

Q 2

パーキンソン病患者さんの病的賭博にはどのような対応が考えられますか？

A PDにおける病的賭博には、DDSを伴うものと伴わないものがある。DDSを伴わないものはDAが原因のことが多く、DAの中でも辺縁系に多く分布するドパミンD3受容体を介した報酬系への影響が考えられ、ドパミンD3受容体結合能の高いプラミベキソールに多い印象を受ける。しかし、DAの種類による著しい差はみられていない。DA単剤よりもDAとL-ドーパの併用で誘発されやすく、高用量のDAで頻度が増える傾向はあるが、総ドパミン補充量(L-ドーパ換算量)との関係もない。危険因子としては、PDの若年発症、新規探索傾向が強いこと、本人あるいは近親者がアルコール依存症であること、衝動性レベルの高いことが挙げられる^{1) 2)}。症状出現時には運動症状を観察の上内服しているDAを減量、変更することで対処すべきである。

一方、DDSを伴う場合にはL-ドーパの影響があり、L-ドーパのような作用時間の短いドパミン作動薬を制限することが必要である。しかし、DDSを伴っている患者は過敏性が亢進しており、薬剤の減量に抵抗する場合がある。作用時間の短いL-ドーパを作用時間の長いDAに変更することも考慮されるが、DAによる病的賭博誘発の可能性も否定できない。ドパミン作動薬の変更が困難な場合には、運動症状への悪影響もあり得るが、クエチアピン、オランザピンなどの非定型抗精神病薬³⁾やドネペジル⁴⁾、選択的セロトニン阻害薬⁵⁾が有効だという報告もあり、注意して使用する価値はあるかもしれない。DDSに伴う病的賭博は対応が難しく、原因としてはL-ドーパ

が多いため、L-ドーパの補充療法には注意が必要である。その中でDDSの危険因子として、男性、PDの発症年齢が若いこと、ドパミン作動薬の自己調整をしていること、新規探索傾向が強いこと、抑うつ症状、アルコール依存症の病歴が挙げられており^{3) 5)}、危険因子を有する患者さんには注意が必要である。特に賭博はよほどのことがない限り主治医へ訴えることがないため危険因子を有する患者さんには家族を含めて、主治医からよく説明の上注意を促す必要がある。家族には患者本人のクレジットカードを含めた金銭管理、インターネットの接続中止や制限を行うことを依頼する必要があるかもしれない⁶⁾。病的賭博には家族介入の上のカウンセリングも必要であり⁷⁾、精神科に相談することも有効と考えられる。

病的賭博の早期発見としてSouth Oaks Gambling Screening (SOGS) というスクリーニングがあり⁵⁾、我が国のギャンブル事情に合わせて修正した修正・日本語版SOGSが作成されている(表1)⁷⁾。修正SOGSは20点満点で5点以上を病的賭博としている。このSOGSを使用することも臨床現場での病的賭博の早期発見に有効かもしれない。

このように薬物療法、非薬物療法の対処を列挙したが、実際に改善した例は少なく、長期予後を含めた適切な対策は確立していないのが現状である。病的賭博の対処としては危険因子のある症例に注意の上早期発見に心掛け、家族と共に対処を考え、薬物療法を症例ごとに試みるしかない。

表1 修正・日本語版 SOGS

1. あなたは今までに次のタイプのギャンブルの内のどれをなさいましたか？ それぞれについて“A：全然やらない”か、“B：週に1回以下の頻度でやった”か、“C：週に1回以上の頻度でやった”かのどれか一つに○を付けてください。
 - a. ポーカー、花札などのカードを使う賭けく機械を使うものは除く(A, B, C)
 - b. 競馬、ドッグレースなど動物レース(A, B, C) c. 野球賭博(A, B, C) d. 競輪(A, B, C)
 - e. 競艇(A, B, C) f. サイコロの賭け(A, B, C) g. カジノの賭け(A, B, C)
 - h. 宝くじ、数字ゲーム(A, B, C) i. スロットマシン(A, B, C)
 - j. ボーリングやゴルフの勝負への賭け(A, B, C)
 - k. ボーリング・ゲームなど機械を使う賭け(A, B, C) l. マージャン(A, B, C)
 - m. パチンコ(A, B, C) n. その他(A, B, C)
2. 今までに1日で賭けた金額の最高はどのくらいですか？ あてはまるもの一つに○を付けてください。
 A：ギャンブルしない B：100円以下 C：1,000円以下 D：1万円以下 E：10万円以下
 F：100万円以下 G：100万円以上
3. 両親にギャンブルの問題がありますか(ありましたか)？ あてはまるもの一つに○を付けてください。
 A：父も母もギャンブルの問題があります(ありました)
 B：父にギャンブルの問題があります(ありました)
 C：母にギャンブルの問題があります(ありました)
 D：父にも母にもギャンブルの問題はありません
4. ギャンブルをする人にお聞きします。負けた分を取り返そうとして同じギャンブルをしたことがどれくらいありましたか。
 A：全然なかった B：時々取り返そうとする(負けた時の半分ぐらい)
 C：取り返そうとすることが多い D：いつも必ず取り返そうとする
5. 本当は負けたのに勝ったと吹聴したことはありましたか？ あてはまるもの一つに○を付けてください。
 A：全然ない(あるいは、ギャンブルをしない) B：時々あった C：たいていの場合そうした
6. ギャンブルに関して問題を感じたことはありますか？ あてはまるもの一つに○を付けてください。
 A：いいえ B：過去にあったが、今はない C：はい
7. 最初考えた以上にギャンブルにのめり込んだことはありますか？
 A：はい B：いいえ
8. あなたのギャンブルについて、まわりの人々に非難されたことはありますか？
 A：はい B：いいえ
9. 自分のギャンブルのやり方やギャンブルによって生じたことについて罪悪感を感じたことがありますか？
 A：はい B：いいえ
10. ギャンブルを止めたいのだが、止められないと感じたことがありますか？
 A：はい B：いいえ
11. 今までにクジの券などのギャンブルの証拠を妻や子どもなど、まわりの大事な人に隠したことがありますか？
 A：はい B：いいえ
12. 今までにお金のことで、同居している人と口論になったことがありますか？
 A：はい B：いいえ
13. (質問12.に“はい”とお答えになった場合)その口論があなたのギャンブルをめぐって起こったことがありますか？
 A：はい B：いいえ
14. 今までに人からお金を借りて、ギャンブルのために返せなくなったことがありますか？
 A：はい B：いいえ
15. 今までにギャンブルのせいで仕事(や学校)の時間を犠牲にしたことがありますか？
 A：はい B：いいえ
16. 今までにギャンブルするためやギャンブルの借金のために人からお金を借りたことがある人にお聞きします。
 どこで、だれから借りましたか？ 以下のそれぞれについてあてはまるものに○を付けてください。
 a. 家計の金 b. 配偶者から c. 親戚や義理の家族から d. 銀行、サラリーローン、クレジット会社から
 e. クレジット・カードで f. 間金融から g. 保険金や株を換算して h. 自分の財産や家族の財産を処分して i. 小切手帳を預けて

【集計方法】

質問1, 2, 3は集計しない 質問4：C, Dで1点 質問5：B, Cで1点 質問6：B, Cで1点 質問7～11：Aで1点

質問12：集計しない 質問13～15：Aで1点 質問16：○を付けたそれぞれについて1点

【判定】

20点満点。合計点5点以上を病的賭博とする。

(文献7より引用)

