

MDSJ *Letters*

Founded in 2001

Controversy

Continuous Dopaminergic Stimulationでジスキネジアは予防できる

No

藤本 健一

自治医科大学 内科学講座神経内科学部門

ドパミンアゴニストでパーキンソン病 (PD) の治療を開始すると、L-dopaで治療開始するよりもジスキネジアが発現しにくい。この事実は誰でも知っているし、日本神経学会のPD治療ガイドラインにも明記されている¹⁾。その理由は、「ドパミンアゴニストは血中半減期が長く、ドパミン受容体をパルス状に刺激しないため」と説明されている。この説明が本当なら、ジスキネジア抑制効果は血中半減期の長いL-dopa徐放錠でも同じはずである。ところがL-dopa徐放錠にはジスキネジア抑制効果がない^{2,3)}。ドパミンアゴニストは作用時間の長短とは異なる別の作用機序で、ジスキネジアの発現を抑制している可能性がある。Maratosらは、MPTPで作成したPDモデルマーマーモセットをL-dopa、ドパミンアゴニストのpergolideおよびapomorphineで治療し、ジスキネジアの発現を比較した⁴⁾。各薬剤の血中半減期は短い順にapomorphine、L-dopa、pergolideであるにも関わらず、ジスキネジアはL-dopa群で最も早く発現し、apomorphine群とpergolide群では同等であった。すなわち血中半減期が長いこと(≒CDS)だけが、ジスキネジアの発現を規定する因子ではないことが示された。

PDの治療でCDSが好ましいという理論は、CDSが生理的であるという仮説の上に成り立っているが、CDSは本当に生理的なのだろうか？ 確かに単純運動をするときに、サル黒質ドパミンニューロンの発火は一定である。しかし予告シグナルが与えられている間にレバーを押すとジュースがもらえる報酬課題では、黒質ドパミン

Yes

村田 美穂

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

本来、黒質ドパミンニューロンはほぼ一定の頻度で発火しており、線条体のドパミン濃度はほぼ一定であるとされている。したがって、線条体ドパミン受容体は生理的には、持続的に刺激されている、つまり、continuous dopaminergic stimulation (CDS) の状態にあると考えられる。

ジスキネジア出現の要因としては①ドパミンニューロンの障害の程度、②ドパミン刺激量、③ドパミン刺激方法の3つの要素が考えられる。同量のL-dopa投与でも黒質ドパミン神経の障害が大きいほどジスキネジアは出現しやすい¹¹⁾。L-dopa量が多いほどジスキネジアが出現しやすいのはELLDOPA studyの結果からも明らかである¹²⁾。BibbianiらはMPTP monkeyにアポモルフィンを毎日1回投与(パルス様)すると10日でジスキネジアが出現するが、同量を6カ月間持続皮下投与してもジスキネジアが出現しないと報告¹³⁾し、パーキンソン病(PD)患者へのL-dopa腸管内持続投与(1日16時間)では経口1日4回投与に比較して、L-dopa血中濃度が高いにもかかわらず、ジスキネジア出現が著明に減少した¹⁴⁾ことも報告され、同量のドパミン刺激でもパルス様刺激より持続刺激のほうが明らかにジスキネジア出現が少ないことが示されている。以上のことから、CDSのほうがパルス様刺激よりジスキネジアが出現しにくいことは明らかである。

しかし、実際にはドパミン放出量は状況により多少変動する可能性が高いので、常に完全かつ適切な持続刺激は困難である。PDの治療経過中に効果出現閾値が上昇し、ジスキネジア出現閾値が低下することで、いつそうジスキネジアが出現しやすくなることはよく知られてい

ニューロンの発火頻度は予告シグナルに一致して一過性に増加する⁵⁾。日常生活の中で、われわれ人間はもっと複雑な条件刺激にさらされており、黒質ドパミンニューロンはその都度発火頻度を変えているのではないだろうか？つまり、常にCDSが生理的であるとは限らない。

最後に、ドパミンアゴニストの持続皮下注によってCDSを実現した臨床研究に触れておきたい。34例のPD患者にlisurideの24時間持続皮下注を行ったところ、L-dopaの必要量は25%減少したがジスキネジアは悪化した⁶⁾。また、25例のPD患者にapomorphineの24時間持続皮下注を行ったところ、OFF時間は短縮したがジスキネジアは改善しなかった⁷⁾。これに対して、20例のPD患者にlisurideを日中のみ皮下注したところ、L-dopaの必要量が52%減少しジスキネジアは41%改善した⁸⁾。また、64例のPD患者にapomorphineを日中のみ皮下注したところ、L-dopaの必要量が66%減少しジスキネジアは43%改善、あるいはL-dopaの必要量が25%減少しジスキネジアは56%改善した^{9,10)}。すなわち日中のみのCDSは良いが、24時間連続のCDSはジスキネジアの抑制に役立たなかった。この結果は、睡眠中など本来ドパミンをあまり必要としないときにCDSを続けるのは逆効果であることを示している。ジスキネジアの予防のために必要なのはCDSではなく、必要なときに必要なだけのドパミンを与えるdopamine on demand (DOD) である。

る。状況により変動するドパミン刺激量（放出量）が効果出現閾値とジスキネジア出現閾値の間にあれば、臨床的に治療に必要な量を使ってジスキネジアを出現させないことが可能と考えられる。つまり、CDSにより、効果出現閾値を上昇させない、ジスキネジア出現閾値を低下させないことが可能なら、CDSにより、ジスキネジアを予防できるといえる。

平均罹患期間8年のPD患者において、L-dopa経口投与（平均350mg/日）3年でジスキネジア出現閾値は上昇しないが、効果出現閾値が上昇するという報告¹⁵⁾がある。一方、L-dopa 持続腸管内投与ではL-dopa必要量は6カ月で約20%減少する¹⁴⁾。また、BibbianiらはMPTP monkey へのアポモルフィン投与実験のなかで、抗PD効果出現閾値がパルス様刺激では持続刺激の5～25倍高いことを示している¹³⁾。さらにPD患者への6カ月間アポモルフィン持続皮下投与の前後でL-dopa、アポモルフィンによるチャレンジテストをしたところ、どちらの薬剤でも持続皮下投与後は明らかにジスキネジアが出現しにくくなっていた¹⁶⁾。さらにL-dopa持続投与でも運動症状の変動が出現する患者はPD重症度よりL-dopa服用量が多いことに依存しており、L-dopaによる強いパルス様刺激により効果出現閾値が上昇し、適正濃度域が著しく狭くなっている。そのため、ごくわずかのドパミン刺激の変動で症状が変化してしまうと考えられる。つまり治療初期からCDSを行えば、よりジスキネジアは出現しにくくなると考えられる。

