

## 質問紙による Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit (SWEDD) の 全国調査結果

向井 洋平<sup>1)\*</sup> 高橋 祐二<sup>1)</sup> 村田 美穂<sup>1)</sup>

要旨：2015年7月に日本国内の神経内科専門医4,970名にアンケート用紙を送付し、Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit (SWEDD) 患者の疫学情報を収集した。パーキンソン病と診断された患者の約3%がSWEDDと推定した。報告されたSWEDD患者は男性125例、女性111例、性別不明1例で、年齢は60~70歳代が多かった。SWEDDの原疾患は有効回答175例中、原因不明101例、本態性振戦22例、血管性と薬剤性パーキンソン症候群がそれぞれ16例と14例などであった。臨床現場ではSWEDDの原疾患の特定に至ることは困難であると考えられた。

(臨床神経 2018;58:549-555)

Key words : SWEDD, パーキンソン病, アンケート調査, 神経内科専門医

### はじめに

パーキンソン病患者では黒質-線条体系のドーパミン細胞が変性・脱落している。この変化はかつて剖検でのみ確認しえたが、核医学検査の進歩により生前に画像検査として評価できるようになった。黒質-線条体系の評価に用いられる核種として、ドーパミン細胞節前線維のドーパミントランスポーター (DaT) に親和性の高い核種 ([123I]β-CIT, [123I]FP-CIT, [99mTc]TRODAT-1)<sup>1)~4)</sup>、節後線維のD2受容体に親和性が高い核種 ([123I]IBF, [123I]IBZM)、標識したdopa ([18F]DOPA) などがあるが、2017年12月現在、本邦にて保険適応で利用できるものは[123I]β-CIT (ダットスキャン静注<sup>®</sup>)によるDaT SPECT (dopamine transporter single photon emission computed tomography) のみである。

パーキンソン病患者でDaT SPECTもしくは[18F]-DOPA PET (以後、DaT imaging) を行うと、ドーパミン細胞の変性・脱落を反映して線条体への核種の集積は低下する。解析ソフトを用いるとこの変性・脱落の程度を定量化できるため、パーキンソン病治療薬の神経保護作用を評価する手段として、複数の海外の多施設共同研究にて評価項目に加えられた。その結果、パーキンソン病と診断された早期患者群の中に、DaT imagingで線条体への集積が正常である被験者が4~15%ほど含まれていたことが判明した<sup>5)~12)</sup>。これらの患者群はドーパミン欠乏が画像検査で確認できないことからSWEDD (Scans

Without Evidence of Dopaminergic Deficit) と命名された<sup>5)</sup>。

日本人のSWEDDについての疫学情報は皆無であり、厚生労働省科学研究費補助金「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」(班長 鳥取大学中島健二教授)の分担研究として、全国の神経内科専門医を対象としたアンケート調査を実施した。

### 対象・方法

2015年7月に日本国内在住の神経内科専門医4,970名にアンケート用紙を送り、Table 1に示した情報を収集した。可能な限りSWEDDの概念を共有するためにアンケート依頼文のなかで「臨床症状・経過からパーキンソン病と診断されている患者様にDAT SCAN<sup>®</sup>を実施しますと、線条体への集積が低下していない、言い換えればドーパミン作動性神経(節前線維)の変性・脱落がない方が含まれており、SWEDD (Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit) と呼ばれています」とSWEDDの概念を説明した。

アンケート内容に関しては「疫学研究に関する倫理指針」を遵守している。本研究結果を公表するにあたり、研究内容の妥当性ならびに発表における倫理的問題の有無について当施設の倫理委員会にて審査を受け、承認済みである(倫理委員会承認番号A2015-148, 承認日2016/7/14)。

\*Corresponding author: 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科 [〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1]

<sup>1)</sup> 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科

(Received December 19, 2017; Accepted July 3, 2018; Published online in J-STAGE on August 31, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001132

Table 1 Questionnaire items.

- How many patients with PD do you treat?
- How often do you conduct DaT SPECT on patients with PD?
- How many patients with SWEDD do you treat?
- What is the sex of the patients with SWEDD that you treat?
- What is the disease duration of your SWEDD cases?
- What is the age of patients you treat with SWEDD?
- What is the Hoehn Yahr severity classification of your SWEDD patients?
- What are the initial symptoms of SWEDD?
- Were you convinced of the diagnosis of PD before DaT SPECT examination revealed SWEDD?
- If you were not convinced of the diagnosis of PD, what were the atypical characteristics of PD?
- Did the treatment change after the diagnosis of SWEDD?
- What disease caused SWEDD?

In July 2015 we sent questionnaires to 4,970 neurological specialists living in Japan. PD, Parkinson's disease; DaT SPECT, dopamine transporter single photon emission computed tomography; SWEDD, Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit.