REFERENCES

- 1) Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, et al: Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord* 22: 1757-1763, 2007
- 2) Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, et al: Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* 64: 212-216, 2007
- 3) Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, et al: Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 423-428, 2000
- 4) Ivanco LS, Bohnen NI: Effects of donepezil on compulsive hypersexual behavior in Parkinson's disease: a single case study. *Am J Ther* 12: 467-468, 2005
- 5) Evans AH, Lawrence AD, Potts K, et al: Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology* 65: 1570-1574, 2005
- 6) Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, et al: Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24: 1561-1570, 2009
- 7) 齊藤 学: 強迫的(病的)賭博とその治療—病的賭博スクリーニング・テスト(修正 SOGS)の紹介をかねて—。アルコール依存とアディク 13: 102-109, 1996
- 8) Battersby MW, Thomas LJ, Tolchard B, et al: The South Oaks Gambling Screen: a review with reference to Australian use. *J Gamb Stud* 18: 257-271, 2002

▶ REM睡眠行動異常症(REM sleep behavior disorder ; RBD)

はじめに

レム睡眠 (rapid eye movement sleep ; REM睡眠) は急速眼球運動、脳波の速波、骨格筋の脱力の特徴とする睡眠段階である¹⁾。REM睡眠中には鮮明な夢をみることが多いが、REM睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder ; RBD) はこのREM睡眠中に夢内容に一致した異常行動を起こし、しばしば自分自身やベッドパートナーが怪我をしてしまう睡眠随伴症である²⁾。病態の機序としては脳幹のREM睡眠制御の障害が考えられている。以前より神経疾患に合併する続発性のRBDの報告はあったが、最近パーキンソン病 (PD)、レビー小体型認知症 (DLB)、多系統萎縮症 (MSA) などの α -シヌクレイン陽性の細胞内封入体を有するシヌクレイノパチーと総称される神経変性疾患に進展する症例が報告され、これらの病前症状の可能性があると注目されている。

1 レム睡眠行動異常症について

1987年に SchenckらがRBDを睡眠随伴症の1つとして報告している²⁾。その後 International Classification of sleep disorderが診断基準を作成し、2005年に改訂された。それによれば夢内容の行動化により怪我をしたり、怪我をしてもおかしくないような睡眠中の行動化の病歴があるか、終夜脳波 (polysomnography ; PSG) 実施中のREM睡眠中に異常な行動化があるかの少なくともどちらかの事象があるととも、PSG上REM sleep without atonia (RWA)の存在が確認されることがRBD診断の必須項目となっている。RBDと類似した夜間の異常行動はてんかん発作でもみられることがあり、他の睡眠疾患、内科・神経・精神科疾患、薬剤やアルコールの影響によってもRBD類似症状が生じることがあるため、これらを除外する必要がある。これらを満たすものをRBDと定義している(表1)³⁾。2005年の改訂でPSGでのRWAの検出が必須となった。PSG上REM睡眠は急速な眼球運動、骨格筋の脱力、 α 波、 β 波の混在が特徴であるが(図1)、RBD患者ではオトガイ筋、下肢の骨格筋の脱力の消失したRWAが出現する(図2)。このRWAは通常のREM睡眠で認められる骨格筋の収縮抑制が障害された状態である。RWAに関してはLapierreが基準を提示していたが⁴⁾、2007年 American Association Sleep Medicine (AASM) は、RWAをオトガ

表1. RBDの診断基準

1. 終夜脳波上のREM sleep without atoniaの出現
2. 下記のどちらか1つの症状：
 - ①病歴にて怪我をしたり、怪我をしてもおかしくないような睡眠に関連した行動がある(夢内容の行動化など)
 - ②終夜脳波中にREM睡眠時に異常な行動が出現する
3. REM睡眠に関連した発作を起こすような脳波上てんかん発作波を除外する
4. その他の睡眠疾患、内科疾患、神経疾患、精神疾患、薬剤服用、アルコール飲用などを除外する

(文献3)による)

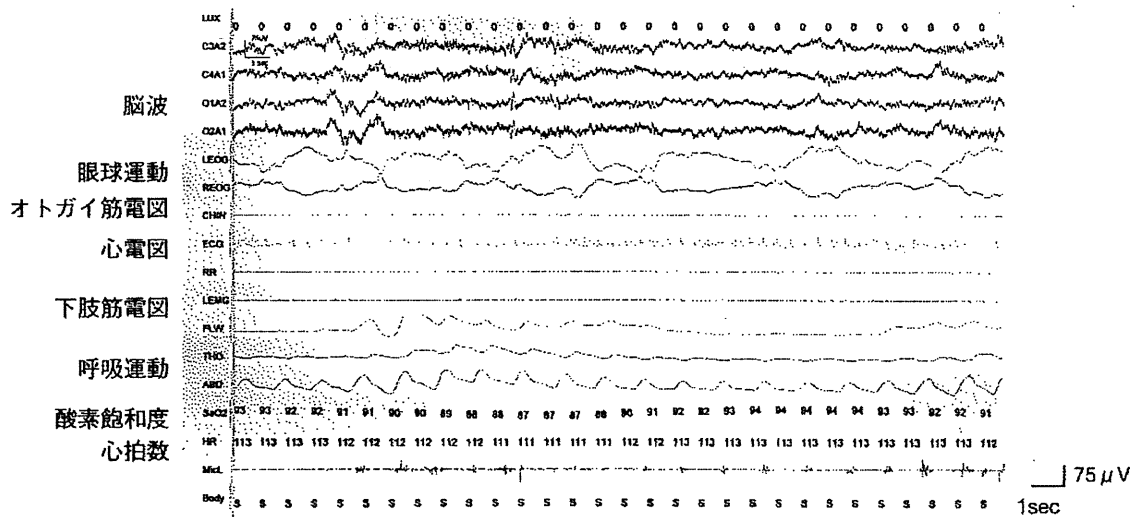


図1. 正常なREM睡眠

脳波上α、β波の混在があり、急速眼球運動が出現している。同時に、オトガイ、下肢筋電図とも収縮が抑制されている。

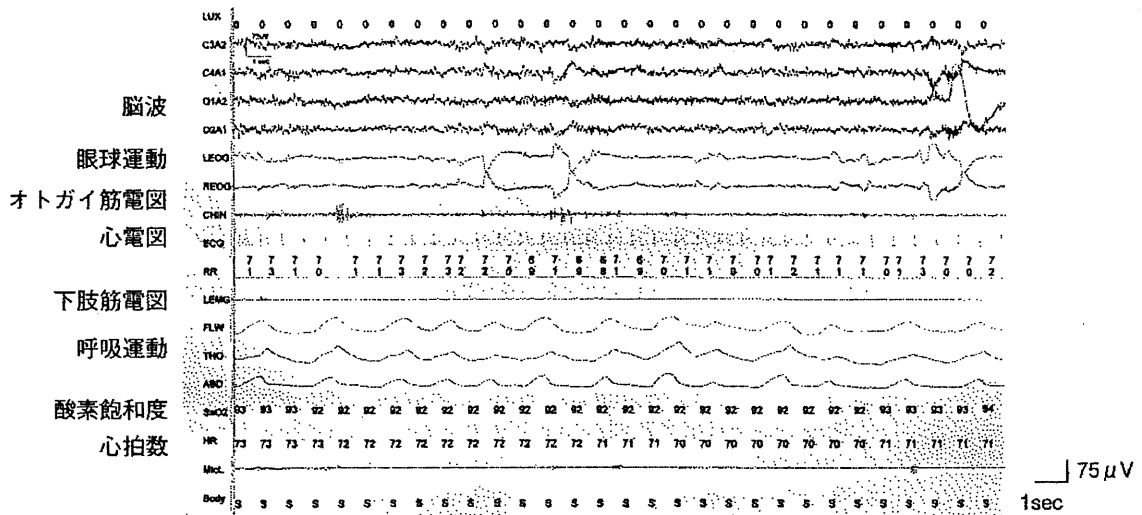


図2. REM sleep without atonia (RWA)