文献

- 1) 日本神経学会パーキンソン病治療ガイドライン. 臨床神経学 42 : 430-494, 2002.
- 2) Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, et al. Immediate-release and controlled-release carbidopa / levodopa in PD : a 5-year randomized multicenter study. Neurology 53 : 1012-1019, 1999.
- 3) Dupont E, Andersen A, Boas J, et al. Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. Acta Neurol Scand 93 : 14-20, 1996.
- 4) Maratos EC, Jackson MJ, Pearce RK, et al. Both short- and long-acting D-1 / D-2 dopamine agonists induce less dyskinesia than L-DOPA in the MPTP-lesioned common marmoset (Callithrix jacchus) . Exp Neurol 179 : 90-102, 2003.
- 5) DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Relations between movement and single cell discharge in the substantia nigra of the behaving monkey. J Neurosci 3 : 1599-1606, 1983.
- 6) Vaamonde J, Luquin MR, Obeso JA. Subcutaneous lisuride infusion in Parkinson's disease. Response to chronic administration in 34 patients. Brain 114 : 601-617, 1991.
- 7) Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease : a long term follow up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 65 : 709-716, 1998.
- 8) Stocchi F, Ruggieri S, Vacca L, et al. Prospective randomized trial of lisuride infusion versus oral levodopa in patients with Parkinson's disease. Brain 125 : 2058-2066, 2002.
- 9) Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease : long-term follow-up study of 64 patients. Mov Disord 17 : 1235-1241, 2002.
- 10) Kanovský P, Kubová D, Bares M, et al. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine : results of a two-year, prospective follow-up. Mov Disord 17 : 188-191, 2002.
- 11) Jenner P, Jackson M, Rose S, et al. Co-administration of LDOPA / carbidopa with entacapone avoids dyskinesia induction in MPTP-treated primates with full or partial nigral lesions. Mov Disord 21 (suppl 13) : S73, 2006.
- 12) Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med 351 : 2498-2508, 2004.
- 13) Bibbiani F, Constantini LC, Patel R, et al. Continuous dopaminergic stimulation reduces risk of motor complications in parkinsonian primates. Exp Neurol 192 : 73-78, 2005.
- 14) Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, et al. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease. Arch Neurol 62 : 905-910, 2005.
- 15) Contin M, Riva R, Martinelli P, et al. Relationship between levodopa concentration, dyskinesias, and motor effect in parkinsonian patients : A 3-year follow-up study. Clin Neuropharmacol 5 : 409-418, 1997.
- 16) Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesia in Parkinson's disease: A prospective study using single-dose challenges. Mov Disord 20 : 151-157, 2005.

Review

ドパミンアゴニストによる肺線維症

長谷川 康博

名古屋第二赤十字病院神経内科

Keywords : pulmonary fibrosis, pleural fibrosis, pleuropulmonary fibrosis, dopamine agonists, Parkinson's disease

はじめに

パーキンソン病（PD）には種々の呼吸器障害が合併するが、治療薬のドパミンアゴニスト（DA）の服用による胸膜・肺線維症（pleuropulmonary fibrosis : PPF）の発生は問題である。PDにおけるbromocriptineの長期使用とPPF出現の関連性は、Rinne¹⁾により1981年に最初に指摘された。以来、麦角系DA（本邦では、bromocriptine、pergolide、cabergoline）の使用によって、PPF、心外膜線維症（pericardial fibrosis）、後腹膜線維症（retroperitoneal fibrosis）が副作用として生じることが明らかとなっている²⁾。さらに、2002年からは心弁膜に生じる線維症による逆流性弁膜異常や弁膜症についての報告が相次いでいる³⁾。その結果、米国では2007年にpergolideの製造・販売が中止され、また欧州や本邦ではPD治療に麦角系DAは第一選択薬としないなど、その使用上での諸注意が勧告されるに至った。

DAによるPPFについては、心弁膜症よりもかなり以前から知られていたが、報告が散発的であることや発生頻度が低いこともあってか、これまであまり注目されず取り上げられなかったように思われる。PPFの発症機序など不明な点は少なくないため、PDをDAで治療していく上で注意が必要である。本稿ではDAによる線維症に関して、主にPPFについて概説する。

ドパミンアゴニストと胸膜・肺線維症

Rinneによる最初の報告

Rinne¹⁾は、書簡形式の短報において、1977年来のbromocriptineによる治療を行ったPD患者のなかで、胸膜肥厚と胸水を伴った“Pleurisy”の発症をみた7自験例を報告した。最初の3例のbromocriptine使用期間は、うち2例はlevodopaとの併用でそれぞれ24カ月間と27カ月間、単独例は17カ月間であった。そこで123例のPD患者を調査したところ、同様の異常を示す4例が新たに見出された。Bromocriptineの1日維持量は20～90mgで、結核菌などは検出されず、また胸膜生検でも特異的变化は認められなかった。Bromocriptineを中止した2例では、呼吸器症状と胸部X線写真の異常所見が改善した。これにより、PD患者におけるbromocriptineの長期的使用によってPPFが発症する可能性が初めて指摘された。

疫学

麦角系DAによるPPFは、近年、主に欧米でのpergolideやcabergolineに関する報告例が蓄積されつつあるが、これはbromocriptineに代わってこれらのDAが汎用されるようになったことが主因である。また、欧米ではpergolideの1日維持量が本邦よりも多いことと関連している。最近、麦角系DA使用による心弁膜異常・心弁膜症の発生頻度は、メタ分析によると、重度のものは1%未満であるが、中等度～重度のものは26%で、非麦角系DA使用群や対照群の10%に比べて有意に高いことが確認された⁴⁾。一方、PPFの発生頻度については不詳であるが、bromocriptineで5.7%（123例中7例）¹⁾、推定で2～5%/5年⁵⁾である。Cabergolineでは、levodopa

の0.96%/5年（209例中3例）に対して、3.3%/5年（211例中7例）で比較的高いとする報告⁶⁾の他に、0.43%（234例中1例）と低頻度を示す報告⁷⁾もある。

DA使用例に認められた線維症について、WHOの薬物監視センター（Uppsala Monitoring Centre : UMC）に登録されたデータ⁸⁾では、bromocriptineは全副作用6,786件中の2.3%（159件）、pergolideは全副作用1,902件中の4.6%（87件）を占める。一方、levodopa/carbidopaは、5,887件中0.1%（7件）にすぎない。Pergolideによる線維症では、男性が64例と多く、1日維持量の平均は2.64mg（0.05～6.0mg）、発症までの期間は平均2.19年（73日～7.92年）で、3例が死亡、32例が回復不能であった。胸膜線維症（21例）は、1日維持量が平均2mgで後腹膜線維症よりも少なく、発症までの期間は約1.8年と短い傾向にあった⁸⁾。PPF（18例）を除いた線維症、特に心弁膜と胸膜の線維症の発生リスクは、麦角系DAの1日維持量と正の相関性を示した⁹⁾。PPFは比較的少量の維持量や短期間使用でも生じうる¹⁰⁾。UMCの国際薬物監視データベース（International Drug Monitoring Uppsala database）とMedlineの検索を基にDAによる線維症例をまとめたMullerらの報告²⁾（表1）によれば、bromocriptine 246例が最多で、次いでpergolide 131例と多く、cabergolineやlisurideでは少ない。線維症は、種々の名称で呼ばれているが、病変組織は胸膜が最も多く、次いで肺、後腹膜で、心外膜は少ない。PPFに加えて、後腹膜線維症と心膜肥厚・心膜液貯留が合併した症例¹¹⁾が知られるが、このような各臓器・組織の線維症がいくつも組み合わせられて生じるような例はむしろ稀である。

