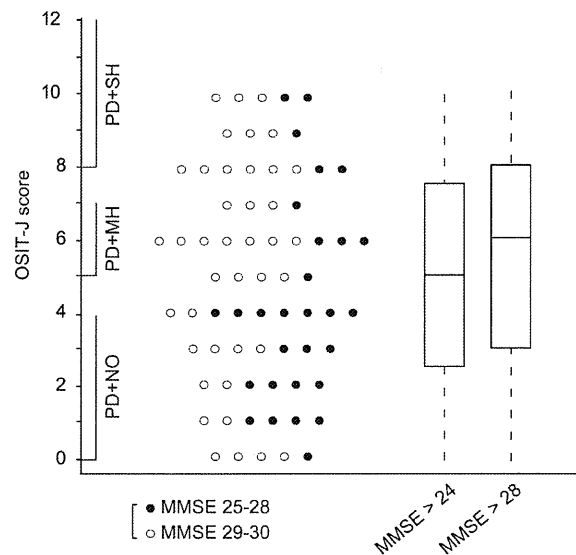
smia (PD+MH), and 17 were classified as having PD with normal olfactory function (PD+NO); see Table 1 and Fig. 1). In the subgroup of 40 nondemented patients (MMSE > 28), 14 were classified as having PD+SH, 14 were classified as having PD+MH, and 12 were classified as having PD+NO. The distributions of OSIT-J scores for all cases (MMSE > 24) and for nondemented cases were nearly identical (Fig. 1). Statistically significant differences (1-way analysis of variance,  $P < .05$ ) were obtained for MMSE score, word recall score, and figure identification score between the PD+SH and PD+NO groups (Table 1).

### Clustering Solutions

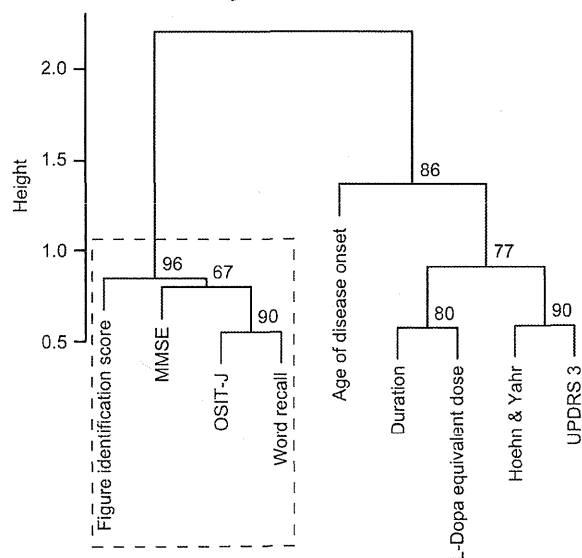
The results obtained using hierarchical clustering revealed a group of symptoms that demonstrated similarity relationships (Fig. 2). One large cluster comprising MMSE, OSIT-J, word recall, and figure identification scores was found to be significant. In this cluster, the OSIT-J score and the word-recall score showed the closest relationship. Other clinical parameters, such as degree of motor impairment and duration of disease, failed to show significant correlations with olfactory performance.

### Voxel-Based Comparison of Metabolism

The results of the between-group comparisons of metabolic profiles are shown in Figure 3. Compared with normal controls, the total PD group exhibited rCMRGlc reduction bilaterally in the medial



**FIG. 1.** Scatter and box plots of the OSIT-J scores in patients with PD. A scatter plot of OSIT-J scores is shown on the left, and the box plots of OSIT-J scores in the total PD group (MMSE > 24; open and closed circles) and the nondemented group (MMSE > 28; open circle) are presented on the right. The olfaction stages were defined as PD with severe hyposmia (PD+SH, OSIT-J score <5), PD with moderate hyposmia (PD+MH,  $5 \leq$  OSIT-J score  $\leq 7$ ), and PD with normal olfactory function (PD+NO, OSIT-J score >7).