図1と同様に、脳波上α、β波の混在があり、急速眼球運動が出現している。しかし、正常なREM睡眠と異なりオトガイ筋電図に筋放電の出現を認めている。

イ筋において少なくとも背景脳波の4倍以上の振幅を有する phasic EMGの存在か持続的な筋収縮が30秒間の半分以上を有するか、下肢に2秒以上の筋収縮を認めるものと定義している⁵⁾。

REM睡眠中には鮮明な夢をみることが多いが、これは情動系が活発になっているためと考えられる。この情動系は脊髄の前角細胞に入力しているが、REM睡眠中には脳幹のREM睡眠制御系が前角細胞に対し抑制的に作用する。これによって情動系から出力される骨格筋の収縮は抑制されている。古くはネコを使った実験で脳幹の破壊実験を行い夢幻様運動を起こし、この病態における脳幹の関与を報告している。さらに最近のネコを使った実験よりREM睡眠は情動系の抑制と骨格筋脱力の出現が重要であり、骨格筋脱力はコリン系の橋脚被蓋核 (pedunclopontine nucleus ; PPN) と外背側被蓋核 (laterodorsal tegmental nucleus ; LDTN)、アドレナリン系の青斑核 (locus coeruleus ; LC) が延髄巨大細胞網様体 (medullary magnocellular reticular formation ; MCRF) を介して起こしていることがわかっている。また、ネズミの実験よりネコのLCに相当する下外側背側核 (sublateral dorsal nucleus ; SLD) がREM睡眠を促進する働きをもっており、反対に中脳水道周辺の腹外側灰白質 (ventrolateral part of the periaqueductal grey matter ; vIPAG)、外側橋被蓋 (lateral pontine tegmen-

- ▶ 橋脚被蓋核 (PPN)
- ▶ 青斑核 (LC)

- ▶ 下外側背側核 (SLD)

下外側背側核の病変+情動系の入力=REM睡眠行動異常症

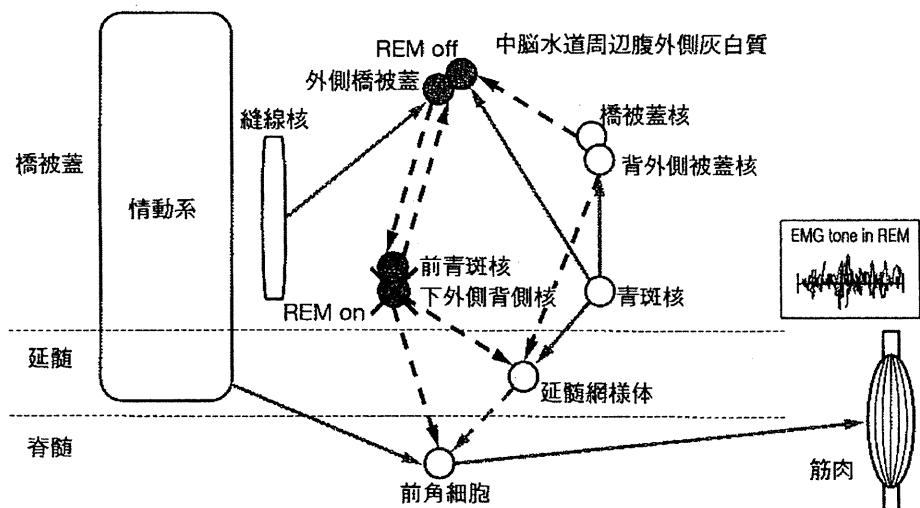


図3. REM睡眠行動異常症の病態生理

REM睡眠を促進するREM on (下外側背側核、前青斑核)とREM睡眠を抑制するREM off (中脳水道周辺腹外側灰白質、外側橋被蓋)が相互に干渉してREM睡眠の制御を行っている。REM睡眠時には、下外側背側核より直接、間接(延髄網様体を介して)的に脊髄前角細胞に抑制を行っているが、下外側背側核の障害により情動系からの出力への抑制が弱くなり、RWAの出現、夢内容の行動化が起こる。

(Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al : Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. Brain 130 : 2770-2788, 2007による)

tum ; LPT) は REM 睡眠を抑制していることが示されている¹⁾。ネコの LC、ネズミの SLD が直接障害されたときに RWA は出現し、間接路である MCRF のみが障害されても RWA は出現しない。このことより LC、SLD の障害が RBD の主病変と考えられている (図 3)⁶⁾。

一方、ヒトにおいては頭部 MRI の検討で中脳と橋被蓋部の病変が示唆されており、病理解剖より黒質 (substantia nigra ; SN)、LC、PPN、LDTN の神経脱落を示唆する所見が示されている。しかし、ヒトにおけるネコの LC、ネズミの SLD に相当する部分は明らかになっておらず、RBD の機序はいまだ不明なままである。

2 レム睡眠行動異常症からパーキンソン病への進展

Chaudhuri と Naidu は PD の種々の非運動症状を提言し、その中に RBD も含んだ睡眠障害も挙げ、特に便秘、嗅覚障害、RBD、うつについては PD の運動症状以前の特徴として挙げている⁷⁾。それを裏づけるものとして特発性 RBD (iRBD) 患者の PD 患者との共通点が挙げられる。嗅覚機能については、iRBD 患者が健常対象者より嗅覚閾値、分別力、識別力共に低下しているとの報告がある。線条体ドパミンの機能障害も iRBD は PD の病側の対側と同程度であるとの報告がある。また iRBD 患者は PD 患者と同程度の MIBG 心筋シンチの取り込み低下がみられたとの報告がある。さらに、iRBD 患者の剖検例では青斑核と黒質に神経細胞脱落とともにレビー小体病の出現が認められている。このように、RBD は PD の病前症状の可能性があると注目されている。

iRBD から PD への報告としては、Schenck らが 29 人の iRBD 患者を 13 年間フォローした結果、11 人が PD と診断され⁸⁾、さらに 20 年後には 26 人中 17 人にパーキンソニズムや認知症の出現がみられたと報告している。同様に、Iranzo らは 39 人の iRBD が 11 年後には PD 9 人、DLB 6 人、MSA 1 人に進展したと報告している⁹⁾。この iRBD から PD の進展について最近、Postuma らは生存曲線を使用し神経変性疾患へのリスクを見積もっている。彼らは 93 人の iRBD 患者のフォローより神経変性疾患への 5 年リスクは 17.7%、10 年リスクは 40.6%、12 年リスクは 52.4% で、その大多数は PD か DLB であったと報告している¹⁰⁾。これらの所見は Braak が提唱している PD 進行の神経病理段階と合致している¹¹⁾。RBD の主な病変と考えられる青斑核は Braak 病理段階 2 で障害され、これは PD の運動症状出現である Braak 病理段階 3 よりも早期にあたり、RBD が PD の病前症状という仮説と合致する (図 4)。

また、RBD は PD だけでなく、DLB、MSA などのシヌクレイノパチーとの合併も多く報告されており、RBD とシヌクレイノパチーの関連が示唆されている¹²⁾。

