

**Table 4**  
Predictors of MPS-severe status by multivariate logistic regression analysis.

Variable	Pearson's rank correlation	Univariate logistic regression analysis	Multivariate logistic regression analysis
		Odds ratio (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
Age	0.231**	1.129** (1.081–1.181)	–
Education	–0.114*	0.793* (0.665–0.946)	–
Tanner	0.261**	1.435** (1.274–1.616)	–
GDS	0.155**	1.172** (1.074–1.279)	1.4* (1.1–1.8)
PSQI	–0.021	–	–
RBDSQ	–0.010	–	–
Total AC	–0.267**	0.694** (0.553–0.870)	0.5** (0.3–0.8)

Education: duration of education, GDS: Geriatric Depression Scale, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, RBDSQ: REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

Total AC were shown to be independent predictive factors (Table 4). Based on this finding, diagnostic sensitivities, specificity, and positive predictive value (PPV) became 100%, 83.5%, and 62.2% (respectively) for MPS-severe when we adopted a cutoff point of more than 6 points for GDS or less than  $40 \times 10^4$  for Total AC. When we used the same screening method, diagnostic sensitivities, specificity, and PPV became 85.7%, 83.5%, and 68.2% for the entire MPS group, 94.4%, 83.5%, and 37.8% for the parkinsonism group including PD, and 87.5%, 83.5%, and 73.3% for a combination of all the groups (MPS and parkinsonism including PD), respectively.

#### 4. Discussion

Only a few reports have documented the prevalence of MPS, indicating a prevalence of 15.8% in retired military officers aged 75 years or older in Nanjing [7]; 14.9% (age 65–74), 29.5% (age 75–84), and 52.5% (age 85 and older) in East Boston [8]; and 40.1% in residents aged 65 years or older in New York [9]. Our study revealed that the crude prevalence of MPS was 22.1% in the population over 60 years of age, and 23.7% in the population over 65 years of age. These data are in agreement with earlier cohort studies reporting similar findings.

One of the difficulties in studying the prevalence of MPS is the definition of MPS. Several studies have defined MPS liberally (any one UPDRS rating of 1 or higher [9,21]), while others have defined it more rigorously (two or more such signs or one sign of moderate severity (UPDRS rating  $\geq 2$ ) [10]). One motivation for using more rigorous criteria is to try to separate MPS from the signs of normal aging. The more rigorous criteria are also considered to avoid the influence of other chronic illnesses and the aging process, and thus more likely to reflect pathological brain changes resulting in MPS [10]. However, a clear distinction between MPS and normal aging has not been established.

In the present study, we classified MPS into two subgroups according to the severity of the UPDRS rating. In order to investigate differences in physical activity between these two subgroups, we measured physical activity using actigraphy. Previous studies have reported the usefulness of standard actigraphy to assess fluctuation of akinesia [23], tremor, motor fluctuation [24], and sleep in PD patients [25,26]. In the present study, measured activity counts in the PD group were higher compared to the MPS-severe group. We noted that the PD patients who showed higher activity counts on actigraphy measures tended to receive higher Levodopa equivalent doses, had a shorter PD duration, and/or displayed a resting tremor (data not shown). These factors might account for higher activity counts in the PD group compared to the MPS group or parkinsonism group. In particular, the PD patient who generated the highest activity counts in the PD group displayed excessive overactivity due to the side effects of anti-parkinsonian drugs when he wore the Actiwatch. When we excluded this patient from the analysis, the activity counts of the PD group were significantly lower than those of both the CTL group ( $p = 0.036$ ) and

the MPS-mild group ( $p = 0.044$ ). Unfortunately, the number of PD patients present in this study might be too small to confidently analyze their activity counts.

On the other hand, our measure of Total AC in the MPS-severe group was significantly lower than that measured in both the CTL and MPS-mild groups. Levels of physical activity were significantly associated with age, as participants with MPS were significantly older than those in the CTL group. However, an ANCOVA analysis revealed that the Total AC of subjects in the MPS-severe group, even after adjusting for age, was significantly lower compared to the CTL group.

To further clarify the clinical meaning of our actigraphic data, we divided the MPS group according to axial dysfunction scores, rigidity scores, and tremor scores. There were no significant differences between the mild axial dysfunction group and the moderate/severe axial dysfunction group. However, there was a significant difference between the non-axial dysfunction group and the moderate/severe axial dysfunction group in both Total AC and Avg AC, and between the non-axial dysfunction group and the mild axial dysfunction group in Total AC, Avg AC, and Max AC. Among the rigidity groups, there were no significant differences, although the activity counts of the mild tremor group were higher compared to the non-tremor group.

Therefore, we believe that our actigraphic data primarily relates to axial dysfunction.

These data suggest that a UPDRS rating of 2 may be more appropriate than a rating of 1 for distinguishing between MPS and normal aging. Future longitudinal studies evaluating the condition of MPS subjects after several years should be conducted in order to assess the suitability of the distinction between MPS-mild and MPS-severe classifications.

While the sensitivity of the Tanner questionnaire for detecting PD was 100%, its sensitivity for detecting MPS-severe was only 73.3% in our sample, indicating that the Tanner questionnaire is not suitable for screening MPS. Moreover, nonmotor symptoms such as constipation, hallucination, hyposmia, and orthostatic hypotension, which have been considered to be suggestive diagnostic markers for PD, were also not suitable for screening MPS in our sample. Sleep disturbance was also inadequate as a screening marker for MPS. We had a large number of subjects with sleep disturbance in our CTL group. In contrast, GDS scores and our measure of Total AC were independent predictive factors for MPS-severe status when we entered age, duration of education, Tanner questionnaire, GDS, PSQI, and RBDSQ scores, and Total AC as predictors of MPS-severe. Interestingly, when we adopted a cutoff point of more than 6 points on the GDS or less than  $40 \times 10^4$  of Total AC, diagnostic sensitivities became 100%.

Finally, although depression was associated with the presence of MPS, the presence of depression is not unique to MPS. Depression is a common and disabling disorder in later life [13,27], and while subjects with depression have been reported to have significantly lower scores for activity of daily living (ADL) and quality of life (QOL) than those without depression [28], depression in the elderly has also been reported to be associated with poor cognitive function [29], dementia [30], developing AD [31], premotor symptoms in PD [32], and cerebrovascular disease [33]. Viewing these findings together with the organic pathological changes of the brain, leads us to believe that such brain changes may influence both the mood as well as motor function of the elderly who only have mild symptoms of neurodegenerative disease.

This study has several strengths, including the assessment of a well-characterized cohort of community-dwelling elderly subjects. In addition, our findings are based on validated actigraphy. Limitations include the use of a volunteer cohort and the cross-sectional nature of our study design. An accurate evaluation of sleep disturbances and RBD was not made because we screened subjects based on subjective symptoms without polysomnography. Future longitudinal studies are necessary to clarify the prognosis of MPS and the use of UPDRS rating of 2 to distinguish between MPS and normal aging.

## 5. Conclusions

Here we report the prevalence of MPS in Japan for the first time. Measuring physical activity using actigraphy and evaluating depression using GDS enabled us to detect MPS, which may lead to the early intervention of neurodegenerative disorders in aging populations.

## Authors' roles

Yusuke Uemura: Research project Conception, Organization, Execution, Statistical Analysis Design, Execution, Review and Critique, Manuscript Writing of the first draft, Review and Critique.

Kenji Wada-Isoe: Research project Conception, Organization, Execution, Statistical Analysis Design, Execution, Manuscript Review and Critique.

Satoko Nakashita: Research project Execution.

Kenji Nakashima: Research project Conception, Organization, Execution, Manuscript Review and Critique.

## Acknowledgments

Financial disclosures: This work was supported by Grants-in-Aid from the Research Committee of CNS Degenerative Diseases, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (No. 20590698).

We thank all the inhabitants of Ama-cho for their participation in the present study. We also thank Dr. Yamamoto, Dr. Tagashira, Dr. Imamura, Dr. Suto, Dr. Takigawa, Dr. Kitayama, Dr. Sakakibara, Dr. Kitagawa, Ms. Hamami, Ms. Nakagawa, Ms. Ikeda, Ms. Hayashi, and Ms. Yoshino for collecting and providing clinical information.