本邦でのPPFの報告は少なく、散発的症例があるのみである¹²⁻¹⁵⁾。かなり以前に実施されたbromocriptine使用例の全国調査（PD 441例）では、bromocriptine関連の心肺異常は報告されておらず¹⁶⁻¹⁸⁾、その後の125例を対象とした詳しい追加調査の結果でもPPFは認められていない。本邦でのPPFの報告が少ない理由は不明であるが、一般に投与量が少ないことが主要因と推測される。

ところで、PDにおける線維症は非麦角系DA使用例においても認められている。Ropinirole²⁾や

表1 国際薬物監視データベース（International Drug Monitoring Uppsala database）およびMedline検索に基づいた、ドパミンアゴニスト治療による種々の線維症の頻度 文献2) より引用

Term	Bromocriptine	Cabergoline	Lisuride	Ropinirole	Pergolide	Pramipexole
Alveolitis*	1					
Alveolitis fibrosing*	2				1	
Atelectasis*	1					
Fibrosis mediastinal*	1					
Pleural pain*	2				1	
Pleural fibrosis*	40	2	2		21	
Pleurisy*	81	1	2		25	
Pleuropulmonary disease*						
Pleuropulmonary fibrosis*						
Pleural effusion*	59	6	2	4	38	
Pericardial effusion*				2	2	
Pericardial constriction*						
Pericarditis*		1		1	6	
Pericardial fibrosis*						
Retroperitonitis*						
Retroperitoneal fibrosis*	29		1		19	
Pulmonary fibrosis*	30	3			18	
Total	246	13	7	7	131	
Launch date	1979	1997	1968	1996	1988	1997
Published case reports since launch †	1979	1991	1991	—	1995	—

* Reported numbers of the International Drug Monitoring Uppsala database.

† Results of the MEDLINE search.

pramipexole¹⁹⁾による胸水、心膜炎・心嚢水の報告がある。最近、DA使用例に発現した線維症について、米国のAdverse Event Reporting System (AERS)における報告データを基に不均衡分析を行った結果、298例中24例(8.1%)が非麦角系DAによるものであったことが明らかにされている⁹⁾。例数が少なく正確ではない可能性があるが、非麦角系DAの各薬物間のリスク差や1日維持量との相関性はみられていない。非麦角系DAによる心弁膜以外の線維症の発症リスクは高くないことから、通常の使用法を守るならばPPFなどの線維症をきたすことはかなり稀と考えられる⁹⁾。

臨床像・検査所見

PPFは、ほとんどは潜行性発症で緩徐進行性である。脱力、倦怠感、食欲低下、体重減少、発熱に加えて、胸痛、息切れ、労作性呼吸困難、咳、痰などの呼吸器症状²⁰⁾がみられる。呼吸器症状の中では呼吸困難が最も多い¹⁰⁾。下腿浮腫や全身の浮腫を伴う例では体重は増加することがある。呼吸器症状は、PPFに起因した胸膜炎、間質性肺炎により生じる。Pergolideの比較的少量(200 μ g/日で維持)の投与後、著明な全身性浮腫、体重増加、胸水貯留をきたし、後腹膜線維症、心弁膜異常を認めなかった症例も知られている²¹⁾。

検査異常には、赤沈亢進^{10, 22)}、CRP陽性、白血球増多の炎症性所見、貧血^{10, 20)}、高 γ グロブリン血症^{12, 13)}がある。薬剤リンパ球刺激試験(drug lymphocyte stimulation test : DLST)の陽性が診断に有用^{12, 13)}とされるが、陰性の報告^{15, 23)}もある。血液ガス分析による低酸素血症、肺機能検査で肺活量の低下などの拘束性障害^{20, 22)}、胸部X線、CT²⁰⁾、MRIの画像では胸膜肥厚・石灰化、胸水、間質性肺炎、無気肺の像^{20, 22)}が認められる。胸水では血性¹⁴⁾のこともあり、単球、リンパ球、好酸球²⁰⁾などがみられる。胸膜病変と肺病変が共存することが多いが、稀に肺病変のみのこともある¹²⁾。

病理

BromocriptineによるPPFの胸膜生検では、腫瘍性病変はなく、慢性の非特異的炎症像、線維性変化が観察されている⁵⁾。また、bromocriptineにより粒状間質性肺炎像を呈したPPFの肺生検では、石綿小体、細気管支壁の水腫、小円形細胞浸潤の間質性肺炎像が示されている¹²⁾。

診断

PPFにおいては、症状や検査所見は非特異的なものが多く⁷⁾、初期には臨床診断がされにくい。最初の症状が出てから臨床診断されるまで1~36カ月を要し、確定診断のためには、胸膜や肺の生検など、侵襲のある方法が24例中21例(88%)に用いられている¹⁰⁾。診断には、DA使用中のPD患者に心肺症状が生じた場合、まずDAによるPPFを疑うことが最も重要である。早期診断のためには、半年に1回程度、血液、胸部X線、心エコーの検査を定期的に行う必要がある。X線写真よりもCTの方が病変の描出感度が良い²⁴⁾が同時に呼吸音や心音の聴診を怠らず、PPF、心膜炎、後腹膜線維症など、線維症を複合的に診ていくべきである。診断が明確でなくても疑わしい場合には、すぐにDAを中止し数週から数カ月間、観察が必要である。他疾患の合併がなく、DAの中止後に症状や検査所見が改善した場合、その薬物による副作用の診断が強く支持される。

治療・経過

文献からまとめたpergolideによるPPFや後腹膜線維症などの線維症24例において、心膜切除術が2例、心弁膜置換術、尿管ステント留置術がそれぞれ1例に施されている¹⁰⁾。全例でpergolideが中止されたものの、1例は死亡し、3例は改善がみられなかった。一方、ステロイドを投与した4例では数週間で著明な改善がみられた。他にもステロイドが有効であった症例²⁰⁾は散見されるものの、ステロイドが無効であったとする報告²³⁾

もある。Pergolideの中止後も改善が乏しかったがcyclophosphamideとステロイドの併用治療が有効であった例もある²⁴⁾。47例の肺線維症のうち7例（約15%）が死亡しており、他の7例は生命に影響するほどの重症で、予後不良例が多い⁹⁾。

以上のように、線維症は非特異的の症状が多く診断が遅れがちであり、いったん発症すると、高度の場合には死亡例や弁置換などの外科的治療を受ける例も少なくない。また、薬物を中止しても直ぐには回復せずしばらく増悪し続けることがあり、PPFや拘束性肺機能障害²²⁾は改善するにしてもかなり日数を要する。