▶ Braak が提唱している PD 進行の神経病理段階

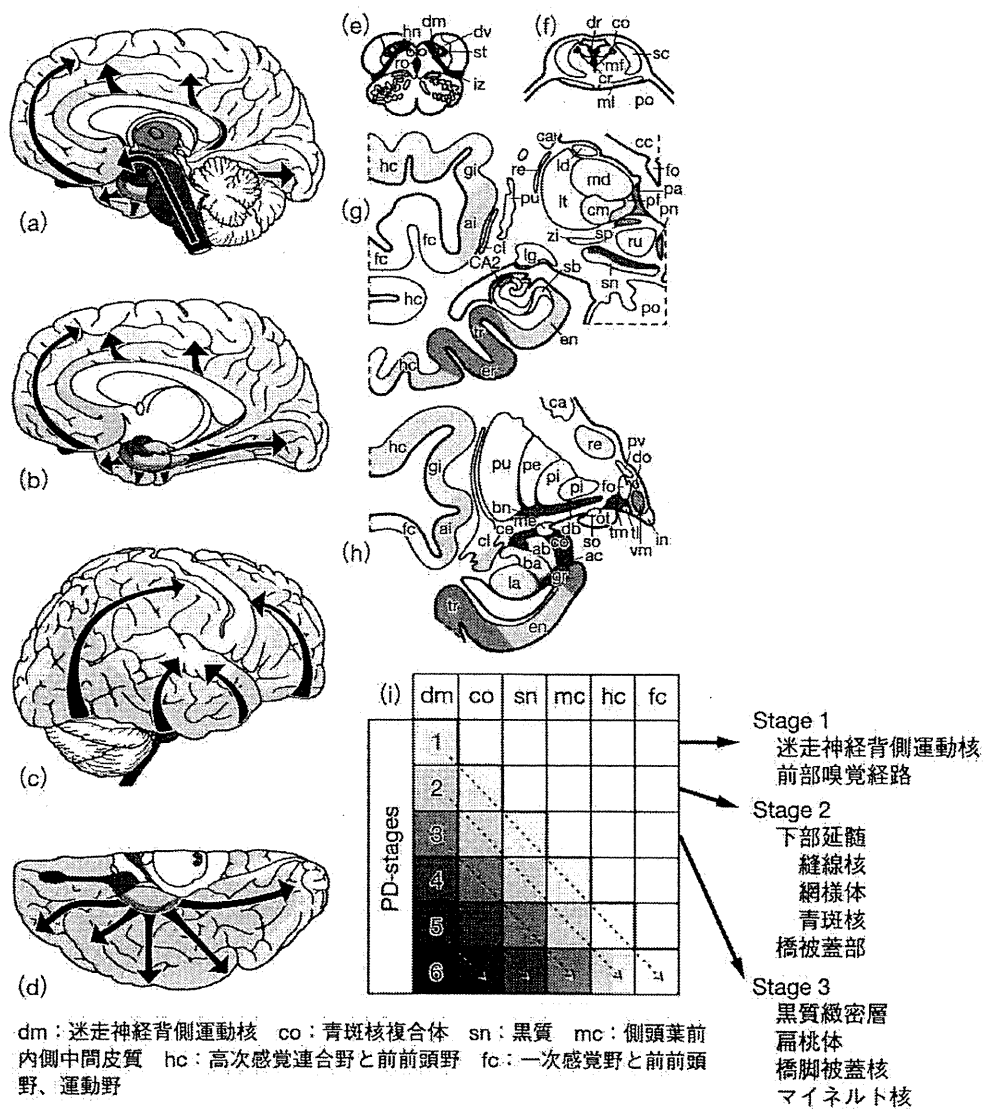


図4. パーキンソン病の神経病理段階

Braak 仮説によれば、PD 症状に出現する黒質緻密層に神経変性が出現する Stage 3 の前に RBD の責任病巣と考えられる青斑核などが Stage 2 で神経変性が出現することになる。このことは RBD の PD への病前症状を支持している。

(Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 24: 197-211, 2003 より改変)

3 パーキンソン病に合併するレム睡眠行動異常症

RBD は、PD の病前症状としてだけでなく、PD 発症後の経過中にも合併が多く報告されている。Gagnon らは PD 患者 33 人のうち、19 人 (58%) に PSG 上 RWA を認め

る症例を認め、そのうち11人がRBD症状を認めたと報告している¹³⁾。PD経過中のRBD症状を検討したものとしては、Gjerstadらは231人のPDを質問紙で評価し、4年後に14.6%、8年後に27%にRBD症状を認めたと報告している¹⁴⁾。一方、Lavaultらは61人のPDのうち、インタビューにて2005年に64%、2007年に52%がRBD症状を認めており、RBD年発現率は9%、年消失率14%であると報告し、PD経過中のRBD症状が変動するものであることを示している¹⁵⁾。このように、RBDはPD発症後、経過中にもRBDの症状が新規に発症することも多い。

4 パーキンソン病に合併するレム睡眠行動異常症の特徴

RBDを合併したPD患者にはいくつかの特徴が報告されている。PDの臨床背景を比較した報告ではRBD合併例ではPDの罹病期間が長く、レストレスレッグス症候群の頻度が多い。非振戦優位型のPDでRBD合併が多い。さらに、RBD合併例では起立性低血圧の頻度が多く、立位による収縮期血圧の低下も大きかった。iRBDとRBD合併PDはRBD合併のないPDや健常成人より認知機能が障害されていた。このようにRBDを合併するPDは病歴が長く、非振戦優位型が多いとともに、RBDはPDにおいて自律神経障害や認知機能のリスクファクターになるのかも知れない。

5 臨床現場でのレム睡眠行動異常症スクリーニング

RBDは人口あたり0.5%の有病率といわれているが、video PSGにおいてほとんどの運動症状が軽度であり、暴力的なエピソードはほんの一部であると報告されている。軽症のRBDではPSGなしでは診断できないこともあり、RBDに特異的な質問紙が必要である。Stiasny-KolsterらはRBD screening questionnaire (RBDSQ)を作成した。RBDSQは陽性項目を1点として4.5点をcut-offとした場合にRBDのスクリーニングに使用できることを示している¹⁶⁾。これらの日本語版をMiyamotoらがRBDSQJ(表2)として発表しており¹⁷⁾、臨床現場でのRBDのスクリーニングとしてiRBDに使用できる。今後はPD合併RBDにも検討が必要である。

▶ RBDSQJ

6 レム睡眠行動異常症への対策

RBDへの対策としては、PD合併RBDに特異的なものではなく、iRBDに準じて行うこととなる。対策としては、睡眠環境の整備が必要である。RBDでは夢見様行動による暴力行為で本人およびベッドパートナーが怪我をする可能性がある。まずはベッド

表2. RBDSQJ

1. とてもはっきりした夢を時々みる。
2. 攻撃的だったり、動きが盛りだくさんだったりする夢をよくみる。
3. 夢をみているときに、夢の中と同じ動作をすることが多い。
4. 寝ているときに腕や足を動かしていることがある。
5. 寝ているときに腕や足を動かすので、隣で寝ている人に怪我を負わせたり、自分が怪我をしたりすることもある。
6. 夢をみているときに以下の出来事が以前にあったり、今もある。
 - 6.1: 誰かとしゃべる、大声でどなる、大声でののしる、大声で笑う。
 - 6.2: 腕と足を突如動かす/けんかをしているように。
 - 6.3: 寝ている間に、身振りや複雑な動作をする(例:手を振る、挨拶をする、何かを手で追い払う、ベッドから落ちる)。
 - 6.4: ベッドの周りの物を落とす(例:電気スタンド、本、メガネ)。
7. 寝ているときに自分の動作で目が覚めることがある。
8. 目が覚めた後、夢の内容をだいたい覚えている。
9. 眠りがよく妨げられる。
10. 以下のいずれかの神経系の病気を、以前患っていた、または現在患っていますか(例:脳卒中、頭部外傷、パーキンソン病、むずむず脚症候群、ナルコレプシー、うつ病、てんかん、脳の炎症性疾患)。