## References

- [1] Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Nelson J, Markesbery W, Davis D, et al. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Ann Neurol* 2004;56:532–9.
- [2] Louis ED, Benett DA. Mild parkinsonian signs: an overview of an emerging concept. *Mov Disord* 2007;22:1681–8.
- [3] Liu Y, Stern Y, Chun MR, Jacobs DM, Yau P, Goldman JE. Pathological correlates of extrapyramidal signs in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;41:368–74.
- [4] Louis ED, Tang MX, Schupf N. Mild parkinsonian signs are associated with increased risk of dementia in a prospective, population-based study of elders. *Mov Disord* 2010;25:172–8.
- [5] Louis ED, Brickman AM, DeCarli C, Small SA, Marder K, Schupf N, et al. Quantitative brain measurements in community-dwelling elderly persons with mild parkinsonian signs. *Arch Neurol* 2008;65:1649–54.
- [6] Geroldi C, Ferrucci L, Bandinelli S, Cavazzini C, Zanetti O, Guralnik JM. InCHIANTI Study. Mild cognitive deterioration with subcortical features: prevalence, clinical characteristics, and association with cardiovascular risk factors in community-dwelling older persons (The InCHIANTI Study). *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1064–71.
- [7] Zhou G, Duan L, Sun F, Yan B, Ren S. Association between mild parkinsonian signs and mortality in an elderly male cohort in China. *J Clin Neurosci* 2010;17:173–6.
- [8] Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, Shannon KM, Goetz CG, Pilgrim DM, et al. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med* 1996;334:71–6.
- [9] Louis ED, Luchsinger JA, Tang M-X, Mayeux R. Parkinsonian signs in older people: prevalence and associations with smoking and coffee consumption. *Neurology* 2003;61:24–8.
- [10] Louis ED, Schupf N, Manly J, Marder K, Tang MX, Mayeux R. Association between mild parkinsonian signs and mild cognitive impairment in a community. *Neurology* 2005;64:1157–61.
- [11] Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, Doi K, Imamura K, Hayashi A, et al. Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology* 2009;32:101–6.
- [12] Tanner CM, Gilley DW, Goetz CG. A brief screening questionnaire for parkinsonism. *Ann Neurol* 1990;28:267–8 Abstract.
- [13] Niino N, Imaizumi T, Kawakami N. A Japanese translation of the Geriatric Depression Scale. *Clin Gerontol* 1991;10:85–6.
- [14] Schreiner AS, Hayakawa H, Morimoto T, Kakuma T. Screening for late life depression: cut-off scores for the Geriatric Depression Scale and the Cornell Scale for Depression in Dementia among Japanese subjects. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:498–505.
- [15] Busse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193–213.
- [16] Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire—a new diagnostic instrument. *Mov Disord* 2007;22:2386–93.
- [17] Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Kobayashi M, Nakamura M, Inoue Y, et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire: validation study of a Japanese version. *Sleep Med* 2009;10:1151–4.
- [18] de Rijk MC, Rocca WA, Anderson DW, Melcon MO, Breteler MM, Maraganore DM. A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurology* 1997;48:1277–81.
- [19] Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinical pathological study. *Neurology* 1992;42:1142–6.
- [20] Louis ED, Tang M, Mayeux R. Factor structure of parkinsonian signs in the community-dwelling elderly. *Mov Disord* 2004;19:268–72.
- [21] Richards M, Stern Y, Mayeux R. Subtle extrapyramidal signs can predict the development of dementia in elderly individuals. *Neurology* 1993;43:2184–8.
- [22] McPartland RJ, Kupfer DJ, Foster FC, Reiser KL, Matthews G. Objective measurement of human motor activity: a preliminary normative study. *Biotelemetry* 1975;2:317–23.
- [23] Katayama S. Actigraph analysis of diurnal motor fluctuations during dopamine agonist therapy. *Eur Neurol* 2001;46:11–7.
- [24] van Someren EJ, Vonk BF, Thijssen WA, Speelman JD, Schuurman PR, Mirmiran M, et al. A new actigraph for long-term registration of the duration and intensity of tremor and movement. *IEEE Trans Biomed Eng* 1998;45:386–95.
- [25] Whitehead DL, Davies AD, Playfer JR, Turnbull CJ. Circadian rest-activity rhythm is altered in Parkinson's disease patients with hallucinations. *Mov Disord* 2008;15:1137–45.
- [26] Comella CL, Morrissey M, Janko K. Nocturnal activity with nighttime pergolide in Parkinson disease: a controlled study using actigraphy. *Neurology* 2005;64:1450–1.
- [27] Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y, Iwata M, Enoki H, Hasegawa J, et al. High prevalence rate of depression among community-dwelling frail elderly Japanese. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2006;43:512–7.
- [28] Wada T, Ishine M, Sakagami T, Okumiya K, Fujisawa M, Murakami S, et al. Depression in Japanese community-dwelling elderly—prevalence and association with ADL and QOL. *Arch Gerontol Geriatr* 2004;39:15–23.
- [29] Colenda CC, Legault C, Rapp SR, DeBon MW, Hogan P, Wallace R, et al. Psychiatric disorders and cognitive dysfunction among older, postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Memory Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:177–86.
- [30] Rosness TA, Barca ML, Engedai K. Occurrence of depression and its correlates in early onset dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:704–11.
- [31] Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:530–8.
- [32] Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:S2–7 Suppl.
- [33] Mayo NE, Fellows LK, Scott SC, Cameron J, Wood-Dauphinee S. A longitudinal view of apathy and its impact after stroke. *Stroke* 2009;40:3299–307.



## Brief Communication

## Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's disease patients

Takashi Nomura<sup>a,\*</sup>, Yuichi Inoue<sup>b,c</sup>, Tatsuo Kagimura<sup>b,c</sup>, Yusuke Uemura<sup>a</sup>, Kenji Nakashima<sup>a</sup><sup>a</sup> Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan<sup>b</sup> Japan Somnology Center, Neuropsychiatric Research Institute, Japan<sup>c</sup> Department of Somnology, Tokyo Medical University, Japan

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 30 November 2010

Received in revised form 18 January 2011

Accepted 21 January 2011

Available online 22 June 2011

## Keywords:

RBD

RBDSQ-J

Parkinson's disease

Screening

Cut-off value

ROC

## ABSTRACT

**Objective:** We evaluated the usefulness of the REM sleep behavior disorder (RBD) screening questionnaire (RBDSQ) among patients with Parkinson's disease (PD).**Methods:** Forty-five patients with PD were evaluated (22 male and 23 female, 72.9 ± 9.1 years old). After patients completed the RBDSQ, we conducted interviews regarding RBD symptoms and performed polysomnographic examinations on the subjects. We then compared RBDSQ scores among the following groups: PD with RBD (*n* = 19), PD without RBD (*n* = 26), and idiopathic RBD (*n* = 31, 22 male and 9 female, 67.8 ± 6.5 years old), and estimated the cut-off score for an RBD diagnosis.**Results:** RBDSQ scores in PD with RBD and idiopathic RBD groups were similar and higher than those in the PD without RBD group (PD with RBD: 7.2 ± 1.9, idiopathic RBD: 7.9 ± 2.8, PD without RBD: 2.9 ± 1.6). Cronbach's  $\alpha$  for RBDSQ sub-scores was 0.73, suggesting a fair internal consistency. A receiver-operator characteristics curve revealed that a total score of 6 points on the RBDSQ represented the best cut-off value for detecting RBD (sensitivity = 0.842, specificity = 0.962).**Conclusion:** RBDSQ could be a useful tool for the screening of RBD in PD patients.

Crown Copyright © 2011 Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

REM sleep behavior disorder (RBD) is characterized by vigorous and injurious behaviors related to vivid, action-filled, and violent dreams during nocturnal REM sleep [1]. Many patients with neurological disorders are reported to have RBD symptoms (secondary RBD). In particular, RBD has been widely accepted as one of the preclinical symptoms of Parkinson's disease (PD) [2]. In the second edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD second), the existence of REM sleep without atonia (RWA) on polysomnogram (PSG) is essential for the diagnosis of RBD [3]. However, it is impossible to perform PSG on all the patients with suspicion of RBD because the examination is time- and labor-consuming. Hence, an appropriate questionnaire for RBD screening in clinical settings is warranted.

Stiasny-Kolster et al. created the RBD screening questionnaire (RBDSQ) as a diagnostic instrument and have already validated its diagnostic accuracy [4]. The Japanese version of RBDSQ was also validated (RBDSQ-J), targeting idiopathic RBD [5]. These two studies agreed that a total score of 5 points on the RBDSQ represented a

cut-off value for the screening of idiopathic RBD with the highest sensitivity and specificity. However, the usefulness of the RBDSQ for screening secondary RBD in PD patients, in whom non-violent dream enactment behaviors based on the existence of RWA (non-violent RBD symptoms) are relatively common [6], has not been evaluated. Therefore, in this study we explored the effectiveness of RBDSQ as a screening tool for secondary RBD among PD patients.

## 2. Subjects and methods

The ethics committees of Tottori University approved this study. Forty-five consecutive PD patients hospitalized at the University Hospital of Tottori University, Division of Neurology gave informed consent to participate in the study (mean age: 72.9 ± 9.1 years old, 22 male and 23 female, length of PD morbidity: 8.6 ± 7.2 years, Hohen and Yahr grade: 2.8 ± 0.9). For comparison, 31 age- and gender-matched idiopathic RBD patients who had received the diagnosis based on both PSG findings and the results of clinical interviews at the Japan Somnology Center were included in the study (mean age: 67.8 ± 6.5 years old, 22 male and 9 female). Overnight PSG recordings were performed by standardized methods [7], and RWA was defined according to the scoring manual of the American Sleep Disorders Association [8].

\* Corresponding author. Address: Division of Neurology, Department of Brain and Neurological Sciences, Tottori University Faculty of Medicine, 36-1 Nishicho, Yonago 683-8504, Japan. Tel.: +81 859 38 6757; fax: +81 859 38 6759.

E-mail address: [ntnomura@med.tottori-u.ac.jp](mailto:ntnomura@med.tottori-u.ac.jp) (T. Nomura).

All the patients and their bed partners were asked to complete the RBDSQ-J and were then systematically interviewed regarding sleep problems (with an emphasis on dream enactment behavior or vocalization while dreaming) by sleep disorder expert physicians who were blind to the RBDSQ-J results. The diagnosis of RBD was made according to criteria from the ICSD second [3]. Next, we categorized the PD patients into PD groups with RBD and those without RBD (including the patients with normal REM sleep and those with RWA but clearly not having RBD symptoms). We compared the scores of RBDSQ-J sub-items between PD patients with violent RBD versus those with non-violent RBD. In addition, we compared the positivity rate of RBDSQ-J sub-item scores between all PD patients having RBD symptoms and iRBD patients to determine differences in the distribution of positive scores on each sub-item between these two groups.

Internal consistency of the RBDSQ-J was estimated using Cronbach's  $\alpha$  coefficient. The criterion value was  $\geq 0.70$  for item homogeneity. Moreover, sensitivity and specificity for different cut-off points for total RBDSQ-J score for the screening of RBD among the PD patients were both calculated and presented by means of a receiver-operator characteristics curve (ROC) function. The diagnostic value of the RBDSQ-J was calculated by using the area under the curve (AUC), which was independent of an arbitrary choice of a cut-off point, and statistical significance was tested using the Mann-Whitney U test.

### 3. Results

According to the above-indicated criteria, the PD patients were divided into 19 patients with RBD (42%, violent RBD:  $n = 13$ , non-violent RBD:  $n = 6$ ) and 26 patients without RBD (58%). But all the iRBD patients had clear violent RBD symptoms. The mean total RBDSQ-J scores were  $7.2 \pm 1.9$  in the PD group with RBD (range: 3–11),  $2.9 \pm 1.6$  in the group without RBD (range: 1–7), and  $7.9 \pm 2.8$  in the iRBD group (range: 2–12). There was a significant difference in the total RBDSQ-J scores among the three groups as revealed by an analysis of variance [ $F_2 = 37.28, p < 0.001$ ], and a *post hoc* Bonferroni correction determined that the PD group with RBD and the iRBD group had significantly higher values compared to the PD group without RBD. However, there were no significant differences in the total RBDSQ-J scores between the former two groups (Fig. 1).