発症機序

PPF発症の危険因子には、男性、喫煙⁵⁾、石綿（asbestos）^{12, 25)}があり、特に男性には喫煙習慣との強い関連がみられる。石綿については、PPFの多くの報告ではその曝露を受けた職業歴などについて確認されておらず、リスク要因として過小評価されているとの指摘がある^{20, 22, 25)}。したがって、これら危険因子のある患者でのDA使用にはPPFの発症について特に注意が必要である。

線維症の発症機序として、炎症性血液検査所見、炎症性細胞浸潤や血管炎の組織病理の結果からは、免疫学的機序、薬物特異体質反応あるいは過敏性反応⁵⁾や、DAの血管収縮作用による慢性血管障害²⁶⁾の関与が推測されている。動物実験ではセロトニンが肺の線維化を促進し、カルチノイド症候群での肺線維症²⁷⁾がみられることから、最近では、5-HT_{2B}受容体刺激作用²⁸⁾による線維化機序が有力視されている。非麦角系DAの5-HT_{2B}受容体刺激作用は弱い²⁹⁾ことから、非麦角系DA使用例における心弁膜異常の発生率の低さが説明できる。また、DAの中でも5-HT_{2B}受容体の拮抗作用を有するlisurideでは、PPFを認めた例は極めて稀であり、さらには心弁膜異常をきたした報告はみられない点からも、5-HT_{2B}受容体刺激説が支持される³⁰⁾。しかし、心弁膜の線維化発生率が麦角系DAの使用量や使用期間に相応して増加するのに対し、PPFについてはその点は必ずしも明確ではない。これは、心弁膜線維症とPPFを合併した例の報告が稀⁷⁾であることからもうかがえる。PPFの発症には他の要因の関与が重要であるのかなど、今後解明すべき点は少なくない。

最後に

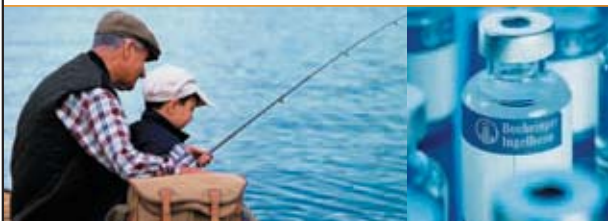
PPFは、心弁膜線維症を含めたDA関連線維症の中で総合的に捉えるべきである。線維症の発症機序として5-HT_{2B}受容体刺激説が推定されているものの、詳細は未解決であり、また非麦角系DAによる線維症発生の危険性は、低リスクながら、完全に否定することはできない。PPFは心弁膜線維症ほどには注目されていないのが現状であるが、注意を要する。DA関連線維症の早期発見のためには、問診、聴診などによる診察、定期的検査が重要である。European Medicines Agency (EMA)³¹⁾は、PD治療薬としての麦角系DAの1日維持量として、cabergolineとpergolideは3mg、bromocriptineは30mgを推奨している。しかし、本邦ではcabergolineは2mg以下、pergolideは1.5mg以下、bromocriptineは20mg以下で使用するのが望ましいと考える。

文献

- 1) Rinne UK. Pleuropulmonary changes during long-term bromocriptine treatment for Parkinson's disease. *Lancet* 1 : 44-45, 1981.
- 2) Müller T, Fritz J. Fibrosis associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 26 : 109-111, 2003.
- 3) Serratrice J, Disdier P, Habib G, et al. Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. *Cardiol Rev* 10 : 334-336, 2002.
- 4) Simonis G, Fuhrmann JT, Strasser RH. Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists. *Mov Disord* 22 : 1936-1942, 2007.
- 5) McElvaney NG, Wilcox PG, Churg A, et al. Pleuropulmonary disease during bromocriptine treatment of Parkinson's disease. *Arch Intern Med* 148 : 2231-2236, 1988.
- 6) Bracco F, Battaglia A, Chouza C, et al. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease. Final results of 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs* 18 : 733-746, 2004.
- 7) Dhawan V, Medcalf P, Stegic F, et al. Retrospective evaluation of cardiopulmonary fibrotic side effects in symptomatic patients from a group of 234 Parkinson's patients treated with cabergoline. *J Neural Transm* 112 : 661-668, 2005.

- 8) Bleumink GS, van der Molen-Eijgenraam M, Strijbos JH, et al. Pergolide-induced pleuropulmonary fibrosis. Clin Neuropharmacol 25 : 290-293, 2002.
- 9) Andersson F, Garbe E. Cardiac and noncardiac fibrotic reactions caused by ergot- and nonergot-derived dopamine agonists. Mov Disord 24 : 129-133, 2009.
- 10) Agarwal P, Fahn S, Frucht SJ. Diagnosis and management of pergolide-induced fibrosis. Mov Disord 19 : 699-704, 2004.
- 11) Bilici A, Karadag B, Doventas A, et al. Retroperitoneal fibrosis caused by pergolide in a patient with Parkinson's disease. Netherlands J Med 62 : 389-392, 2004.
- 12) 伊藤英章, 渡辺 彰, 大家他喜雄, ほか. 粉塵作業従事者に発症したプロモクリプチン誘起性間質性肺炎の1例. 日胸疾会誌 27 : 1221-1225, 1989.
- 13) 宮本智之, 片山宗一, 平田幸一, ほか. Bromocriptine投与中に胸膜炎が出現した1症例. 神経治療 10 : 211-216, 1993.
- 14) 江原 嵩. 麦角アルカロイド系抗パーキンソン薬起因性胸膜炎に対する非麦角系製剤 (塩酸talipexole) への変薬の有用性. Geriatr Med 35 : 1703-1708, 1997.
- 15) 桑原武夫. Pergolide誘発性の胸水貯留をみとめた若年性パーキンソンニズム. 臨床神経 42 : 757-760, 2002.
- 16) 島田康夫. Bromocriptineの肺および心臓に及ぼす影響について. 神経内科 15 : 198-199, 1981.
- 17) 豊倉康夫, 島田康夫, 加瀬雅夫, ほか. パーキンソンニズムのbromocriptine療法 - 全国51施設における臨床成績 -. 臨床と研究 60 : 212-228, 1983.
- 18) 嶋田裕之, 岩田 誠. プロモクリプチンと胸膜肺疾患. 神経内科 35 : 559-566, 1991.
- 19) Chaudhuri KR, Dhawan V, Basu S, et al. Valvular heart disease and fibrotic reactions may be related to ergot dopamine agonists, but non-ergot agonists may also not be spared. Mov Disord 19 : 1522-1523, 2004.
- 20) Knoop C, Mairesse M, Lenclut C, et al. Pleural effusion during bromocriptine exposure in two patients with pre-existing asbestos pleural plaques: a relationship? Eur Respir J 10 : 2898-2901, 1997.
- 21) Bianchi M, Castiglioni MG. Refractory generalized edema. An infrequent complication of long-term pergolide treatment for Parkinson disease. Clin Neuropharmacol 28 : 245-246, 2005.
- 22) Hillerdal G, Lee J, Blomkvist A, et al. Pleural disease during treatment with bromocriptine in patients previously exposed to asbestos. Eur Respir J 10 : 2711-2715, 1997.
- 23) Klaassen RJL, Troost RJJ, Verhoeven GT, et al. Suggestive evidence for bromocriptine-induced pleurisy. Netherlands J Med 48 : 232-236, 1996.
- 24) Kastelik JA, Aziz I, Greenstone MA, et al. Pergolide-induced lung disease in patients with Parkinson's disease. Resp Med 96 : 548-550, 2002.
- 25) Melmed S, Braunstein GD. Bromocriptine and pleuropulmonary disease. Arch Intern Med 149 : 258-259, 1989.
- 26) Todman DH, Oliver WA, Edwards RL. Pleuropulmonary fibrosis due to bromocriptine treatment for Parkinson's disease. Clin Exp Neurol 27 : 79-82, 1990.
- 27) Le Witt PA, Calne DB. Pleuropulmonary changes during long-term bromocriptine treatment for Parkinson's disease. Lancet 1 : 44-45, 1981.
- 28) Jahnichen S, Horowski R, Pertz HH. Agonism at 5-HT_{2B} receptors is not a class effect of the ergolines. Eur J Pharmacol 513 : 225-228, 2005.
- 29) Kvernmo T, Hartter S, Burger ZE. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. Clin Ther 28 : 1065-1078, 2006.
- 30) Hofmann C, Penner U, Dorow R, et al. Lisuride, a dopamine receptor agonist with 5-HT_{2B} receptor antagonist properties: absence of cardiac valvulopathy adverse drug reaction reports supports the concept of a crucial role for 5-HT_{2B} receptor agonism in cardiac valvular fibrosis. Clin Neuropharmacol 29 : 80-86, 2006.
- 31) Press release. EMEA recommends new warnings and contraindications for ergot-derived dopamine agonists. EMEA/CHMP. London, 26 June, 2008. <http://www.emea.europa.eu>