(文献17)による)

パートナーの安全のため、同室での睡眠は控えた方がよい。寝具としては転倒による怪我もあるため、床に布団を敷いて寝ることが推奨される。また、割れものや壊れものなどの暴力行為時に怪我の原因になり得る物品は置かない方がよい。また、窓の鍵をかけることも必要である。これらの対策を行うべきである。

▶ クロナゼパム

薬物のファーストチョイスとしてはクロナゼパムが勧められる。これは Schenckらにより iRBD 89%の患者に有効と報告されている²⁾。われわれは幻覚を有するPD患者がRWAを有していることが多いのを確認し、8例の幻覚を有するPD患者に眼前クロナゼパム0.5~2.0mgを使用し、5例で有効であり、RWAの量が減少したことを報告した。このようにPD合併RBDにおいてもクロナゼパムは有効であると考えられる。

また、RBDはシヌクレイノパチーとの関連よりドパミン欠乏も原因の1つとして考えられている。ドパミン製剤の加療としては、PD合併RBD 3症例においてL-ドパが有効であった報告がある。さらに、ドパミンアゴニストであるプラミペキソールを使用した報告として、iRBD症例89%が症状軽快したというものがある一方、PD合併RBD 11例においては症状の変化がなかったと一定の見解は得られていない。また、PDとともにRBDの合併が多いDLBにおいてドネペジルが有効であった3症例の報告がある。

▶ メラトニン

一般的にはRBDにおいては、クロナゼパムがレベルAであるが、認知症、歩行障害、睡眠時無呼吸症候群の合併例では使用しにくく、副作用の少ないメラトニンがレベルBとして推奨されている¹⁸⁾。メラトニンに関しては、Kunzらが5ヵ月間フォローで有効であった症例報告を行い、さらにRBD 6人中5人で劇的に改善し、RWAの改善も

みられたと報告している。最近では、このRWAの正常化を8人のRBD患者でdouble-blind, placebo-controlled trialにて確認している¹⁹⁾。また、Boeveらは14人中12人で有効であり、そのうち8人が1年間フォローでも有効だったとの報告している²⁰⁾。本邦においてはメラトニンが薬剤としての使用が困難な状況があり、2010年度より新規導入されたメラトニン受容体作動薬がRBD症状にも効果があるのかは、興味のあるところである。

このようにRBDの機序については不明な点が多いが、ドパミン、セロトニン、コリン系などの種々の薬剤での有用性が報告されており、今後RBDの機序解明、治療法の確立のためにも多数例の検討が必要である。

おわりに

PDの病前症状としてのRBDやPDのRBD合併頻度、PDとの類似性、PD合併RBDの特徴、RBDへの対策を示した。RBDはPDの非運動症状だけでなく、自律神経障害や認知機能障害のリスクとなる可能性がある。しかし、これらの結果を結論づけるにはまだ早く、病理検討を含んだ多数例の検討がまだ必要である。

さらに、機序においても不明確な部分も多く、治療法も確立していないのが現状である。しかし、臨床現場においてはRBDの早期発見、治療介入も必要であるので、RBDSQなどスクリーニングのうえ有効と思われる治療法を試みる必要がある。

(野村哲志、井上雄一、中島健二)

【文献】

- (1) Lu J, Sherman D, Devor M, et al : A putative flip-flop for control of REM sleep. *Nature* 441 : 589-594, 2006.
- (2) Schenck CH, Bundlie SR, Patterson AL, et al : Rapid eye movement sleep behavior disorder : A treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA* 257 : 1786-1789, 1987.
- (3) American Academy of Sleep Medicine : REM sleep behavior disorder. *International classification of sleep disorders ; diagnostic and coding manual, 2nd ed*, pp148-152, American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2005.
- (4) Lapierre O, Montplaisir J : Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder ; development of a scoring method. *Neurology* 42 : 1371-1374, 1992.
- (5) American Sleep Disorders Association : *Manuals of the scoring of sleep and associated events ; Rules, technology, and technical specifications*. pp42-43, American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2007.
- (6) Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al : Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 130 : 2770-2788, 2007.
- (7) Chaudhuri KR, Naidu Y : Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol* 255 : S33-S38, 2008.
- (8) Schenck C, Bundlie S, Mahowald MW : Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder.

- der. *Neurology* 46 : 388-393, 1996.
- (9) Iranzo A, Molinuevo JL, Santamoria J, et al : Rapid-eye-movement sleep behavior disorders as an early marker for a neurodegenerative disorder ; a descriptive study. *Lancet Neurol* 5 : 572-577, 2006.
 - (10) Postuma RB, Gagnon JF, Vendette MV, et al : Qualifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 72 : 1296-1300, 2009.
 - (11) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al : Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24 : 197-211, 2003.
 - (12) Iranzo A, et al : The clinical and pathological relevance of RBD in neurodegenerative disease. *Sleep Med Rev* 13(6) : 385-401, 2009.
 - (13) Gagnon JF, Medard MA, Fantini M, et al : REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 59 : 585-589, 2002.
 - (14) Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T, et al : Occurrence and clinical correlates of REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79 : 387-391, 2008.
 - (15) Lavault S, Leu-Semenescu S, du Montcel ST, et al : Does clinical rapid eye movement behavior disorder predict worse outcomes in Parkinson's disease? *J Neurol* 257 : 1154-1159, 2010.
 - (16) Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schafer S, et al : The REM sleep behavior disorder screening questionnaire : A new diagnostic instrument. *Mov Disord* 22(16) : 2386-2393, 2007.
 - (17) Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, et al : The REM sleep behavior disorder screening questionnaire ; validation study of a Japanese version. *Sleep Med* 10(10) : 1151-1154, 2009.
 - (18) Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, et al : Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med* 15 : 85-95, 2010.
 - (19) Kunz D, Mahlberg R : A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. *J Sleep Res* 19 : 591-596, 2010.
 - (20) Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ : Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurological disorders ; results in 14 patients. *Sleep Med* 4 : 281-284, 2003.