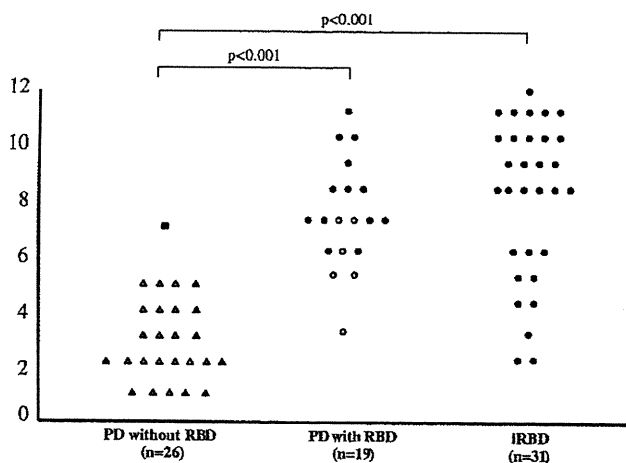


Fig. 1. Comparison of RBDSQ-J scores among the three groups. symbols indicate individual RBDSQ-J scores for each patient among the subject groups (PD without RBD, PD with RBD, iRBD). ●, Violent RBD symptoms; ○, non-violent RBD symptoms; ■, non-violent symptoms without RWA; ▲, RWA with no RBD symptoms; △, neither RWA nor RBD symptoms.

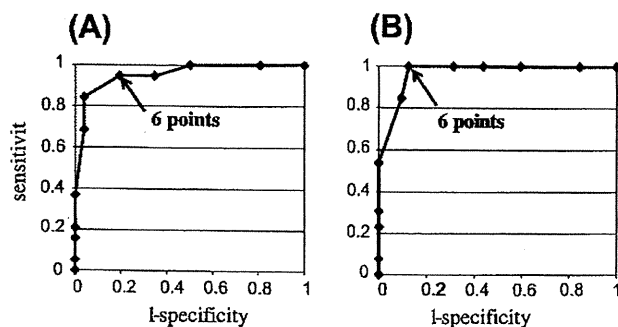


Fig. 2. Receiver-operator characteristics (ROC) curves of PD patients. Curves show distributions of sensitivity and specificity for the existence of any RBD symptom (A) and violent RBD symptoms only (B). The cut-off value of RBDSQ-J scores for the existence of any RBD symptoms in PD patients was 6 points, with a sensitivity of 0.842 and a specificity of 0.962. The AUC was 0.953. The likelihood ratios of positive and negative results were 21.872 and 0.164, respectively (A). When the target was restricted to cases with violent RBD symptoms, the cut-off value was again 6 points with a sensitivity of 1.000 and a specificity of 0.875. The AUC was 0.969 in this case, and the likelihood ratios of positive and negative results were 8.000 and 0.875, respectively (B).

The thirteen items of the RBDSQ-J had an overall reliability coefficient (Cronbach's  $\alpha$ ) of 0.73, indicating a high degree of internal consistency. Each of the thirteen items of RBDSQ-J was judged to measure a particular aspect of the same overall construct.

We compared the positivity rate of each RBDSQ-J item score between PD patients with RBD and iRBD patients using a  $\chi^2$ -test. iRBD patients had significantly higher positivity rates for item 5 (they hurt their bed partner or themselves; PD with RBD: 1/19, iRBD: 15/31,  $p = 0.006$ ) and lower positivity rates for item 10 (they have/had a disease of the nervous system; PD with RBD: 19/19, iRBD: 5/31,  $p < 0.001$ ) versus PD patients with RBD. However, there were no significant differences in the rates of positivity for the other items between the two groups. After item 10 was removed, there was also a significant difference in the total RBDSQ-J score between the two groups (PD with RBD:  $6.2 \pm 1.9$ , iRBD:  $7.7 \pm 2.7$ ,  $p = 0.025$ ).

The mean total RBDSQ-J scores in 13 PD patients with violent RBD were significantly higher than that in 6 PD patients with non-violent RBD symptoms ( $8.0 \pm 1.6$  vs.  $5.5 \pm 1.5$ , Mann-Whitney U test  $p = 0.007$ ). Moreover, there were significant differences in the positivity rates between these two groups for items 6.2 (they have/had sudden limb movements, "fights" during their dreams; violent RBD: 9/13, non-violent RBD: 0/6,  $p = 0.005$ ), 6.3 (they have/had displayed gestures and complex movements during their dreams; violent RBD: 9/13, non-violent RBD: 1/6,  $p = 0.033$ ), 6.4 (they fell down somewhere around the bed during their dreams; violent RBD: 6/13, non-violent RBD: 0/6,  $p = 0.044$ ), and 7 (their movements awaken themselves; violent RBD: 10/13, non-violent RBD: 0/6,  $p = 0.002$ ).

ROC curve analyses revealed that a total score of 6 points on the RBDSQ-J represented the best cut-off value for detecting any RBD symptoms (sensitivity of 0.842 and specificity of 0.962) and for detecting violent RBD symptoms (sensitivity of 1.000 and specificity of 0.875) (Fig. 2). Three PD cases with non-violent RBD symptoms showed a false negativity as judged from this cut-off value. However, all of them had a positive score on item 6.1 (they have or had symptoms of speaking, shouting, swearing, or laughing loudly during dreams).

### 4. Discussion

From our results, the mean total RBDSQ score in the iRBD group was  $7.9 \pm 2.8$  points, which is similar to the values reported by

Miyamoto et al. ( $7.5 \pm 2.8$  points) [5], indicating a good score reproducibility between two different cohorts of Japanese iRBD patients.

The present study also showed that RBDSQ had a fair internal consistency even in PD patients, suggesting a proper validity for the screening of RBD in this population. Of note, 6 points was revealed to be the best cut-off value for the screening of RBD in this population. This cut-off value for RBD secondary to PD was approximately 1 point higher than that reported for iRBD in previous studies [4,5]. However, the cut-off value of RBDSQ in this patient population would become equal to the above-indicated value of iRBD patients if item 10 were removed.

Our results demonstrated that PD patients with violent RBD symptoms had higher total RBDSQ scores compared to those with non-violent RBD symptoms. The difference in the positivity rate in some items between total PD patients having RBD and iRBD patients could reflect the phenomenon that approximately 30% of the former group had only non-violent RBD symptoms. In addition, patients with iRBD had higher RBDSQ scores compared to PD patients with RBD after item 10 was removed. These findings suggest that PD patients had milder RBD symptoms compared with iRBD patients. However, the cut-off value for RBD positivity was the same between the analyses after including or not including the patients with non-violent symptoms. Considering that the sensitivity and specificity of RBDSQ-J for the screening of RBD in our PD patients was similar to the results obtained by Miyamoto et al., RBDSQ may be useful for detecting RBD among PD populations regardless of the RBD symptom content. In addition, positivity on item 6.1 might represent a key criterion for analyzing populations with non-violent RBD.

In our study, the main limitation was that we could not investigate the test–retest reliability of RBDSQ-J among the study population.

In conclusion, the RBDSQ could be useful for the screening of RBD among PD populations. Reportedly, the existence of RBD in PD patients is associated with the development of dementia and/or autonomic failure [9,10]. We want to emphasize that the use of RBDSQ should be promoted in PD clinics for detecting RBD

symptoms and could thereby facilitate the prediction of clinical courses of PD patients.

### Conflict of interest

The ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest associated with this article can be viewed by clicking on the following link: doi:10.1016/j.sleep.2011.01.015.

### References

- [1] Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986;9:293–308.
- [2] Chaudhuri KR, Naidu Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol* 2008;255:S33–8.
- [3] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual, 2nd ed. Westchester; 2005. p. 148–52.
- [4] Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schafer S, Moller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire – A new diagnostic instrument. *Mov Disord* 2007;22:2386–93.
- [5] Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Kobayashi M, Nakamura M, Inoue Y, et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire: validation study of a Japanese version. *Sleep Med* 2009;10:1151–4.
- [6] Oudiette M, de Cock VC, Lavault S, Leu S, Vidaihet M, Arnulf I. Nonviolent elaborate behavior may also occur in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:551–7.
- [7] Uemura Y, Nomura T, Inoue Y, Yamawaki M, Yasui K, Nakashima K. Validation of the Parkinson's disease sleep scale in Japanese patients: a comparison study using the Pittsburgh sleep quality index, the epworth sleepiness scale and polysomnography. *J Neurol Sci* 2009;287:36–40.
- [8] American Sleep Disorders Association. Manuals of the scoring of sleep and associated events. Rules, technology, and technical specifications 2007. p. 42–3.
- [9] Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, Desjardins C, Massicotte-Marquez J, Panisset M, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2009;66:39–47.
- [10] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. Manifestations of Parkinson's disease differ in association with REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2008;23:1665–72.