Value through Innovation



健やかな関係、ずっとあなたと。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
<http://www.boehringer-ingelheim.co.jp/>



輝くいのちのために

ノバルティス ファーマ株式会社

〒106-8618 東京都港区西麻布4丁目17番30号 URL: <http://www.novartis.co.jp/>

いのちの尊さにこたえます。

日本イーライリリー株式会社
 〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

パーキンソン病の自律神経障害

平山 正昭

名古屋大学医学部神経内科

Keywords : Parkinson's disease, autonomic failure, constipation, MIBG, cardiac dysfunction

はじめに

パーキンソン病（PD）は、性差や人種差は比較的少なく、罹病率は約1000人に1人とされている。しかし、近年高齢化社会を迎え、70歳以上の高齢者では100人に1人とされるほど発症頻度の高い神経変性疾患として知られている。James Parkinsonの著書にも、流涎などの自律神経障害を伴うことが報告されていた。1970年ごろから一般化したL-dopa治療は主に運動障害に有効であった。しかし、PDの長期治療に伴い、自律神経症状や認知症状が問題となってきている。また、PDの病理像は、黒質線条体系ドパミン作動性ニューロンの変性のみならず中枢および末梢の自律神経系にも広範な病変が存在することが報告されてきている¹⁾。さらに生化学的にも、大脳皮質や、辺縁系、線条体以外に視床下部などでもノルエピネフリンの減少が見られている²⁾。さらに現在では、PDで早期からうつ症状や夜間睡眠障害、嗅覚障害などが見られることが報告され、PDを錐体外路疾患としてとらえるだけでなく、自律神経症状や痴呆などの出現する広範な変性疾患としてとらえることが重要になってきている。

主な自律神経症状および検査所見

以前、われわれがPD患者にアンケート調査を行ったところ、自律神経症状は夜間頻尿が最も多く、約55%に見られ、次いで、便秘、陰萎、発汗過多などが多かった。これらの自律神経症状の発現は運動症状の発現より早く、発症早期から既に見られていた。また、介助を受けているPD患者は、便秘、立ちくらみ、夜間頻尿が多く見られ、非運動症状が多くなればなるほど、重症度が強くなっていた。したがって、PDの自律神経症状を詳細に知ることは、患者マネジメントに重要であると考ええる。本稿では、主な自律神経症状および検査所見について頻度の多い順に概説する。

便秘

便秘は自律神経症状のうちで最も高頻度に出現する症状の一つである。運動症状の発現前から出現することも多く、また便秘の人はPDになりやすかったとする報告も見られる³⁾。しかし、便秘と病気の進行との関連については、運動障害の程度や罹病期間とは関連がないとするなど一定の結論は得られていない⁴⁾。この原因として、便秘が疾患そのものによる症状だけでなく、PDの治療薬である抗コリン剤、L-dopa製剤、ドパミンアゴニストの腸管の蠕動抑制作用による症状である可能性もあるためである。電気生理学的にも胃電図や腸電図で異常が見られ、胃や小腸、大腸の食物通過時間も延長する。また、病理学的には、Lewy小体が消化管のAuerbach神経叢、特に食道下部で多発し、胃や小腸、大腸にも見られる⁵⁾。仙髄の中間質外側核にもLewy小体が出現する。また、BraakらはPDの新たな病理学的ステージ分類を提唱している⁶⁾。彼らの報告では、PDの運動症状の原因となる黒質の変性が起きる以前に、消化管を支配する脳幹の迷走神経背側核や睡眠をつかさどる青斑核に変性が起きることから、PDの初発症状として便秘が出現する可能性がある。

排尿障害

排尿障害は便秘と並んで高い頻度で出現する。PDの排尿障害には蓄尿障害が高頻度であるため、尿意切迫感、切迫性尿失禁、夜間頻尿として自覚される。特に夜間頻尿の頻度は便秘よりも多いとされている。夜間頻尿は、睡眠障害の原因となることや、介護者の負担が重くなるなど臨床上問題となることが多い⁷⁾。排出障害は、多系統萎縮症（MSA）に見られ無緊張性膀胱となるが、PDでは導尿を必要とするほどの排出障害となることは少ない。

循環機能障害

起立や食事などにより血圧の変動が起きることによってめまいや失神などの臨床症状を呈する。アンケートによるとめまいなどの臨床症状は少ないが、起立試験を行った場合には、初期より軽度～中等度の起立性低血圧が存在する。初期のMSAとPDを比較しても、その程度に差がなく、早期から出現する症状と考えられる。起立試験でのノルアドレナリンの反応性上昇は軽度に低下する。しかし、ヴァゾプレシンの上昇は保たれておりMSAとの鑑別に有用である。食事性低血圧は最初にPD患者で報告されている⁸⁾。長谷川らの報告では、75gブドウ糖で詳細に検討した結果、83%の高頻度で食事性低血圧が認められている⁹⁾。食事性低血圧と起立性低血圧が併存するために、特に食後には起立時の血圧変動が高度になりやすく食事後に失神などをきたしやすい。食事性低血圧の病態機序と治療については総説を参考にしていきたい¹⁰⁾。