パーキンソン病における認知症の臨床的特徴

Clinical features of dementia in Parkinson's disease

古和 久典 Hisanori Kowa, 中島 健二 Kenji Nakashima

はじめに

パーキンソン病には、運動障害のほかに便秘や起立性調節障害などを含む自律神経障害、嗅覚障害、痛み、睡眠障害、精神症状などの多彩な症状が認められ、非運動症状と総称される。非運動症状の一部は運動症状に先行して起きていることから病態解明の観点から着目されている。一方、認知機能障害や認知症、うつ、無欲動、行動制御障害などの精神症状の発現は、薬剤などによる治療を困難とし、多くの介護を要するため、家庭生活や社会生活を営む上で大きな支障となることが示唆されている。パーキンソン病に伴う認知症は、アルツハイマー型認知症、血管性認知症とともに高齢者認知症の三大原因疾患の1つである。

本稿では、パーキンソン病における認知障害の臨床的特徴について、初期診断や、表1に示すようなパーキンソニズムを伴う認知障害との鑑別診断の可能性といった観点から概説する。

なお、参照する既報告の記載に基づいて、認知症を伴うパーキンソン病 (dementia associated with Parkinson's disease : PDD)、レビー小体型認知症

表1 認知障害を伴うパーキンソン病の鑑別疾患

アルツハイマー型認知症 Alzheimer disease
 血管性認知症 Vascular demetia
 進行性核上性麻痺 Progressive supranuclear palsy
 大脳皮質基底核変性症 Corticobasal degeneration
 多系統萎縮症 Multiple system atrophy
 クロイツフェルト・ヤコブ病 Creutzfeldt-Jakob disease
 正常圧水頭症 Normal pressure hydrocephalus
 甲状腺機能低下症 Hypothyroidism
 薬剤誘発性パーキンソニズム Drug-induced parkinsonism
 その他 Others

表2 認知障害を伴うパーキンソン病の点有病率

Study	Year	Area	Age range (yr)	Mean age (yr)	PDD/PD (%)	Prevalence	
						PD	PDD (in general population)
Pölköck	1966	New Zealand	All	73	8.3	106	9
Martilla	1976	Finland	All	68	29	120	35
Mutch	1986	Scotland, UK	All	—	37.3	164	61
Snow	1989	Canada	All	72	20	69	14
Okada	1990	Japan	20+	67	17.1	82	14
Mayeux	1992	New York, USA	60+	75	41.3	99.5	41
Riedel	1992	Germany	All	70.5	17.5	ND	—
Wang	1994	Taiwan	50+	77	16.7	170	28
Tison	1995	France	All	82	27.6	ND	—
Sutcliffe	1995	UK	All	ND	41.1	121	50
Wang	1996	Taiwan	50+	71	13	119	16
Aarstrand	1996	Norway	All	74	27.3	111	30
Melcon	1997	Argentina	40+	—	15.7	207	32
Hobson	2004	Wales, UK	65+	74	48.2	ND	—
Foltynie	2004	UK	All	72	8.2	ND	—
Athey	2005	UK	All	74	22.9	148	—
de Lau	2005	Rotterdam, NL	55+	78.3	22.2	142	—

*Per 100,000 persons

Aarstrand D, et al. *Mov Disord* 20 : 1255-1263, 2005, Aarstrand D, et al. *J Neurol Sci* 289 : 18-22, 2010 より作成

認知症患者 100%で認められている¹¹⁾。Dementia Rating Scale の記憶に関する項目を用いた検討では、PDD と DLB は同様の障害を認めるが、アルツハイマー型認知症ほど重症でないことが示されている¹³⁻¹⁶⁾。PDD では手掛かり記憶再生能力の低下^{17, 18)} や言語・非言語の両面での障害が認められる¹⁹⁾、といった特徴が示されている。PDD における記銘力低下は、アルツハイマー型認知症に比して次に述べる遂行機能障害のより強い関与が示唆されている¹⁷⁾。

遂行機能に関する検査では、言語流暢性に関しては PDD でアルツハイマー型認知症相当あるいはそれ以上に障害され、Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) における言語性下位項目の「類似」や、Raven's Progressive Matrices, Wisconsin Card Sorting Test では、PDD でパーキンソン病に比してより強く障害されてい

表 4 認知症を伴うパーキンソン病に特徴的な運動障害

対称性 (左右差が目立たない) の錐体外路障害
L-dopa に対する反応性が不十分
ジスキネジア
(振戦よりも) 姿勢歩行障害が目立つタイプ
UPDRS-III スコアの急峻な低下
易転倒性
レム睡眠行動障害などの睡眠障害
嚥下機能障害

た視覚空間機能の評価では、PDD と DLB は同様にアルツハイマー型認知症より強く障害されている。

言語に関しては、注意力低下に伴う障害を認めるが中核機能は保たれている。単語リスト産生は、パーキンソン病よりアルツハイマー型認知症でより強く障害され、会話のメロディはアルツハイマー型認知症よりパーキンソン病でより強く障害されていた²¹⁾。

Beatty らは、認知機能障害の検査スコアをパターンで分けた場合、視覚空間機能や構成機能、注意などの“皮質下スコア”は PDD でアルツハイマー型認知症に比してより障害が強く、言語や遅延再生記憶といった“皮質スコア”はアルツハイマー型認知症で PDD に比してより障害が強いことを示した²²⁾。

PDD における行動心理症状 (Behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) の特徴として、無関心、無感動、無気力といったアパシー (Apathy) や、感情の変化・うつ状態、人格変化、幻覚、妄想、日中過眠、レム睡眠行動異常があげられる¹⁾。本稿では、他稿と重なるため、PDD の幻覚について詳細に述べる。

The Neuropsychiatric Inventory (NPI) を用いた検討によると、地域住民調査ではパーキンソン病の 25%²³⁾、医療機関調査ではパーキンソン病の 40% で幻覚を認めている²⁴⁾。PDD では 45-65%²⁴⁻²⁷⁾、DLB では 60-80% に認める^{25, 28, 29)} のに対して、AD では 4-8% であった^{26, 28, 30)}。認知障害を伴うパーキンソン病では、幻覚は比較的ありふれた症状であるといえることから、幻覚は、後に出現する認知症の主要予測因子³¹⁾、あるいは剖検で認めるレビー小体のマーカーであるとの示唆もある³²⁾。

われわれの教室による検討では、Kitayama らが運動症状の発症年齢と認知症発症までの期間を検討した結果、両者に負の相関を認め、多くの PDD 患者が幻視から 1 年以内に認知症と診断されていることを報告した³³⁾。Imamura らは、認知症のないパーキンソン病、鮮明な夢を見るパーキンソン病、幻覚を伴うパーキンソン

る。MIBG 心筋シンチグラフィにより、レビー小体関連の認知症を他の認知症と鑑別することには有用であるが、PDD と DLB の鑑別は困難である。

2. 治療

PDD の治療について、簡略に述べる^{37, 38)}。現在は、PDD の根本的治療はなく、主として薬物治療と非薬物治療による対症的治療が行われている。

薬物治療としては、コリンエステラーゼ阻害薬のドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンおよび NMDA 受容体拮抗薬のメマンチンが認知機能障害や BPSD に対して用いられる。また、漢方薬の抑肝散も BPSD に対して用いられるが、いずれも保険適用外である。

非薬物療法としては、家族や介護者と症状の変動などの情報を共有し、連携したケア体制の構築、便秘予防を配慮した食事、リハビリテーションによる ADL 維持向上や、家族の介護負担を考慮した医療・介護保健サービスの利用などが薦められている。

1つの症状を改善させる治療は、他の症状を悪化させる場合もありうるため、有害事象に十分留意し、患者ごとに治療の主要な標的とすべき臨床症状を見定めて対応する必要がある。

■ おわりに

パーキンソン病における認知障害について、疫学や臨床的検討に関する既報告をレビューして考察した。社会の高齢化に向けて、認知障害に関する注目度は今後ますます高まることが予想される。パーキンソン病のみならず PDD の病態解明や治療の進展とともに、PDD 発症の予測法や予防法の開発も望まれる。

参考文献

- 1) Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22 : 1689-1707, 2007.
- 2) Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease : clinical, pathologic, and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1 : 24-36, 1988.
- 3) Aarsland D, Zaccari J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 20 : 1255-1263, 2005.
- 4) Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 289 : 18-22, 2010.
- 5) Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, et al. Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology* 32 : 101-106, 2009.
- 6) Reid WG, Hely MA, Morris JG, et al. A longitudinal of Parkinson's disease : clinical and neuropsychological correlates of dementia. *J Clin Neurosci* 3 : 327-333, 1996.
- 7) Hely MA, Morris JG, Reid WG, et al. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease : non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 20 : 190-199, 2005.