## 多発性の大脳微小出血を認めた パーキンソニズム\*

中下 聡子\*\* 和田 健二\*\* 足立 芳樹\*\*\*  
渡辺 保裕\*\* 中島 健二\*\*

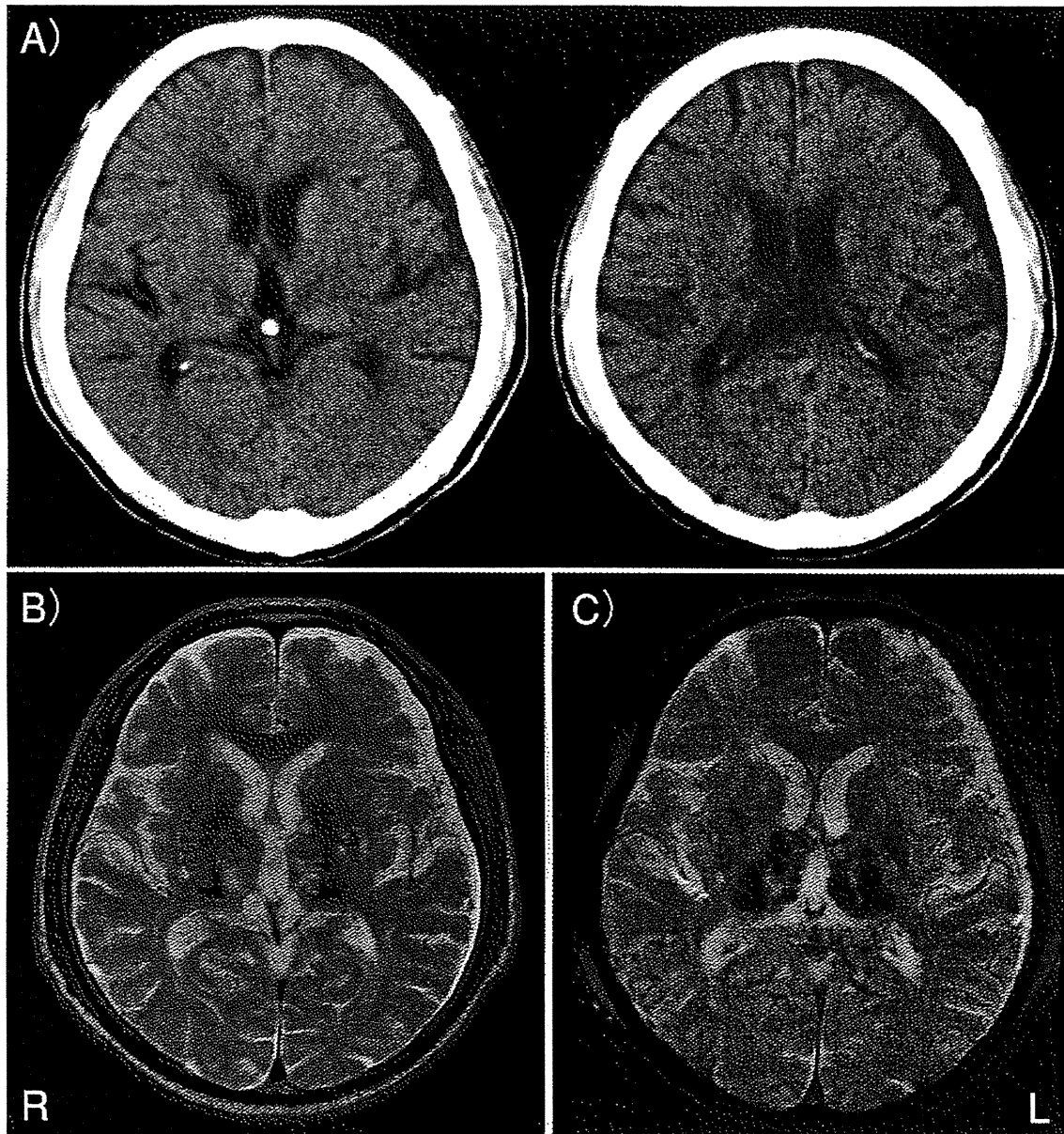


図1 頭部画像検査

A : 頭部CTでは両側視床, 基底核, 大脳白質に低吸収域が散在している。B : 頭部MRIT2強調画像では両側基底核, 視床に高信号域が散在し, 一部低信号域が混在している。C : 頭部MRIT2\*強調画像では両側視床, 基底核, 皮質下に多発性の低信号域を認める。

血管性パーキンソニズムは臨床診断が主体であり、病理学背景は明確にされていないがsmall vessel diseaseの集合体であることが多く、一般的には動脈硬化性血管病変に伴い大脳白質や基底核の虚血性血管病変が関与している場合が多いと考えられている<sup>1)</sup>。われわれは、頭部MRIにおいて多発性の大脳微小出血を認めたパーキンソニズムの1例を経験したので報告する。

症例は69歳、男性である。若い頃から高血圧は指摘されていた。65歳頃から下肢を前に出にくいことを自覚し、徐々に歩行障害が進行した。69歳頃にすり足歩行が顕著となり、易転倒性や嚥下障害も出現したため精査目的で入院した。血圧は142/96mmHgで、2年前から降圧薬の内服中であった。MMSE 16点で認知機能低下を認めた。神経学的には、眼球運動障害はなかったが軽度の構音障害があり、咽頭反射は遅延していた。筋力は正常に保たれ、麻痺は認められなかった。静止時振戦は認めなかったが右側優位の姿勢時振戦を認め、下肢優位に左右差のない鉛管様筋強剛を認めた。動作は緩慢であり前傾姿勢で後方への姿勢反射障害や小刻み突進様歩行を認めた。腱反射は上肢で軽度亢進していたが病的反射はなく、感覚系には異常所見を認めず運動失調も認めなかった。血液検査では軽度の腎機能障害を認めた。<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィでは心臓取り込みは正常で、H/M比の低下は認めなかった。L-dopa静注試験において、静注前後でUPDRSや打叩度計ともに有意な変化はなく、パーキンソニズムの改善は認めなかった。頭部CT(図1-A)では視床、基底核、大脳白質に低吸収域を認めた。頭部MRI(図1-B, C)では、T2強調画像では両側側脳室周囲白質、基底核、視床に高信号変化を認め一部低信号の混在を認めた。T2\*強調画像では両側大脳半球皮質、皮質下白質、両側側脳室周囲、視床、基底核、脳幹、小脳半球に低信号域の多発を認めた。

近年、Zijlmansらが提唱する血管性パーキンソニズムの診断基準では、淡蒼球、黒質、視床外側腹側核、前頭葉および皮質下白質に血管障害を認め、パーキンソニズムと脳血管障害とに関連性があることを基準としている<sup>2)</sup>。本例では発症起点がはっきりしない歩行障害初発のパーキンソニズムではあるが、静止時振戦を欠いており、鉛管様筋強剛と寡動が主な症状であり、L-dopaへの反応が乏しく、MIBG心筋シンチグラフィも正常であり、Parkinson病などの神経変性疾患によるパーキンソニズムは否定的であり血管性パーキンソニズムと診断した。

T2\*強調画像での円形または楕円形の低信号域について、組織学的には穿通枝・皮質下動脈のlipohyalinosisや大脳皮質下のamyloid angiopathyに罹患した動脈破綻が考えられており<sup>3)</sup>、本症例は主に出血病変に関連したパーキンソニズムが考えられた。

血管性パーキンソニズムの病態として多発性微小出血にも注目すべきであり、T2強調画像により小血管病変において出血の有無を確認することは治療方針の決定に重要であると思われる。

## 文 献

- 1) 鈴木則宏. 脳血管性パーキンソニズム. MDSJ Letters 2009; 2: 7-9.
- 2) Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, et al. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord* 2004; 19: 630-40.
- 3) 今泉俊雄. Cerebral microbleeds. *Annual Review 神経*. 東京: 中外医学社; 2010. p. 141-7.

## <Abstract>

### Parkinsonism with multiple cerebral micro-bleeds.

by

\* Parkinsonism with multiple cerebral micro-bleeds. (Accepted January 14, 2011).

\*\* Satoko NAKASHITA, M.D., Kenji WADA, M.D., Yasuhiro WATANABE, M.D. & Kenji NAKASHIMA, M.D.: 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野(☎683-8504 鳥取県米子市西町36-1); Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Tottori 683-8504, Japan.

\*\*\* Yoshiki ADACHI, M.D.: 国立病院機構松江医療センター神経内科; Department of Neurology, National Hospital Organization Matsue Medical Center, Matsue, Shimane, Japan.

Satoko NAKASHITA, M.D., Kenji WADA, M.D.,  
\*Yoshiki ADACHI, M.D., Yasuhiro WATANABE, M.D.  
& Kenji NAKASHIMA, M.D.

from

Division of Neurology, Department of Brain and  
Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori Univer-  
sity, Yonago, Tottori 683-8504, Japan and

\*Department of Neurology, National Hospital  
Organization Matsue Medical Center,  
Matsue, Shimane, Japan.

We present a 69-year-old man with gradually progres-  
sive parkinsonism. He showed lower limb dominant

lead-pipe rigidity, postural instability and right side-  
dominant postural tremor. He had no oculomotor dys-  
function and no resting tremor. His parkinsonism was  
not improved by injection of L-dopa.

<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac scin-  
tigraphy revealed normal cardiac uptake of MIBG. His  
brain T2\* weighted MRI revealed multiple cerebral  
micro-bleeds in the striatum, thalamus and deep white  
matter. This case suggested that multiple cerebral mi-  
cro-bleeds could cause vascular parkinsonism. Micro-  
bleeds should be given attention for a decision of treat-  
ment in patients with vascular parkinsonism.

\* \* \*



## Neck-cracker neuropathy

頸部を捻ってグキッと音をたてる癖のある人  
がいる。周囲の人には不快な印象を与えるが、  
本人は頸部に違和感を感じるときにこれをする  
と爽快になるようである。

1988年NelsonとTibbs<sup>1)</sup>は、neck-cracker neu-  
ropathyとして、この動作によって一側の副神経  
麻痺をきたした20歳男性例を報告している。

このような例を筆者は中年以後の男性で数例  
経験している。副神経ではなく、頸髄神経の運  
動枝の麻痺をきたした例である。いずれも中等  
度以上の頸椎の変形があるが、これはこの癖を  
長年にわたって繰り返してきた結果の可能性も  
ある。そして、頸を過度に捻転することによ  
って神経根の傷害をきたしたものと考えている。  
本人は自分からはそのような癖があるとは言わ  
ないので、こちらから聞き出さないとわからな  
い。

カイロプラクティックの愛好家の中には、頸  
を音がするまで捻ってもらわないとやってもら  
った気がしないという人がいるが、これは危険で  
あることは以前に指摘した<sup>2)</sup>。

あまり注目されていないが、記憶しておい  
てもよい病気である。

### 〔文 献〕

- 1) Nelson KR, Tibbs P. Neck-cracker neuropathy. *N Engl J Med* 1988; 318 : 1072.
- 2) 古川哲雄. カイロプラクティックによる神経障害.  
*神経内科* 2008; 68 : 60-6. [ヤヌスの顔第6集—反  
時代的神経内科学—. 東京: 科学評論社; 2009. p.  
311-8.]

(千葉西総合病院神経内科 古川哲雄)



特集/進歩した認知症の診療

認知症の症状・診断基準と重症度評価

# レビー小体型認知症

和田 健二 中島 健二

## はじめに

レビー小体型認知症 (DLB) は変性型認知症の中ではアルツハイマー病 (AD) に次いで多いとされ、認知症に加え、幻視、パーキンソニズム、自律神経症状、睡眠障害、抗精神病薬過敏性などを特徴とする疾患である。本稿では、DLB の臨床的な話題について概説する。

## 1. 疫学

システマティックレビューによると、すべての認知症における DLB の割合は 0~30.5% であり、有病率は 0~5% と報告されている<sup>1)</sup>。AD と同様に年齢と伴に増え、一般には 60 歳代以上に発症しその平均年齢は 75 歳前後である。AD と異なり男性に多いとされる。ほとんどの症例は孤発性であるが家族性の症例も報告されている。

## II. 診断基準と臨床症状

DLB の臨床診断には国際ワークショップ診断基準改訂版 (2005年) (表 1)<sup>2)</sup> が使用される。改訂前の診断基準 (1996) では、(1) 中心の特徴 (進行性認知機能低下, 必須項目), (2) 中核の特徴 (認知機能の変動, 幻視, パーキンソニズムの 3 項目のうち 2 項目以上あれば probable (臨床的ほぼ確実例), 1 項目だけあれば possible (疑い例)) を診断基準の骨子としていたが、改訂により支持的特徴, 否定的特徴が付記された。第 1 回ワークショップ診断基準 (1996) の評価では、一般に特異度は高いが、感度が低いことが問題となっていた。そこで、DLB 臨床診断基準改訂版においては、中心の特徴, 中核の特徴の項目は 1996 年版を踏襲しているが、