呼吸障害

PDの呼吸障害は、MSAにみられるチェーンストークス呼吸のようなリズム異常は見られない。しかし、睡眠時無呼吸の頻度の増加や、低酸素に対する呼吸応答の低下という報告が見られる¹¹⁾。

瞳孔機能

瞳孔の調節は、副交感神経（縮瞳）、交感神経（散瞳）を別々に評価できる。副交感刺激薬であるピロカルピン点眼や交感刺激薬であるジピペフリン点眼で過剰な瞳孔反応が見られる。特に、ピロカルピン点眼での瞳孔反応と臨床症状の重症度には相関が見られる¹²⁾。

発汗障害

発汗過多は、off期やジスキネジアのあるon期に出現しやすい。L-dopaの服用は発汗障害にはあまり関係しないが、off時に発汗過多がある場合には、L-dopaやドパミンアゴニストの服用で軽減することがある。発汗障害は、心臓などの自律神経障害とはかならずしも相関しないが、重度の自律神経障害がある場合には発汗障害も伴う。初期のパーキンソン病患者の発汗障害は中枢性の異常が考えられるが、進行期には中枢性と末梢性の両者の関与が考えられている¹³⁾。

流涎

流涎は病気の進行に伴って増加するが、唾液量は、むしろ低下しているとする報告が多く¹⁴⁾、唾液の減少は、齲歯の増加を引き起こすとされている。したがって、流涎は、唾液の増加よりも、唾液を飲み込む能力の低下や前傾姿勢になりやすいことによっておきると考えられる。抗パーキンソン薬で流涎の改善する例も見られる。

心筋MIBGシンチグラフィ

われわれが、最初にPDの心筋MIBGが自律神経障害と関連すると報告して¹⁵⁾以来、MIBG心筋シンチグラフィはPDと他のパーキンソンニズムを呈する神経変性疾患との鑑別に有用であるとする数多くの報告がされている。60歳以上発症のPDのほぼ全例に、MIBGで異常が認められる¹⁶⁾。この異常は、発症早期より出現することが多く、また進行に伴って異常の出現率が高くなる。

MSAでは、発症早期に異常が出現する例は少なく、両者の鑑別に有用である。PDでは病理学的にも心臓交感神経の染色性が低下しており、一方MSAでは低下していないとする報告が見られる¹⁷⁾。また、MIBGはLewy小体型の痴呆とアルツハイマー型の痴呆を鑑別する際にも有用である。アルツハイマー型痴呆では、MIBGには異常は見られず、Lewy小体型痴呆では高頻度に異常が見られる¹⁸⁾。

筋交感神経活動

MIBGと同様に、筋交感神経活動も年齢依存性に初期より異常が見られることが多い。筋交感神経活動は、年齢が高くなると健常者ではその発射頻度は増加することが知られている。一方、PDでは、年齢が高くなると筋交感神経活動が出現しなくなることが多い¹⁹⁾。また、筋交感神経活動は、L-dopaの静注により抑制される。その機序は、中枢性、末梢性両者の関与が考えられている。

自律神経障害の著しいPD

PDでは、初期より自律神経障害が高度な一群が存在している。Bannisterらは、自律神経障害を有する進行性の自律神経不全を三群に分け、純粋型自律神経不全症、MSA、自律神経障害の著しいPDとして分類している²⁰⁾。このtypeのPDでは、全身のMIBGを撮った場合に、心臓だけでなく四肢末梢の交感神経も障害されている¹⁵⁾。また、自律神経障害の著しいtypeのPDは、その後痴呆や精神症状を伴いやすいために臨床上問題となることが多い²¹⁾。

文献

- 1) Hishikawa N, Hashizume Y, Yoshida M, et al. Clinical and neuropathological correlates of Lewy body disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 105 : 341-350, 2003.
- 2) Langston JW, Forno LS. The hypothalamus in Parkinson disease. *Ann Neurol* 3 : 129-133, 1978.
- 3) Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 57 : 456-462, 2001.
- 4) Jost WH, Schimrigk K. Constipation in Parkinson's disease. *Klin Wochenschr* 69 : 906-909, 1991.
- 5) Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, et al. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol (Berl)* 76 : 217-221, 1988.
- 6) 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.
- 7) Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 92 : 76-85, 2001.
- 8) Seyer-Hansen K. Postprandial hypotension. *Br Med J* 2 : 1262, 1977.
- 9) 長谷川康博. Parkinson病—非運動症候を中心に Parkinson病の食事性低血圧. *神経内科* 66 : 38-45, 2007.
- 10) 平山正昭, 家田俊明, 長谷川康弘. Parkinson病の食事性低血圧. *神経内科* 48 : 129-133, 1998.
- 11) Kanda A, Ebihara S, Arai H, et al. Parkinson's disease and impaired chemosensitivity to hypoxia. *Lancet* 356 : 2100, 2000.
- 12) Hori N, Takamori M, Hirayama M, et al. Pupillary supersensitivity and visual disturbance in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 18 : 20-27, 2008.
- 13) Hirayama M : Sweating dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol* 253 (Suppl 7) : VII42-47, 2006.
- 14) Proulx M, de Courval FP, Wiseman MA, et al. Salivary production in Parkinson's disease. *Mov Disord* 20 : 204-207, 2005.
- 15) Hirayama M, Hakusui S, Koike Y, et al. A scintigraphical qualitative analysis of peripheral vascular sympathetic function with meta-[123I]iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. *J Auton Nerv Syst* 53 : 230-234, 1995.
- 16) Hamada K, Hirayama M, Watanabe H et al. Onset age and severity of motor impairment are associated with reduction of myocardial (123) I-MIBG uptake in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 : 423-426, 2003.
- 17) Orimo S, Ozawa E, Oka T et al. Different histopathology accounting for a decrease in myocardial MIBG uptake in PD and MSA. *Neurology* 57 : 1140-1141, 2001.
- 18) Watanabe H, Ieda T, Katayama T, et al. Cardiac (123) I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) uptake in dementia with Lewy bodies : comparison with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70 : 781-783, 2001.
- 19) 伊藤宏樹, 平山正昭, 家田俊明, ほか. 50歳未満発症のパーキンソン病の自律神経障害. *臨床神経学* 41 : 894, 2001.
- 20) Mathias CJ, Bannister R : Clinical features and evaluation of the primary chronic autonomic failure syndromes. In : *Autonomic Failure*, fourth edition, ed by Mathias CJ and Bannister R, Oxford University, London, pp 307-316, 1999.
- 21) 家田俊明, 新畑豊, 新美由紀, ほか. パーキンソン病を伴う自律神経不全症における痴呆と精神症状. 本態性パーキンソン病との比較. *自律神経* 37 : 450-451, 2000.