- Parkinson's disease and dementia : frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78 : 36-42, 2007.
- 28) Hirono N, Mori E, Tanimukai S, et al. Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11 : 498-503, 1999.
 - 29) Ballard C, Holmes C, McKeith I, et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies : a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 156 : 1039-1045, 1999.
 - 30) Benoit M, Robert PH, Staccini P, et al. One-year longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. The REALFR Study. *J Nutr Health Aging* 9 : 95-99, 2005.
 - 31) Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease : an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 60 : 387-392, 2003.
 - 32) Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease : a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol* 4 : 605-610, 2005.
 - 33) Kitayama M, Wada-Isoe K, Nakaso K, et al. Clinical evaluation of Parkinson's disease dementia : association with aging and visual hallucination. *Acta Neurol Scand* 116 : 190-195, 2007.
 - 34) Imamura K, Wada-Isoe K, Kitayama M, et al. Executive dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients with hallucinations. *Acta Neurol Scand* 117 : 255-259, 2008.
 - 35) Levy G, Tang MX, Louis ED, et al. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 59 : 1708-1713, 2002.
 - 36) Johansen KK, White LR, Sando SB, et al. Biomarkers : Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord* 16 : 307-315, 2010.
 - 37) 「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会. Lewy小体型認知症 (Parkinson病を含む). 日本神経学会監修 (編). 認知症疾患治療ガイドライン2010. pp295-315, 医学書院, 2010.
 - 38) 池田学. 認知症—専門医が語る診断・治療・ケア (中公新書). 中央公論新社, 2010.

A Japanese Case of Fragile-X-Associated Tremor/ataxia Syndrome (FXTAS)

Kazuhiro Ishii¹, Ai Hosaka¹, Kaori Adachi², Eiji Nanba² and Akira Tamaoka¹

Abstract

A 71-year-old man developed postural tremor and was treated as an essential tremor patient. Nine years after the tremor onset, he developed symptoms resembling Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS), including exacerbated (increased coarseness and amplitude) tremor in the right arm, ataxic gait, and brain MRI showed lesions in the bilateral middle cerebellar peduncles (MCP). Evidence of premutation in the form of 83 CGG repeats of the Fragile-X-mental retardation 1 (FMR1) gene confirmed the diagnosis of FXTAS. FXTAS causes various neurological symptoms including in some cases tremor resembling essential tremor in the early stages. FMR1 gene premutation should be checked when the patient develops intention tremor, cerebral dysfunction and/or a brain MRI shows MCP lesions.

Key words: fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS), tremor, ataxia, fragile X mental retardation 1 (FMR1), premutation, middle cerebellar peduncles (MCP)

(Inter Med 49: 1205-1208, 2010)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3258)

Introduction

Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) is a newly recognized disorder, and like Fragile X syndrome and premature ovarian failure (POF), it is an FMR1-associated disorder which causes various neurological symptoms such as intention tremor, ataxia, cognitive impairment, parkinsonism, peripheral neuropathy and autonomic dysfunction in adults with premutation (55-200 CGG repeats) of the Fragile-X-mental retardation 1 gene (FMR1) (1). It mostly affects middle-aged and elderly men of 50-70 years old; however, it also affects women (2, 3) and it is difficult to differentiate from neurological disorders such as Parkinson's disease, essential tremor or multiple systemic atrophy (MSA) in some cases (4, 5). We have encountered a patient who had been receiving follow-up treatment as an essential tremor patient for nine years, but then developed the characteristic tremor. With the subsequent brain MRI indicating symptoms resembling FXTAS, we checked the FMR1 gene and found a CGG repeat increase, leading us to diagnose FXTAS. This is the first FXTAS diagnosis of a living pa-

tient in Japan; here we discuss this important case.

Case Report

A 71-year-old Japanese man was admitted to our hospital in February 2009, the major complaint being postural and action tremor. The postural tremor had started 8 years prior to the hospitalization, at the age of 63. The patient had been diagnosed with essential tremor at a clinic, which had improved with the administration of arotinolol hydrochloride. However, the tremor slowly progressed, and postural tremor started to develop in the left arm 3 years previously, at the age 68. Last year, at the age 70, the postural tremor in the right arm became more severe, with increased coarseness and amplitude, and brain MRI was taken to check for cerebrovascular disease in the cerebellum and the brainstem region. Since the T2-weighted and diffusion-weighted MRI showed high intensity lesions in the bilateral middle cerebellar peduncles (MCP), he was admitted to our hospital for further examination.

He had been diagnosed with high blood pressure at the age 65, and had been taking Ca-blockers ever since. Also,

¹Department of Neurology, Institute of Clinical Medicine, Majors of Medical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences University of Tsukuba, Tsukuba and ²Research Center for Bioscience and Technology, Tottori University, Yonago
Received for publication December 14, 2009; Accepted for publication February 22, 2010
Correspondence to Dr. Kazuhiro Ishii, kazishii@md.tsukuba.ac.jp

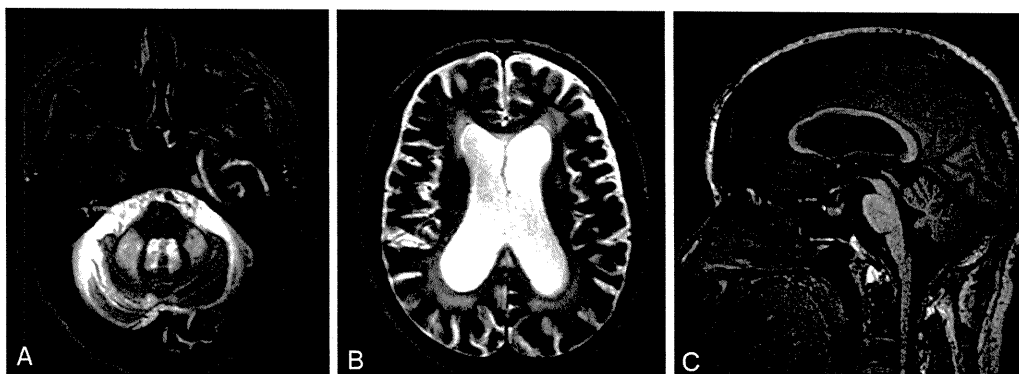


Figure 1. The axial section of the T2-weighted brain MRI showed: A) high intensity signal lesions in the bilateral MCP and atrophy of the bilateral cerebellar hemisphere; B) T2 high-intensity signal lesions in the white matter around the periventricular area and diffused atrophy of the cortical hemispheres; and C) although the sagittal section of the T1-weighted image showed atrophy of the vermis, it was not clear whether the brain stem was atrophied.

his brother had Parkinson's disease and a grandchild was suspected of mental retardation (MR).

There were no abnormalities in the general physical findings. Neurologically, he had a clear sensorium and mild dementia, with an HDS-R score of 18 points and an MMSE of 22 points. We observed action and slow (approximately 3 Hz) postural tremor in the right side of the body, at times resembling "signe de bretteur" and "hyperkinésie volitionnelle". We also observed truncal dominant ataxia, ataxic gait, and ataxic speech. Muscle tonus and tendon reflexes in the extremities were normal with no pathological reflexes. There was no muscle weakness, sensory disturbance or autonomic dysfunction.

Blood cell counts, liver function, kidney function and thyroid function were within the normal range. We found neither an increase in very long chain fatty acids, nor abnormalities in the cerebrospinal fluid. Nerve conduction study values were within the normal range.