新たに「示唆的特徴」の項目が加わり、中核的特徴が 1 つしかなくても示唆的特徴が 1 つ以上あれば probable DLB (臨床的ほぼ確実例), 中核的特徴がなくても示唆的特徴が 1 つ以上あれば possible DLB (疑い例) とする判定基準の変更もなされた。

### 1. 中心の特徴

認知症は、DLB における中心症状である。記銘力障害が認知機能低下の初期症状である AD とは異なり、DLB では注意や遂行機能、視空間認知の障害が前景となり、初期には記銘力障害が目立たない症例がある。MMSE では他の認知症との鑑別が困難であるが、近時記憶障害が軽度で五角形模写、シリアル 7 (単語の逆唱) の障害が目立つ場合は DLB を示唆する<sup>3)</sup>。また、視空間認知あるいは視知覚の障害や Trail-Making テスト、Wisconsin Card-Sorting テスト、言語流暢性テストなど遂行機能障害が病初期における心理検査異常として捉えられる。記憶障害が認められるが、DLB では記銘より想起障害が目立つ。AD 病変を合併した DLB では臨床的にも AD 様の症状を呈すると言われる。

### 2. 中核症状

#### 1) 動揺性の認知機能

注意や覚醒レベルの顕著な変動を伴う動揺性の認知機能は DLB の病初期に見られ、60~80% の患者に認められる。診断で問題となるのは、「認知機能の変動」の評価であり、評価者間の信頼度に乏しいとされる。この点については診断基準では「変動」を評価する The Mayo Fluctuation Composite Scale 等の構造化質問票の利用が勧められている。

#### 2) 幻視

幻視はおよそ 2/3 の症例で見られ、病早期の症状でパーキンソニズムより先行する事もある。

鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科分野

表 1 Lewy 小体型認知症 (DLB) の臨牀診断基準改訂版 (第3回 DLB 国際ワークショップ)

(1) 中心的特徴 (必須症状)	正常な社会的あるいは職業的機能に障害を来すほどの進行性認知機能低下。初期には記憶障害が目立たないことがある。また、注意や前頭皮質機能や視空間機能の障害が特に目立つ事がある。
(2) 中核的特徴 (2項目を満たせば probable DLB, 1項目では possible DLB 疑)	① 注意や覚醒レベルの顕著な変動を伴う認知機能障害 ② 構築され、具体的で詳細な内容の繰り返し出現する幻視 ③ 特発性パーキンソニズム
(3) 示唆的特徴 (中核的特徴 ≥ 1項目 + 示唆的特徴 ≥ 1項目で probable DLB)	① REM 睡眠行動障害 (RBD) ② 抗精神病薬への過敏性 ③ 機能画像で大脳基底核のドパミントランスポーター取り込み低下
(4) 支持的特徴 (通常存在するが診断的特異性は証明されていない)	① 繰り返す転倒・失神 ② 一過性で原因不明の意識障害 ③ 高度の自律神経障害 (起立性低血圧, 尿失禁など) ④ 幻視以外の幻覚 ⑤ 系統化された妄想 ⑥ うつ症状 ⑦ CT/MRI で内側側頭葉が比較的保たれる ⑧ 脳血流 SPECT/PET で後頭葉に目立つ取り込み低下 ⑨ MIBG 心筋シンチグラフィで取り込み低下 ⑩ 脳波で徐波と側頭葉鋭波
(5) DLB の診断を支持しない特徴	① 局在性神経徴候や脳画像上明らかな脳血管障害の存在 ② 臨床像の一部あるいは全体を説明できる他の身体的あるいは脳疾患の存在 ③ 高度の認知症の段階になって初めてパーキンソニズムが出現する場合
(6) 症状の時間的経過	パーキンソニズム発症前あるいは同時に認知症が生じている場合は DLB と診断する。確固たる Parkinson 病の経過中に認知症を生じた場合には認知症を伴う Parkinson 病 (Parkinson disease dementia : PDD) という用語が用いられる。DLB と PDD 間の鑑別が必要な研究では、認知症の発症がパーキンソニズムの発症後の 1 年以内の場合を DLB とする “1 年ルール” を用いることが推奨される。DLB と PDD の両者はレビー小体病あるいは $\alpha$ -synucleinopathy という総称が考慮されてもよい。

幻視の存在は AD との鑑別に有用で、陽性的中率が83%であると報告されている<sup>4)</sup>。しかし、診察室で幻視が出現することはまれであるので、介護者からの聴取が重要である。介護者が日常的に幻視の場面に遭遇している場合でも、医師へは報告しないことがよくあるので、具体的な例をあげて介護者に質問することが重要である。幻視内容は具体的で、ありありとした幻視が繰り返され、ヒトや小動物が特徴的である。ヒトである場合、知人のこともあるし、見知らぬ人であることもある。幻視はじっとしていることもあるが、そばで動き回っていることもある。小動物は犬とか猫、あるいは蛇や虫などが多い。幻視に対する患者の反応はまちまちで幻視であると気づいていることもあるが、幻視と認識できない場合がある。また、幻視を楽しんでいる場合もあるが恐怖を感じる場合もある。

### 3) パーキンソニズム

DLB 患者のおよそ70~90%に認める。体幹優位の無動・動作緩慢、筋強剛、姿勢反射障害が

目立つパーキンソニズムが認められる<sup>5)</sup>。パーキンソン病 (PD) より重度の場合もあるが一般的に PD と比べ軽度であり、対称性であることが多い。安静時振戦も認められるが、PD より頻度は少ない。パーキンソニズムに対してレボドパなどの抗 PD 薬の有効性も低い。

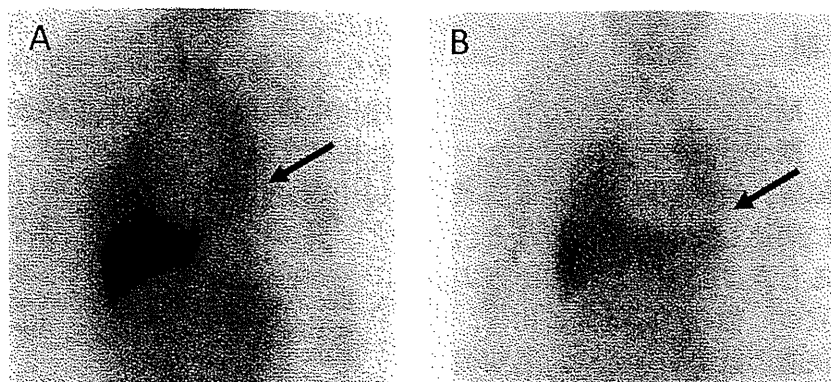
### 3. 示唆的特徴

#### 1) REM 睡眠行動異常 (RBD)

RBD は、REM 睡眠時に通常認められる骨格筋の無緊張状態が失われ、鮮明で恐ろしい内容の夢にともなって、声を出す、暴れるなどの活動が認められる状態をいう。DLB 患者の85%に認められたとする報告もある<sup>6)</sup>。RBD の診断には polysomnography が必要であるが、介護者等からの病歴聴取が最も重要である。また、スクリーニング質問票として REM sleep behavior disorders screening questionnaire があり、日本語版も翻訳され有効性が確認されている<sup>7)</sup>。

#### 2) 抗精神病薬に対する感受性

DLB 患者の30~50%に見られる。少量の抗精



アルツハイマー病患者 (A) では、 $^{123}\text{I}$ -MIBG の正常な心臓集積を認めるが、レビー小体型認知症患者 (B) では心臓集積を認めない。

図 1  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィ

神病薬の投与でも急性にパーキンソニズムの増悪や意識障害が認められ、時に悪性症候群を来す。パーキンソニズムを呈していない症例でも認められ、定型抗精神病薬でより多く認められるが、非定型抗精神病薬でも起こし得る。

3) ドパミントランスポーター取り込み低下  
 $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT や  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT を用いた線条体ドパミントランスポーター SPECT によりドパミン神経終末の評価が可能であり、DLB では有意な集積低下が認められる。第3回国際ワークショップで本所見が示唆的特徴に加えられたが、わが国では臨床使用が認められていない。

#### 4. 支持的特徴

##### 1) 繰り返す転倒

転倒は DLB 患者の 1/3 くらいに認められる。病初期から認められ、パーキンソニズム、認知機能の変動あるいは起立性低血圧と関連があると言われる。

##### 2) 一過性で原因不明の意識障害

意識消失や意識があっても黙ってぼやっと一点を見つめる一過性の意識障害を認める。突然の脱力が生じ、床に倒れるようなカタプレキシーに似た症状の事もある。

##### 3) 高度の自律神経障害

起立性低血圧、尿失禁などを認める。発汗、ヘッドアップチルト、高炭酸換気応答などの自律神経テストの診断有用性が報告されている。

##### 4) 幻視以外の幻覚

幻視に加え、幻聴（話し声、音楽）や幻嗅（鼻や果物など心地良いにおい、ゴムが焼けるような不快な匂い）、幻触（虫が皮膚を這って

いるような）などが認められる。

#### 5) 系統化された妄想

妄想とは固定化された容易には修正できない誤った信念で、DLB の場合、幻視体験に基づいた複雑な内容の妄想が多く、被害妄想あるいは嫉妬妄想が多い。妄想性誤認も多く、誤認との関連性も指摘されている。

#### 6) うつ症状

多くの DLB 患者はうつ症状を呈し、うつ症状が DLB の初期症状のことがあり、高齢者におけるうつ症状で認知機能障害が加わってきた際には DLB を考慮する必要がある<sup>8)</sup>。

#### 7) 神経放射線学的検査

- ① 頭部 CT/MRI：定性的あるいは定量的検討において AD 患者と比べ DLB 患者では内側側頭葉の萎縮程度は軽度である。また、AD 患者に比べて DLB 患者では被殻萎縮が見られるという報告がある。
- ② 脳血流 SPECT/PET：脳血流 SPECT や PET では、後頭葉の血流低下や糖代謝の低下が認められる。eZIS や 3D-SSP などの統計画像解析を用いるとその軽微な変化を捉える事ができる。しかし、SPECT による脳血流低下所見の検出率は低いため、その所見がないことは DLB の否定にはならない点に注意すべきである。
- ③ MIBG 心筋シンチグラフィ： $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィは心臓交感神経機能評価として用いられている。DLB において高度の MIBG 心筋取り込み低下が認められ（図 1）、AD との優れた鑑別能を有する。