MDSJ Presidentに就任して

このたび、MDSJ (Movement Disorder Society, Japan) のPresidentおよびMDSJ第4回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres組織委員長に就任させていただきましたので、この場をお借りして会員の皆様にご挨拶申し上げます。

私に課せられた使命は、MDSJの基礎はほぼできましたので、次は柳澤信夫先生、水野美邦先生、近藤智善先生が築いて来られたMDSJ組織の更なる発展だと心得ております。近藤先生からバトンタッチされてから約4カ月が経過し、今は主として、2010年10月7日から3日間、京都市で開催予定のMDSJ第4回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresのプログラムに関して、役員などの皆様方と電話会議で検討中であります。

本会は設立から9年目、学術集会は3回開催と日も浅く、まだ、よちよち歩きの幼児の状況にあります。本学会は、パーキンソン病をはじめとする中枢性神経障害のうち、特に大脳基底核および周辺の病変による運動障害疾患の原因、病態を明らかにし、診断、治療などを行うために医学・薬学研究者だけでなく、看護師、保健師、薬剤師、理学療法士、作業療法士、介護福祉士、そして家族など、病む人を取り巻く多くの方々の知識・技量の向上を目指しており、米国に本部をおくMDSの組織に類似した形態をとって運営されています。

私事で恐縮ですが、私は昨年、国立精神・神経センター病院を定年退官しました。自由な時間が多くなり仕事もしやすくなると思っていましたが、いざ退官してみると病院の管理業務はなくなったものの、想定外の出来事が多くてなかなか思うようにはかどらず、苦慮しております。役員の皆様方や前学術集会組織委員長の皆様方に教えていただいて、一步一步、このMDSJが神経疾患に携わる医師、研究者、医療関係者、患者・家族の方々から信頼されるよう、また、お一人でも多くの方が入会して下さり、一緒に楽しく勉強出来る会になることを念願して挨拶の言葉とさせていただきます。

2010年2月吉日

久野 貞子

京都四条病院パーキンソン病・神経難病センター長



GlaxoSmithKline

生きる喜びを、もっと
Do more, feel better, live longer



患者さんのために
信頼と愛がいっぱいつまった

【お問い合わせ先】

エフピー株式会社

〒580-0011 大阪府松原市西大塚1丁目3番40号
TEL:0120-545-427 FAX:0120-728-093

URL:<http://www.fp-pharm.co.jp>

平成21年9月作成

会告

MDSJ第4回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresプログラム

2010年10月7日（木）	
9:00～10:00	オープニングセミナー1：歩行障害
10:00～11:00	オープニングセミナー2：Neuronal Brain Iron Storage Diseases
11:00～12:00	オープニングセミナー3：パーキンソン病の睡眠障害
12:00～13:00	昼食
13:00～14:00	オープニングセミナー4：運動障害疾患の分子遺伝学の進歩、脊髄小脳変性症、パーキンソン病
14:00～15:00	オープニングセミナー5：Continuous Dopaminergic Stimulation
15:00～16:00	オープニングセミナー6：視床病変での不随意運動
16:00～16:30	コーヒブレイク
16:30～17:30	オープニングセミナー7：パーキンソン病の治療ガイドライン（改訂版）
17:30～18:30	オープニングセミナー8：RLS
18:30～22:00	懇親会
10月8日（金）	
8:00～ 9:00	教育講演1
8:00～ 8:30	1) 長期DBS治療における問題点（但し精神症状を除く）
8:30～ 9:00	2) L-dopaの血中濃度測定の意義、経口摂取不能な時の治療法
9:00～11:00	シンポジウム1 パーキンソン病と痛み
9:00～9:30	基礎
9:30～10:00	臨床
10:00～10:30	外科治療
10:30～11:00	討論
11:00～13:00	ポスター討論・昼食
13:00～15:00	シンポジウム2 摂食・嚥下障害
13:00～13:30	嚥下の生理
13:30～14:00	病態
14:00～14:30	治療
14:30～15:00	討論
15:00～15:30	コーヒブレイク
15:30～17:00	ビデオセッション
	1) ジストニア
	2) ジスキネジア
17:00～18:00	総会
18:30～22:00	イブニングビデオセッション

10月9日 (土)	
8:00～ 9:00	教育講演2
8:00～ 8:30	1) パーキンソン病の精神症状 (うつ)
8:30～ 9:00	2) 日本語版MDS-UPDRS
9:00～11:00	シンポジウム3 パーキンソン病の自律神経障害 (排尿障害、発汗)
9:00～ 9:30	排尿障害 (基礎)
9:30～10:00	排尿障害 (臨床)
10:00～10:30	発汗 (基礎と臨床)
10:30～11:00	討論
11:00～13:00	ポスター討論・昼食
13:00～15:00	Controversy
13:00～13:30	・ 未治療パーキンソン病患者の薬物治療は日常生活に不自由がでたらできるだけ早く始めるのがよい
13:30～14:00	・ L-dopaを使用する際は症状ができるだけとれるよう十分な維持量を使用すべきである
14:00～14:30	・ Wearing offのオフ時間とジスキネジアを比較すると、パーキンソン病患者のQOLを悪化させる作用の強いのは、wearing offのオフ時間である
14:30～15:00	・ パーキンソン病患者の幻覚治療の第一選択薬はDonepezilである



Working together for a healthier world™
より健康な世界の実現のために

ファイザーは日本で55周年を迎えます。

ファイザーは「新薬」に世界最大の研究開発費を投じています。
高血圧症、がん等、多くの病気、そして、治療薬に恵まれない病に打ち勝つためには「新しい薬」が必要だからです。
日本で最も信頼され、最も価値あるヘルスケア企業になりたい。

ファイザーは日本で55周年を迎えます。

※ 2006年 世界企業のR&D投資額ランキング (欧州委員会まとめ)

ファイザー株式会社 www.pfizer.co.jp



ファイザーは日本で55周年



Otsuka-people creating new products
for better health worldwide



Otsuka 大塚製薬株式会社



明日の笑顔を

脳深部への電気刺激により、
パーキンソン病又は本態性振戦に伴う振戦等の症状を軽減し、
「明日の笑顔」を取り戻していただきたい。
それが私たちメドトロニックの願いです。

日本メドトロニック株式会社

〒105-0021 東京都港区東新橋 2-14-1 コモディオ汐留
<http://www.medtronic.co.jp>

関連国際学会 : Congress Calendar

2010年開催

第1回 International Congress on Treatment of Dystonia

2010年5月6-8日 ドイツ、ハノーバー

<http://www.treatment-of-dystonia.org/>



第14回 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

2010年6月13-17日 アルゼンチン、ブエノスアイレス

<http://www.movementdisorders.org/congress/congress10/>



第2回 World Parkinson Congress

2010年9月28日-10月1日 スコットランド、グラスゴー

<http://www.worldpdcongress.org/>



第29回 International Congress of Clinical Neurophysiology

2010年10月28日-11月1日 神戸

<http://www.iccn2010kobe.com/>



第29回国際臨床神経生理学学会（ICCN2010）が神戸（10月28日～11月1日）で開催されます。皆様、奮ってご参加いただきますよう心からお願い申し上げます。本国際学会のトピックスとしては、神経可塑性、脳機能イメージングの臨床応用、神経生理学的手法の治療応用が挙げられます。