The T2-weighted and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) brain MRI indicated high intensity lesions in the bilateral middle cerebellar peduncles (MCP) as well as multiple sporadic high intensity lesions in the cerebral white matter. In addition, atrophy was identified in the cerebral cortex, vermis and cerebellar hemisphere (Fig. 1). Cerebral blood flow SPECT showed no reduction of blood flow to the bilateral cerebellar hemispheres. PCR and hybridization showed expansion of the premutated FMR1 gene, and the number of repeats was determined with a genetic analyzer (6). The number of CGG repeats was 83 (normal and intermediate <55 repeats), showing abnormal expansion (Fig. 2), and thus the patient was diagnosed with FXTAS.

Upon the patient's visit to the hospital, he was informed of the results and family history was checked again. He was found to have a grandchild with Fragile X syndrome and a grandson with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (Fig. 3).

Clonazepam (1 mg/day) was administered to treat the tremor, which by this time was disturbing daily activities;

however, due to severe shakiness and difficulty walking, the medication was switched to primidone 500 mg/day (7) and arotinolol hydrochloride 20 mg/day, which reduced the tremor without disturbing daily activities. Since the continuous pharmacological treatment improved the tremor, the patient was treated as an outpatient.

Discussion

We referred to the diagnostic criteria proposed by Jacquemont et al in diagnosing the patient with definite FXTAS. Intention tremor and gait ataxia fulfilled the two major clinical criteria, while MCP lesions on the brain MRI fulfilled the one major radiological criterion, as well as the abnormal expansion of CGG repeats of the FMR1 gene meeting the molecular criteria (8). The presence of the minor signs of memory disorder, cerebral white matter lesions and diffused brain atrophy also confirmed our diagnosis.

Since FXTAS has various clinical phenotypes, it has been often diagnosed as essential tremor, Parkinson's disease or multiple system atrophy. There are a few reports of cases where FXTAS has been diagnosed as essential tremor in the early stages, as in the current case (4, 9). In these cases, a brain MRI showing T2WI high intensity lesions in the bilateral MCP provided useful diagnostic evidence in differentiating from essential tremor. In addition, Peters et al reported that FXTAS might have different phenotypes within a family, citing a case where the elder brother had tremor resembling essential tremor while the younger brother had typical FXTAS symptoms like postural tremor, cerebellar disorder and bipolar disorder (10). Since the family history in our case indicated that the elder brother had Parkinson's disease, this may also be an example of a variable phenotype of FXTAS within a family. Though the existence of MR in the grandsons is important as in the cases of ataxic symptoms and neurological signs of elderly patients, physicians should note that in some cases, the family purposely tries to hide the family history of the existence of MR.

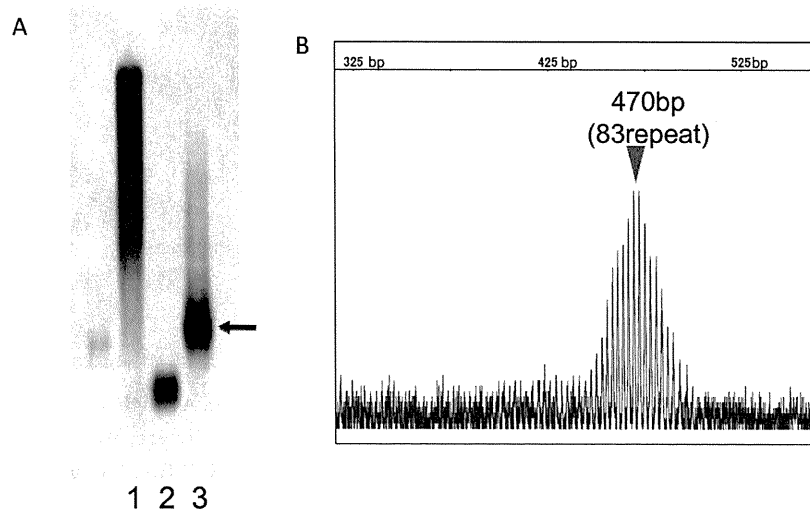


Figure 2. Genetic diagnosis of FXTAS. A) Genomic DNA of the present patient was purified from peripheral blood samples. A polymerase chain reaction was performed using the genomic DNA sample and the sample was electrophoresed on 2% agarose gels and transferred to a nylon membrane. The membrane was hybridized with the biotin-labeled CGG oligomer. The membrane was exposed to X-ray film. Lane 1: fragile X syndrome, Lane 2: normal, Lane 3: FXTAS (present case). B) PCR products from the present case were detected around 470 base pairs, which is equivalent to 83 CGG using an ABI3130xl Genetic Analyzer.

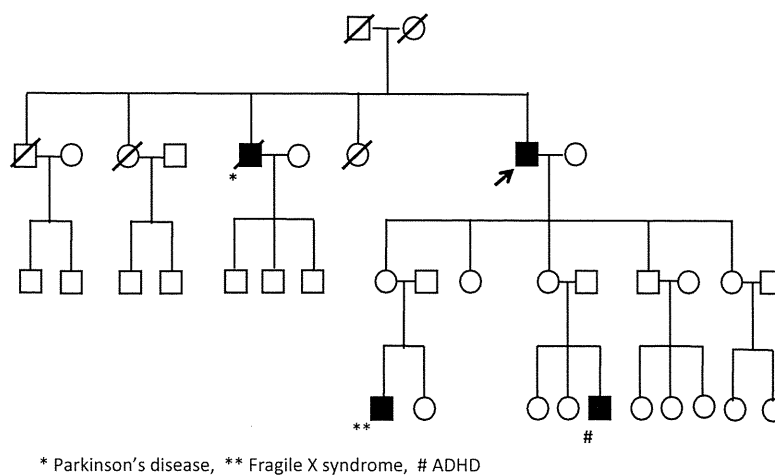


Figure 3. Pedigree of the present case.

There is a report on the occurrence of FMR1 premutation in patients with cerebellar ataxia, but not genetic cerebellar ataxia such as SCAs, Friedreich ataxia, or DRPLA. According to the report, the frequency of FMR1 premutation was 17/1,320 (1.3%) for men and 1/414 (0.24%) for women. In addition, FMR1 premutations are unlikely to be common in the essential tremor population (0/152). FMR1 premutation occurrence in patients with essential tremor, parkinsonism, or tremors such as MSA was 5/1,351 (0.37%) (11).

The characteristic MRI symptoms were reported by Brunberg et al in their evaluation of the brain MRIs of 17 FXTAS cases with abnormal expansion of CGG repeats. They found T2WI high intensity signals in the bilateral MCP and cerebellar white matter (14/17, 15/17 respectively) and atrophy in pons, midbrain, cerebellar cortex, cerebrum

and corpus callosum (12).

This T2 high intensity lesion of the MCP is believed to be spongiosis of the deep cerebellar white matter and Bergmann gliosis. In addition, eosinophilic ubiquitin-positive intranuclear inclusion bodies were found in a large number of neurons and astrocytes in the cerebellum, corpus callosum and hippocampal gyrus, providing important information about histological changes involved in the pathogenesis of this syndrome (13, 14).

Fragile X syndrome occurs when the number of CGG repeats at 5'UTR of the FMR1 gene exceed 200 (full mutation), which triggers methylation in the promoter region (15) and the subsequent silencing of the FMR1 gene, resulting in failure to produce the translational product FMR protein (16). Since FMR protein affects synaptic plasticity