### Ⅲ. 病 期 と 予 後

#### 1. 病 期

##### 1) 初 期

注意障害, 構成障害, 視空間障害など前頭葉や頭頂葉機能障害に関連した症状がみられる。記憶障害がみられるときは記銘や保持の障害より想起の障害が目立つ。他の認知機能に比べ, 遂行機能や問題解決能の低下が目立つ。認知機能は動揺が認められ, 幻視がみられ幻視を確信している場合もある。パーキンソニズムは目立たず, 易転倒性のみのこともある。

##### 2) 中 期

進行すると記憶障害や見当識障害, 健忘失語などが見られ, 幻視に対する自覚は失われ, 幻視に対して易怒的となり妄想などを伴うようになる。パーキンソニズムが進行すると動作緩慢, 筋強剛や姿勢反射障害が目立ち ADL が低下する。

##### 3) 後 期

認知機能の進行と共に疎通性が困難となる。後期になると認知機能の動揺や幻視はあまり目立たなくなる。パーキンソニズムも進行し筋力低下, 拘縮を起こして歩行困難と寝たきり状態となりやすい。嚥下機能は低下し, 誤嚥性肺炎が頻回となり経管栄養が必要となる。最終的には呼吸器疾患や循環器疾患などで死亡する。

#### 2. 経 過 と 予 後

認知機能障害の進行は, AD と同等あるいは DLB でより安定しているという報告があるが, AD では MMSE は 4.1 点/年の割合で低下したのに対して DLB では 5.8 点/年の割合で低下し,

DLB の進行が早いとする報告がある<sup>9)</sup>。また, 発症から死亡に至る罹病期間は AD の 9.3 年に対して DLB では 7.7 年と有意に短く, 死亡率の上昇が報告されている<sup>10)</sup>。

#### 文 献

- 1) Zaccari, J., McCracken, C., Brayne, C.: A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing*, 34: 561-566, 2005.
- 2) McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J. et al.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65: 1863-1872, 2005.
- 3) Tiraboschi, P., Salmon, D. P., Hansen, L. A. et al.: What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? *Brain*, 129: 729-735, 2006.
- 4) Galasko, D., Katzman, R., Salmon, D. P. et al.: Clinical and neuropathological findings in Lewy body dementias. *Brain Cogn*, 31: 166-175, 1996.
- 5) Burn, D. J., Rowan, E. N., Allan, L. M. et al.: Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77: 585-589, 2006.
- 6) Paparrigopoulos, T. J.: REM sleep behaviour disorder: clinical profiles and pathophysiology. *Int Rev Psychiatry*, 17: 293-300, 2005.
- 7) Miyamoto, T., Miyamoto, M., Iwanami, M. et al.: The REM sleep behavior disorder screening questionnaire: validation study of a Japanese version. *Sleep Med*, 10: 1151-1154, 2009.
- 8) Klatka, L. A., Louis, E. D., Schiffer, R. B.: Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: a clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison groups. *Neurology*, 47: 1148-1152, 1996.
- 9) Olichney, J. M., Galasko, D., Salmon, D. P. et al.: Cognitive decline is faster in Lewy body variant than in Alzheimer's disease. *Neurology*, 51: 351-357, 1998.
- 10) Williams, M. M., Xiong, C., Morris, J. C. et al.: Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology*, 67: 1935-1941, 2006.

# Parkinson病患者における葉酸・ビタミンB<sub>12</sub>補充療法による高ホモシステイン血症是正効果の臨床薬理学的検討

—栄養障害関連因子の検討も含めて—

Clinical pharmacological studies with administration of combined folic acid and vitamin B<sub>12</sub> against elevated homocysteine levels for patients with Parkinson's disease

古和 久典<sup>\*1</sup> 瀧川 洋史<sup>\*2</sup> 野村 哲志<sup>\*3</sup> 安井 建<sup>\*4</sup> 中島 健<sup>\*5</sup>

Key words : 葉酸、ビタミンB<sub>12</sub>、基礎代謝量、非運動症状、体重減少

## はじめに

ホモシステインは興奮性アミノ酸のひとつで、必須アミノ酸メチオニンより生成される中間代謝

産物として、その濃度は幾つかの遺伝的素因（メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR）遺伝子C677T多型など）とともに、葉酸やビタミンB<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>等の環境要因により左右される（図1）。

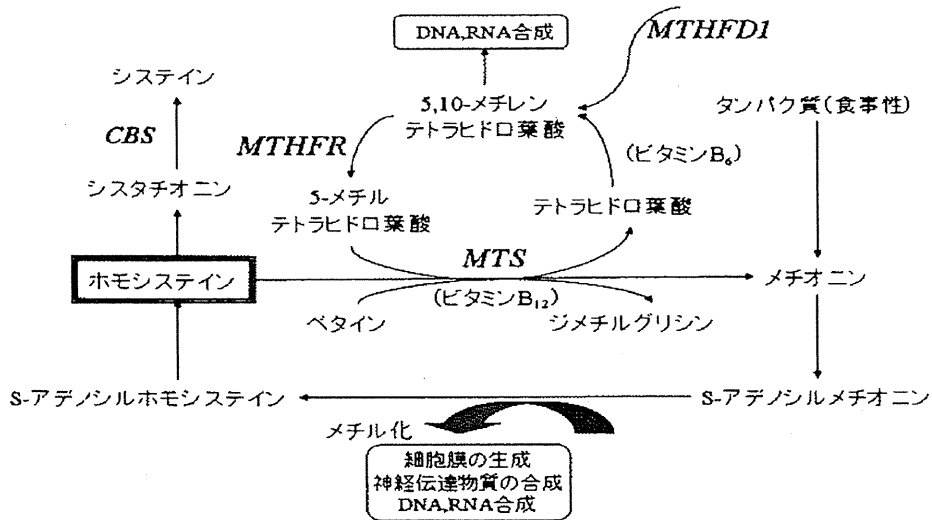


図1 含硫アミノ酸代謝経路（古和久典、ほか：神経進歩 48: 715-725, 2004より引用改変）

生体内でメチル化が生じる際に働く経路である。MTHFRは、ホモシステインを必須アミノ酸であるメチオニンへ再メチル化する系に働く葉酸依存性の酵素である。MTHFRの酵素活性が低下することにより軽度の高ホモシステイン血症を来す。ホモシステチン尿症の原因として多いのは、CBS欠損症である。

CBS; シスタチオニンβ合成酵素

MTHFR; メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素

MTS; メチオニン合成酵素

MTHFD1; メチレンテトラヒドロ葉酸脱水酵素

\*1 KOWA HISANORI 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野

\*2 TAKIGAWA HIROSHI 同 上

\*3 NOMURA TAKASHI 同 上

\*4 YASUI KENICHI 同 上

\*5 NARASHIMA KENJI 同 上

ホモシステインは、生体内では酸化ストレスとして働き、大きく関係する疾患や病態として、重度の高ホモシステイン血症を伴うホモシスチン尿症と、軽度の高ホモシステイン血症がある。欧米の大規模疫学調査<sup>1-3)</sup>の結果により、正常上限(12~14nmol/mL程度)の5~6倍の軽度の高ホモシステイン血症が、成人における心筋梗塞、脳梗塞などの動脈硬化性疾患の危険因子となることが明らかとなった。さらに、動脈硬化性疾患のみならず神経変性疾患においても高ホモシステイン血症との関与を認める報告があり、われわれも検討を進め有意な関連性を報告してきた<sup>4-6)</sup>。

Parkinson病は、中高年に好発するAlzheimer病に次いで多い神経変性疾患で、振戦や無動、筋強剛、姿勢反射障害を4大徴候とし、錐体外路系疾患に含まれる。主たる治療として、L-dopaやドパミン・アゴニストなどの薬物療法が行われ、罹病期間の短い症例には奏効する。その一方で、L-dopa治療に伴い血漿ホモシステイン値が有意に高くなる症例があることが明らかとなり<sup>7)</sup>、いわゆる医原性の病態として最近注目されている。

また、Parkinson病患者においては、病状が緩徐に進行する経過の中で、健常者と比較して体重減少を呈することが報告されており、安静時基礎代謝量の亢進<sup>8)</sup>、摂取エネルギー量の減少<sup>9)</sup>などの関与が推測されているが、その病態は未だ明らかではない。高ホモシステイン血症との関連で、ビタミンなどの食事や栄養障害の要因を考えるなかで、body mass index (BMI) や基礎代謝量との関連性についてより詳細な検討が必要であると考えられた。

今回われわれは、本研究において、以下の2点を明らかにすることを目的とした。1) 高ホモシステイン血症を伴うParkinson病患者に対して、葉酸、ビタミンB<sub>12</sub>を投与し高ホモシステイン血症を是正することにより、4大徴候などの運動症候と、精神症状、認知機能障害などの非運動性症候の改善効果 2) Parkinson病における基礎代謝量、基礎代謝率を測定し、ビタミンや高ホモシ

ステイン血症との関連性を検討した。

## 方 法

### 1) 葉酸、ビタミンB<sub>12</sub>投与による高ホモシステイン血症是正

本研究は、鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言の精神を遵守して実施した。被験者または代諾者には、本研究の実施計画、研究の意義、考えられる有害反応および試験への参加中止の自由などを説明した後、自由意思に基づき参加への同意を得た。葉酸およびビタミンB<sub>12</sub>はともに保険診療で認可されており、適用の範囲内の投与量で投与した。

対象は、鳥取大学医学部附属病院においてParkinson病と診断され、本研究に同意の得られた症例に対して、現在の臨床症状、精神症状および認知機能障害、臨床治療経過、血液検査等のベース・ラインとなる調査・検討を行った。抗Parkinson病薬の評価として、levodopa dosage equivalents (LDEs)<sup>10,11)</sup>を用いた。

臨床症状の評価には、Hoehn & Yahrの重症度分類、United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)スコアを用い、精神症状および認知機能障害の評価には、Mini mental state examination (MMSE)、改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)、Wechsler adult intelligence scale (WAIS-III)、Kohs立方体テストを用いた。

臨床治療経過や治療薬の変更の有無を確認した。一般の血液検査のほかに、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸、血漿総ホモシステイン値を測定した。直近で実施されている脳MR(またはCT)、脳血流シンチグラフィ、心筋MIBGシンチグラフィ検査を評価した。

ベース・ラインにおける検討結果より、高ホモシステイン血症(>14nmol/mL)を呈するParkinson病患者に関連する臨床症状や検査所見を抽出し解析を行った。

同意の得られた高ホモシステイン血症例および希望症例に対して、高ホモシステイン血症の是正

を指標として葉酸およびビタミンB<sub>12</sub>投与を行い、3ヶ月ごとに神経症状、精神症状、認知機能検査、臨床治療経過、血液検査を評価実施するとともに、常時副作用出現の有無を観察した。