言うまでもなく、最先端の臨床神経生理学的診断法—脳波、誘発電位、筋電図、神経伝導速度なども取り上げます。これに加えて、大学院学生が参加しやすくなるよう、登録料を安く設定しました。

また、40歳以下の若手研究者には、下記の奨学金や賞を授与されます。

- 1) 国際臨床神経生理学連合からの奨学金
- 2) 若手研究者奨励賞
- 3) M.A.B. Brazier 賞
- 4) W.A. Cobb 賞

詳細は学会ホームページをご参照ください。

なお、演題登録の締め切り（3月31日）が迫っております。また、事前登録の締め切りは5月31日です。皆様、どうぞよろしくお願い申し上げます。

ICCN 2010 会長
柴崎 浩

第7回 International Congress on Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in Parkinson's Disease & Related Disorders

2010年12月9-12日 スペイン、バルセロナ

<http://www2.kenes.com/mdpd2010/pages/home.aspx>



MDSJのホームページ（<http://mdsj.umin.jp/>）よりアクセス可能です。

会務報告

宇川 義一 Secretary

前回のMDSJ レターから、現在までの学会の事務報告を致します。

1. 学会の終了と次期学会の準備状況

2009年10月8-10日東京において、第3回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (山本光利 会長) が行われた。566名の方に参加いただき、盛会であった。2010年度の学会は京都で行われるが (久野貞子 会長)、そのプログラムが役員、executive committeeの合同の組織委員会で話し合わせ、一般演題以外はほぼ決定している。

2. 役員の改選

2009年第3回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (山本光利 会長) 終了後、以下の通り、役員が改選された。

Officers (2009-2011)		Executive committee		Auditor	
President	久野 貞子	植木 彰	(2007-2011)	Auditor	田代 邦雄 (2009-2011)
Secretary	宇川 義一	中島 健二	(2007-2011)	Auditor-elect	水野 美邦 (2009-2011)
Treasurer	横地 房子	野村 芳子	(2007-2011)	MDSJ Founders	柳澤 信夫
President-elect	吉井 文均	武田 篤	(2009-2013)		水野 美邦
Secretary-elect	柏原 健一	坪井 義夫	(2009-2013)	MDSJ広報委員会	武田 篤 (委員長)
Treasurer-elect	菊地 誠志	森 秀生	(2009-2013)		深谷 親
Past-President	近藤 智善			MDSJレター	高橋 一司
				Co-Editors	山本 光利 (2009-2011)
					宇川 義一 (2009-2015)

3. 国際MDSのメンバーの申し込み

国際MDSのメンバーの申し込みを行い、2010年1月に承認された。これにより、MDSJが正式に国際MDSの日本を代表する学会となった。

4. UPDRS日本語版

新しいUPDRSの正式な日本語訳をMDSJで作成中である。ほぼ作業は終了して、国際MDSに提出予定である。

Editor's note

MDSJは2009年9月末現在で会員数が596名と増加してきました。学会も学術団体としての組織整備を整えてきましたが、まだ十分とは言えません。前号では会員より利益相反の問題が提起されました。役員会・EC合同会議で討論され、結論には至っていませんが、今後重要な問題となることは必死であり、継続検討ということになりました。学会としては時代の趨勢を考慮しながら、いずれ何らかの指針を出さざるを得ないと思われます。会員の皆様からのご提言やご希望がありましたら、レター宛にメールをお寄せください。

会員増にともない、今後、本レターも充実を図りたいと思いますので会員の皆様のご支援とご協力を御願います。

MDSJ Letters
Co-Editor
山本 光利

第4回 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres

2010年

10/7(木) 8(金) 9(土)

京都ホテルオークラ 4階 大宴会場『暁雲』



MDSJ
Movement Disorder Society, Japan (MDSJ)

学会日程
平成22年10月7-9日

会場
京都ホテルオークラ
〒604-8558
京都市中京区河原町御池
TEL 075-211-5111(代)

組織委員長
久野 貞子

組織委員
植木 彰
宇川 義一
柏原 健一
菊地 誠志
近藤 智善

武田 篤
田代 邦雄
坪井 義夫
中島 健二
野村 芳子
水野 美邦
森 秀生
山本 光利
横地 房子
吉井 文均

【重要なお知らせ】
演題募集開始: 平成22年5月23日
演題締め切り: 平成22年6月23日

日本神経学会専門医更新認定企画に認定され、出席者は2単位取得できます。

第4回ホームページ <http://www.asas.or.jp/mdsj4th/>
MDSJホームページ <http://mdsj.umin.jp/>

MDSJ役員

(2010-2011) Officers

久野 貞子 S. Kuno
President
宇川 義一 Y. Ugawa
Secretary
横地 房子 F. Yokochi
Treasurer
吉井 文均 F. Yoshii
President-elect
柏原 健一 K. Kashiwara
Secretary-elect
菊地 誠志 S. Kikuchi
Treasurer-elect
近藤 智善 T. Kondo
Past President

Executive committee

植木 彰 A. Ueki
(2007-2011)
中島 健二 K. Nakashima
(2007-2011)
野村 芳子 Y. Nomura
(2007-2011)
武田 篤 A. Takeda
(2009-2013)
坪井 義夫 Y. Tsuboi
(2009-2013)
森 秀生 H. Mori
(2009-2013)

Auditor

田代 邦雄 K. Tashiro

Auditor-elect

水野 美邦 Y. Mizuno

MDSJ Founders

柳澤 信夫
Nobuo Yanagisawa
水野 美邦
Yoshikuni Mizuno

MDSJ広報委員会

武田 篤(委員長) A. Takeda
深谷 親 C. Fukaya
高橋 一司 K. Takahashi

Web Editors

武田 篤 A. Takeda
野元 正弘 M. Nomoto

MDSJ Letters

Co-Editors 山本 光利 M. Yamamoto
宇川 義一 Y. Ugawa
発行 2010年3月25日
発行者 MDSJ©

Contents

1. Controversy : Continuous Dopaminergic Stimulationでジスキネジアは予防できる
藤本 健一 村田 美穂 1
2. Review : ドパミンアゴニストによる肺線維症 長谷川 康博 3
3. Review : パーキンソン病の自律神経障害 平山 正昭 8
4. MDSJ Presidentに就任して: 久野貞子 11
5. 会告: 第4回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresプログラム 12
6. 関連国際学会: Congress Calendar 14
7. 会務報告: 宇川 義一 15