**FIG. 2.** Hierarchical clustering and Shimodaira–Hasegawa test of clinical features in the total PD group ( $n = 69$ ). Distance was calculated using Ward's method on a correlation-based dissimilarity matrix, and multiscale random bootstrap resampling of 10,000 iterations was performed. Approximately unbiased probability values (AU  $P$  values) are presented at branch connections as percentages, and cluster labels are presented below the branches. Clinical features in the same cluster were considered to have high similarities, and clusters with AU  $P > 95\%$  were considered significant (indicated by the dashed rectangle). We observed only 1 large cluster, which was composed of olfactory and cognitive functions.

prefrontal cortex (mPFC), dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), medial occipital cortex, and lateral parieto-temporo-occipital area (Fig. 3a). In subanalyses of total PD patients, the PD+SH group showed broader occipital hypometabolism (Fig. 3b), whereas the PD+NO group showed rCMRGlC reduction only in the bilateral DLPFC (Fig. 3c). In further subanalyses of the nondemented PD patients, neither the total cases (Fig. 3d) nor the normosmic subgroup (data not shown) showed apparent metabolic changes, but the nondemented PD+SH subgroup showed rCMRGlC reduction in the medial occipital cortex (Fig. 3e).

### Brain–Behavior Partial Least-Squares Analysis

Brain–behavior PLS analysis allowed detection of specific topographic patterns of metabolic activity, which primarily reflected underlying pathological processes and enabled quantification of the correlation of each topographic pattern with clinical features. In 69 PD patients, 2 significant topographic patterns were obtained using this method. Topographic pattern 1a (permutation  $P < .001$ ) could explain 58.3% of the correlation matrix for brain metabolism and behavior, and 18.7% could be explained by topographic pattern 2a (permutation  $P < .001$ ). In the subanalysis of nondemented cases, similar topographic patterns were detected; 49.8% of the correlation matrix for brain metabolism and behavior could be explained by topographic pattern 1b (permutation  $P < 0.001$ ), and

18.1% could be explained by topographic pattern 2b (permutation  $P = .022$ ). The brain regions constituting these topographic patterns are shown in Figure 4a,b.

Patterns 1a and 1b were both characterized by positive salience in the bilateral mPFC, DLPFC, medial occipital cortex, piriform cortex, cingulate cortex, lateral parieto-occipito-temporal area, and caudate. They were also characterized by negative salience in the putamen, globus pallidus, pons, cerebellum, and paracentral regions. In addition to these areas, pattern 1b demonstrated positive salience in the bilateral amygdala. Patterns 2a and 2b, which were essentially identical, were characterized by positive salience in the bilateral mPFC and orbitofrontal cortex (OFC) and the antero-medial temporal and the anterior cingulate regions. The relationships between these topographic patterns and clinical measures are shown in Figure 4c,d. The OSIT-J and word recall scores were highly correlated with topographic patterns 1a and 1b, and onset age was correlated with patterns 2a and 2b (Fig. 4c,d).

## Discussion

Although no participants were demented in this study, the PD+SH group showed a tendency toward slightly more severe impairments in general cognitive, memory, and visuo-perceptual functions compared with the PD+NO group (Table 1). A close correlation between hyposmia and cognitive impairments in PD was further supported by cluster analysis and the Shimodaira–Hasegawa test (Fig. 2). Although cluster analysis has been used in some studies investigating PD,<sup>22,23</sup> the significance of the clustering results was difficult to assess. The Shimodaira–Hasegawa test was developed as a remedy for this problem and enabled us to assess the uncertainty of the clustering results by calculating approximately unbiased probability values.<sup>18</sup> The present study demonstrated that olfactory, memory, general intellectual, and visuo-perceptual impairments in PD converged into 1 large cluster that was statistically independent of motor symptoms. This finding is consistent with past studies that have demonstrated that olfactory deficit is not correlated with motor impairment.<sup>24</sup> Furthermore, in the present study, olfactory dysfunction was most closely correlated with memory impairment, which is consistent with a recent study demonstrating close correlation between olfactory and memory impairments.<sup>25</sup> Based on these observations, it is plausible that hyposmia in PD is not an independent symptom. Indeed, hyposmia may be associated with other cognitive dysfunctions and may share some underlying mechanism with memory dysfunction.

To investigate the pathophysiology of hyposmia in PD, we analyzed the FDG-PET data obtained for our participants. As glucose metabolism at rest is thought to be mainly affected by regional synaptic metabolism,<sup>26</sup> the pattern of glucose metabolism obtained by PET