3ヶ月毎の経過をベース・ラインと比較検討し、Parkinson病に対しての臨床症状を評価し、葉酸およびビタミンB<sub>12</sub>投与効果の判定をした。

高ホモシステイン血症を認めたが、症状の変動や抗Parkinson病薬の増減、変更調整中の患者に対しては、葉酸およびビタミンB<sub>12</sub>投与を行わず、非投与群として観察し、比較対照とした。

2) 基礎代謝量、基礎代謝率の検討

対象は、鳥取大学医学部附属病院においてParkinson病と診断され、入院による精査加療を

行った症例で、基礎代謝率を測定した患者を対象とし、上記1)と同様に、現在の臨床症状、精神症状および認知機能障害、臨床治療経過やLDEs、血液および画像検査等のベース・ラインとなる調査を行った。

基礎代謝量は、呼気ガス分析装置FIT-2100フィットメイト（日本光電工業株式会社、東京）を用いて、早朝臥床安静時に測定した。実測値と、年齢、性別、身長、体重から求めるHarris Benedict予測式を用いた予測基礎代謝量を比較検討した。

結 果

1) 葉酸、ビタミンB<sub>12</sub>投与による高ホモシステイン血症是正

対象者の背景を表1に示した。投与群は5例で、平

表1 高ホモシステイン血症是正検討に関する対象者の背景

(単位)	case	年齢 (歳)	性	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	初発症状	罹病機関	LDEs (mg)	血清Cr (mg/dL)	Vit B <sub>12</sub> (pg/mL)	葉酸 (ng/mL)	血漿Hcy (nmol/mL)
投与群	1	84	男性	24.4	歩行障害	9年	300	1.36	114	3.0	29.9
	2	76	女性	23.0	振戦	10年	360	0.81	644	3.6	25.5
	3	77	男性	22.6	振戦	1年	200	0.95	275	2.8	19.3
	4	71	男性	18.3	歩行障害	13年	417	0.68	396	5.0	59.2
	5	81	女性	27.9	精神症状	1年	0	0.39	131	20.7	74.9
非投与群	6	54	男性	24.1	振戦	19年	525	0.80	587	2.7	17.2
	7	69	女性	22.1	振戦	8年	1133	0.71			22.6
	8	48	女性	16.4	歩行障害	42年	870	0.51			16.1
	9	79	男性	23.1	動作緩慢	8年	434	1.15	238	2.8	31.0
	10	67	女性	22.4	振戦	2年	267	0.89	468	3.4	17.5
	11	80	男性	23.1	動作緩慢	5年	317	1.02		6.0	19.6

BMI; body mass index  
LDEs; levodopa dosage equivalents  
Cr; クレアチニン  
Vit B<sub>12</sub>; ビタミンB<sub>12</sub>  
Hcy; ホモシステイン

表2 血漿ホモシステイン値の推移

	case	投与前	(投与)3ヶ月後	(投与)1年後	投与中止後
投与群	1	29.9		10.1	
	2	25.5	11.5	26.9	
	3	19.3	4.7		
	4	59.2	14.4	-	79.2
	5	74.9		7.4	
非投与群*	6	17.2	11.5		-
	7	22.6		13.8	-
	8	16.1	15.4		-
	9	31.0		33.1	-
	10	17.5		20.5	-
	11	19.6		17.0	-

\*: 非投与群は、初回測定時から3ヶ月後、1年後の測定値を示す。

表3 Parkinson病スコアの推移

case	投与前→投与後		
	H-Y stage	UPDRS	UPDRS part3
1	3→3	21→26	17→16
2	5→5	93→148	52→82
3	3→3	28→51	20→34
4	3→2	40→8	24→3
5	1→1		

H-Y stage; Hoehn & Yahr の重症度分類  
UPDRS; United Parkinson's Disease Rating Scale

表4 認知機能スコアの推移

case	投与前→投与1年後				
	MMSE	HDS-R	WAIS-III VIQ	WAIS-III PIQ	WAIS-III FIQ
1	22→30	27→28	100→100	88→80	95→91
2	3→0	2→0			
3	20→27	24→28	91→88	88→82	89→83
4	N.D.→26				
5		N.D.→24			

MMSE; Mini mental state examination  
HDS-R; 改訂長谷川式簡易知能評価スケール  
WAIS-III; Wechsler adult intelligence scale  
N.D.: 未実施

表5 基礎代謝量検討に関する対象者の背景

例数	43	
男性/女性	18/25	
平均年齢 (歳)	72.5	[49-89]
罹病期間 (年)	8.9	[1-27]
H-Y stage	3.1	[1-5]
LDEs (mg)	355	[0-1151]
Hcy (nmol/mL)	14.3	[6.4-52.5]
心筋MIBGシンチグラフィ H/M比		
早期像	1.52	[1.15-2.30]
後期像	1.30	[0.99-1.94]
MMSE	24.3	[2-30]
HDS-R	24.2	[2-30]
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7	[15.5-32.3]
痩せ群 (BMI < 18.5)	3例	
標準群 (18.5 ≤ BMI ≤ 25)	32例	
肥満群 (BMI > 25)	8例	
基礎代謝量 (kcal/day)	1249.2	[538.3-2365.9]
HB予測基礎代謝量 (kcal/day)	1013.4	[701.3-1638.0]
実測 < 予測 (10%以上)	4例	
実測 = 予測 (10%未満)	5例	
実測 > 予測 (10%以上)	34例	

H-Y stage; Hoehn & Yahr の重症度分類  
LDEs; levodopa dosage equivalents  
Hcy; ホモシステイン  
MMSE; Mini mental state examination  
HDS-R; 改訂長谷川式簡易知能評価スケール  
BMI; body mass index  
HB; Harris Benedict

均年齢は77.8歳、性別は男性3例、女性2例であった。血漿総ホモシステイン値は19.3~74.9nmol/mLで、いずれも14nmol/mL以上の高値であった。非投与群の方で年齢がより若く、血漿総ホモシステイン値も低めであった。

血漿総ホモシステイン値の推移を表2に示した。葉酸およびビタミンB<sub>12</sub>投与により、5例全例で血漿総ホモシステイン値はほぼ正常化した。ただし、経口摂取不良となった際のcase 2は、再検時(投薬1年後)には投薬継続中にもかかわらず投与前のレベルまで復していた。血漿総ホモシステイン値正常化により葉酸の内服を中止したcase 4は、投薬中止1年後には投与前以上の高値を示し

ていた。Case 2、4ともに、ホモシステイン値の上昇による明らかな症状変化は認められなかった。非投与群では、case 6を除いて高値が持続していた。Case 6が正常化した理由は不明であった。

Parkinson病の運動機能に関係したスコアの推移を表3に示した。改善(case 1、4)、増悪(case 2、3)の双方が認められた。

認知機能に関連したスコアを表4に示した。投与前後で明らかな傾向は認められなかった。

## 2) 基礎代謝量、基礎代謝率の検討

対象者の背景を表5に示した。Body mass index (BMI) では、74%が標準群に属している一方で、



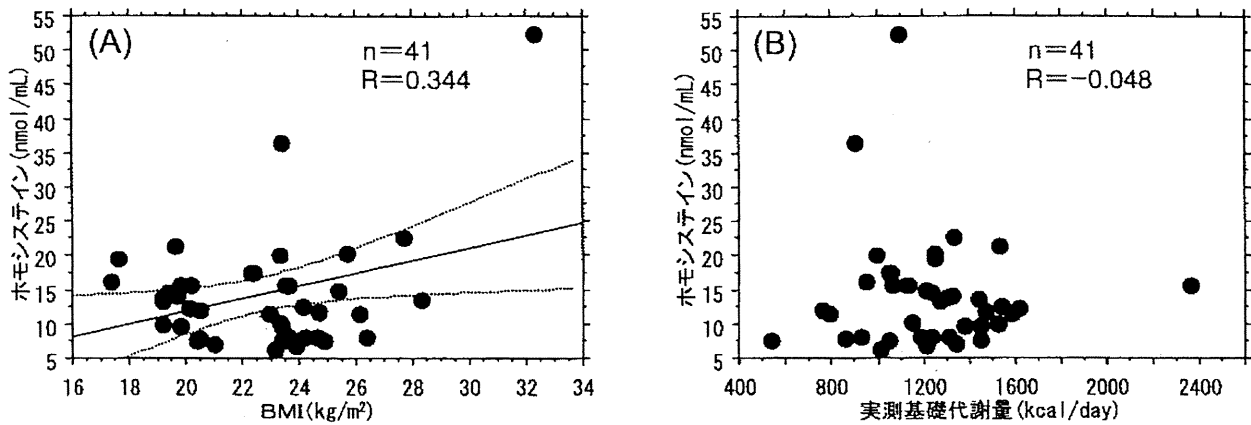


図2 相関図

- (A) BMIと血漿総ホモシステイン値 ( $p < 0.05$ )  
 (B) 実測した基礎代謝量と血漿総ホモシステイン値

基礎代謝量は予測値に比して亢進している症例が8割と多いことが示された。血漿総ホモシステイン値とBMIとの間で正の有意な相関関係 ( $p < 0.05$ ) が認められたが、実測の基礎代謝量とは関連性が認められなかった (図2)。

## 考 察

われわれは、Parkinson病患者においてMTHFR遺伝子677TT多型が有意に高頻度であること<sup>12)</sup>を確認したことを契機として、L-dopa内服中のParkinson病患者においてMTHFR遺伝子677TT多型と葉酸血中濃度に関連した高ホモシステイン血症を認めること<sup>1)</sup>、L-dopa内服前後での検討により内服後に高ホモシステイン血症をきたし、MTHFR遺伝子多型に依存すること<sup>9)</sup>、Parkinson病患者において動脈硬化の指標である頸部内膜中膜複合体厚が有意に高値となること<sup>6)</sup>を報告してきた。また、認知症のない一般住民、アルツハイマー型認知症、精神症状や認知障害を有しないParkinson病、精神症状や認知障害を有するParkinson病の4群で血漿総ホモシステイン値を検討したところ、精神症状や認知障害を有するParkinson病群で他の3群に比して有意に高値であることを明らかにした (古和ら、老年期痴呆研究会誌 (印刷中))。Parkinson病における高ホモシステイン血症が、単なるL-dopa治療に伴う結果

であるのか、Parkinson病発症後の症状進行や精神症状、認知機能障害の修飾因子であるのか、さらには動脈硬化促進因子となっているのかは、いまだ明らかとなっていない。

今回、本研究において、葉酸およびビタミンB<sub>12</sub>投与により3ヶ月という比較的短期間で高ホモシステイン血症の是正が可能であること、投与を中止することにより高ホモシステイン血症の状態に復すること、1例であるが是正療法を行わなくても正常化する症例があることなどが明らかとなった。その一方で、運動症状や精神症状、認知機能障害の改善に関しては是正の効果や関与を明らかにすることはできなかった。この理由として、症例数が少なかったこと、二重盲検比較試験ではなかったこと、Parkinson病進行期の症例では、抗Parkinson病薬の薬剤増減や中止などの調整が求められることが多く、他の薬剤を変更せずに臨床症状の観察が難しかったことなどにある。葉酸およびビタミンB<sub>12</sub>投与が薬剤調整を必要とさせた可能性は考えられるが、非投与群も同様の臨床状況を呈する症例があったことや、自覚的な有害事象もなく、積極的には考えにくい。また、血漿総ホモシステイン値が高いこと自体がParkinson病の臨床症状を不安定にしている可能性は否定できず、この点は今後の課題と考えられた。

ビタミンなど食事性の要因を検討する中で、体

重減少との関連性に着目しさらに検討を進めた。以前にわれわれがParkinson病患者76例（平均年齢70.9歳）で行ったBMIに関する検討<sup>13)</sup>では、初回計測時に痩せ群（BMI<18.5）16例、標準群（18.5≤BMI≤25）43例、肥満群（BMI>25）17例であった。平均追跡期間15.5ヶ月後のBMI変化は、49例（64.5%）でBMIの減少を認めており、多変量解析の結果BMIを予測する因子として、罹病期間、MIBG心筋シンチ早期H/M比、起立性調節障害が有意なものであった。

Parkinson病患者の体重変化の要因として、安静時基礎代謝量の亢進<sup>8)</sup>、摂取エネルギー量の減少<sup>9)</sup>、dyskinesia<sup>14)</sup>、嚥下障害<sup>15)</sup>、摂食障害<sup>16)</sup>、嗅覚障害<sup>17)</sup>の影響、L-dopaによるGrowth hormone<sup>18)</sup>や食欲<sup>19)</sup>への影響、orexin<sup>20)</sup>やneuropeptide Y<sup>21)</sup>の関与などが指摘されている。われわれの検討では、Parkinson病で基礎代謝量が亢進している患者が多いこと、および血漿総ホモシステイン値とBMIで正の相関を示すことが認められた。これらの結果のみですぐに結論には至らないが、

Parkinson病患者における動脈硬化や神経変性過程において、ホモシステインが関与している可能性が示唆された。今後、葉酸およびビタミンB<sub>12</sub>投与前後の基礎代謝量の検討などが必要である。

われわれは、精神症状を伴うParkinson病患者で、運動症状の変動（wearing off）とは独立して変動する精神症状と、高値であった血漿ホモシステイン濃度とが正の関連性を示し、葉酸投与により精神症状の改善効果を認めた症例<sup>22)</sup>を経験した。今回、Parkinson病患者に葉酸およびビタミンB<sub>12</sub>を投与することにより血漿総ホモシステイン値を是正できることは再度確認することができたが、その長期効果や病態そのものへの関与については未だ解答は得られておらず、引き続きさらなる検討を進めていく必要がある。

## 謝 辞

本研究を遂行するにあたり、研究費の助成を賜りました財団法人臨床薬理研究振興財団に深謝申し上げます。

## 文

## 献

- 1) Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; **268**(7): 877-881.
- 2) Verhoef P, Hennekens CH, Malinow MR, Kok FJ, Willett WC, Stampfer MJ. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke. *Stroke* 1994; **25**(10): 1924-1930.
- 3) Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, Koudstaal PJ, Grobbee DE. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999; **159**(1): 38-44.
- 4) Yasui K, Kowa H, Nakaso K, Takeshima T, Nakashima K. Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD. *Neurology* 2000; **55**(3): 437-440.
- 5) Yasui K, Nakaso K, Kowa H, Takeshima T, Nakashima K. Levodopa-induced hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2003; **108**(1): 66-67.
- 6) Nakaso K, Yasui K, Kowa H, Kusumi M, Ueda K, Yoshimoto Y, Takeshima T, Sasaki K, Nakashima K. Hypertrophy of IMC of carotid artery in Parkinson's disease is associated with L-DOPA, homocysteine, and MTHFR genotype. *J Neurol Sci* 2003; **207**(1-2): 19-23.
- 7) O'Suilleabhain PE, Sung V, Hernandez C, Lacritz L, Dewey RB Jr, Bottiglieri T, Diaz-Arrastia R. Elevated Plasma Homocysteine Level in Patients With Parkinson Disease: Motor, Affective, and Cognitive Associations. *Arch Neurol* 2004; **61**(6): 865-868.
- 8) Levi S, Cox M, Lugon M, Hodkinson M, Tomkins A. Increased energy expenditure in Parkinson's disease. *BMJ* 1990; **301**(6763): 1256-1257.
- 9) Toth MJ, Fishman PS, Poehlman ET. Free-living daily energy expenditure in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1997; **48**(1): 88-91.
- 10) Hobson DE, Lang AE, Martin WRW, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive Daytime Sleepiness and Sudden-Onset Sleep in Parkinson Disease: A Survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA* 2002; **287**(4): 455-463.
- 11) Razmy A, Lang AE, Shapiro CM. Predictors of Impaired Daytime Sleep and Wakefulness in Patients With Parkinson Disease Treated With Older (Ergot) vs Newer (Nonergot) Dopamine Agonists. *Arch Neurol* 2004; **61**(1): 97-102.
- 12) Kowa H, Yasui K, Urakami K, Takeshima T, Nakashima K. MTHFR polymorphism in patients with Parkinson's disease in Japanese population. *Parkinsonism Relat Disord* 1999; **5**(Suppl 1): S4-5.
- 13) 瀧川洋史, 古和久典, 中島健二. パーキンソン病におけるbody mass index (BMI)減少に関する検討. *静脈経腸栄養* 2010; **25**(1): 184.
- 14) Markus HS, Tomkins AM, Stern GM. Increased prevalence of undernutrition in Parkinson's disease and its relationship to clinical disease parameters. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993; **5**(2): 117-125.
- 15) Müller J, Wenning GK, Verny M, McKee A, Chaudhuri KR, Jellinger K, Poewe W, Litvan I. Progression of Dysarthria and Dysphagia in Post-mortem-Confirmed Parkinsonian Disorders. *Arch Neurol* 2001; **58**(2): 259-264.
- 16) Bachmann CG, Trenkwalder C. Body weight in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; **21**(11): 1824-1830.
- 17) Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, Petrukevitch A, Lees A, Quinn N. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand* 1995; **91**(4): 247-250.
- 18) Friess E, Kuempfel T, Winkelmann J, Schmid D, Uhr M, Rupprecht R, Holsboer F, Trenkwalder C. Increased Growth Hormone Response to Apomorphine in Parkinson Disease Compared With Multiple System Atrophy. *Arch Neurol* 2001; **58**(2): 241-246.
- 19) Pålhagen S, Lorefält B, Carlsson M, Ganowiak W, Toss G, Unosson M, Granérus AK. Does L-dopa treatment contribute to reduction in body weight in elderly patients with Parkinson's disease? *Acta Neurol Scand* 2005; **111**(1): 12-20.
- 20) Drouot X, Moutereau S, Nguyen JP, Lefaucheur JP, Creange A, Remy P, Goldenberg F, d'Ortho MP. Low levels of ventricular CSF orexin/hypocretin in advanced PD. *Neurology* 2003; **61**(4): 540-543.
- 21) Cannizzaro C, Tel BC, Rose S, Zeng BY, Jenner P. Increased neuropeptide Y mRNA expression in striatum in Parkinson's disease. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; **110**(2): 169-176.
- 22) 中曾一裕, 宮下聡, 安井建一, 古和久典, 中島健二. 精神症状に対して葉酸投与が有効であったParkinson病の1例. *神経治療学* 2006; **23**(3): 263.

Seminar

# 4. レビー小体型認知症(DLB)・認知症を伴うパーキンソン病(PDD)の治療

和田 健二 田中健一郎 中島 健二

## KEY WORD

- 薬物療法
- コリンエステラーゼ阻害薬
- NMDA 受容体拮抗薬
- 非定型抗精神病薬
- 漢方薬

## SUMMARY

レビー小体型認知症(DLB)および認知症を伴うパーキンソン病(PDD)は、神経変性認知症の中ではアルツハイマー病に次いで多いとされる。薬物療法として、認知機能障害や認知症の行動・心理症状(BPSD)に対するコリンエステラーゼ阻害薬やNMDA 受容体拮抗薬などの抗認知症薬の治療エビデンス、あるいはBPSD に対する非定型抗精神病薬や抑肝散などの漢方薬の治療エビデンスが蓄積されつつある。DLB やPDD の症状は多彩であり、認知機能障害だけではなく運動障害、睡眠障害、幻覚・妄想あるいは自律神経障害などに対する薬物・非薬物療法などの幅広いマネジメントが必要である。

## はじめに

レビー小体型認知症(DLB)と認知症を伴うパーキンソン病(PDD)は神経変性認知症で、 $\alpha$ シヌクレインが凝集してできるレビー小体の特徴的な病理学的所見とする1つの疾患スペクトラムに含まれると考えられている。DLB およびPDD は、認知機能低下のほかに、睡眠覚醒リズム障害、運動機能障害、幻覚・妄想、自律神経症状など複数の症状を呈するため、幅広くマネジメントする必要がある。本稿では、DLB・PDD の治療について概説する。

## DLB・PDD について

### 1. DLB と PDD の異同について

DLB は病理学的にLewy 小体の特徴とする

認知症として、第1回DLB国際ワークショップ(1995年)で提案された<sup>1)</sup>。認知症に加え、幻視、パーキンソニズム、自律神経症状、睡眠障害、抗精神病薬過敏性などを特徴とする疾患である。変性型認知症の中ではアルツハイマー病(AD)に次いで多いとされる。一方、パーキンソン病(PD)の経過中に認知症を発症したケースは、認知症を伴うパーキンソン病(PDD)と呼ばれてきた。PDにそれ以外の病態であるADや血管性認知症が合併し認知症を呈するという考え方があったが、最近ではレビー小体の進展に伴い認知症を併発すると認識されるようになった。

第1回国際ワークショップにおいて“1年ルール”基準が提唱され、国際ワークショップ診断基準改訂版においても“1年ルール”は存続した<sup>2)</sup>。臨床病名としては、認知症症状が錐体

■ わだ けんじ, たなか けんいちろう, なかしま けんじ(鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野)