結 果

2015 年 7 月から 2016 年 2 月までの間に、神経内科専門医 938 名から回答を得た (アンケート回収率 18.9%)。うち 78 名の神経内科専門医が SWEDD の診療経験があると答えた。内訳として SWEDD の診療経験 1 例が神経内科専門医 38 名、2 例が 22 名、3 例が 9 名、4 例以上が 9 名であった。

本アンケートで報告されたパーキンソン病患者は 32,496 例、その中に 237 例の SWEDD 患者が含まれていた。

DaT SPECT の実施頻度は、SWEDD の診療経験がある神経内科医 78 名では「ほとんど全例に実施している」が 24 名、「時々実施している」が 37 名、「ほとんど実施していない」が 17 名であった。SWEDD の診療経験がないと答えた神経内科医 858 名では「ほとんど全例に実施している」が 39 名、「時々実施している」が 148 名、「ほとんど実施していない」が 665 名、回答無しが 6 名であった。「ほとんど全例に実施している」と回答した神経内科専門医 63 名が診療を担当しているパーキンソン病患者は合計 3,600 名で、この中に SWEDD 患者が 107 例含まれていた。

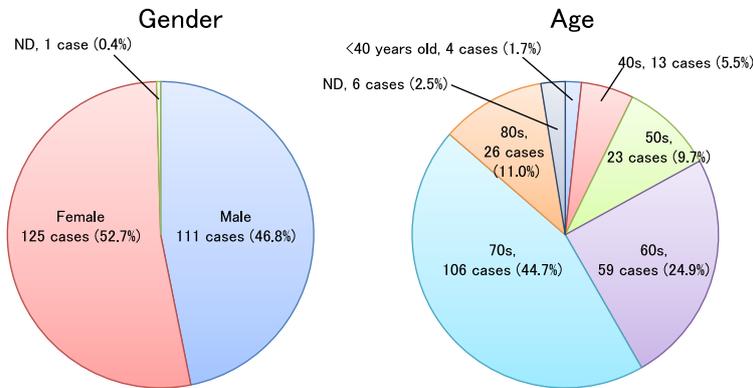


Fig. 1 Gender and age of patients with SWEDD (n = 237).

There were 32,496 patients with Parkinson's disease reported in response to our questionnaire; including 237 patients with SWEDD. ND, Not described; SWEDD, Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit.

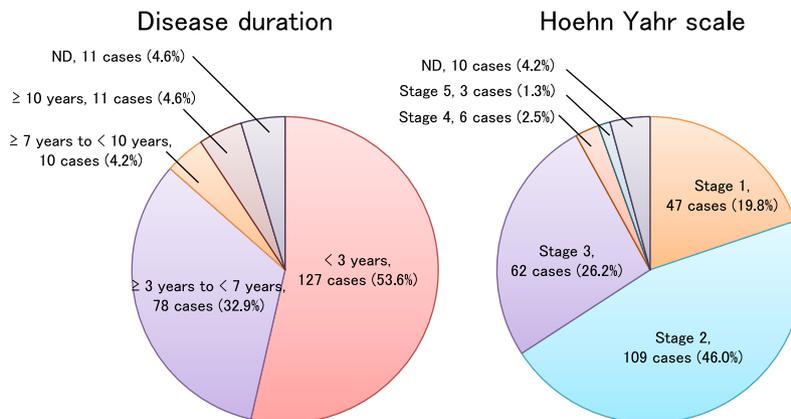


Fig. 2 Disease duration and Hoehn Yahr scale of patients with SWEDD (n = 237).

ND, Not described; SWEDD, Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit.

本アンケートで報告された全 SWEDD 患者 237 例の性別、年齢、罹病期間、重症度を Fig. 1, 2 に示す。女性が男性より若干多く、年齢は 60~80 代を合わせると 80% を占めた。罹病期間は 3 年未満が過半数であった。Hoehn Yahr 重症度分類は Stage 1~3 が 90% 以上を占めた。

本アンケートの SWEDD 患者 237 例中、初発症状に関する有効回答は 175 例であった (Table 2)。Table 2 には参考として Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) におけるパーキンソン病や SWEDD 患者の初発症状<sup>13)</sup>、さらに、やや古い本邦のパーキンソン病の初発症状の内訳<sup>14)</sup>についても併記した。振戦が最多で運動緩慢が次いで多く、筋強剛、姿勢反射障害と続く傾向は PPMI の SWEDD 群と同じであった。

DaT SPECT を実施して SWEDD と明らかになる前に、主治

医がパーキンソン病の診断に確信をもっていたのは 237 例中 100 例 (42.2%) であった (Fig. 3)。診断に疑問をもった理由を Table 3 に示す。

SWEDD と診断した後の治療方針は、「変更なし」が 159 例 (72.6%)、「パーキンソン病治療薬を減量もしくは中止した」が 34 例 (15.5%)、「パーキンソン病治療薬を増量した」が 13 例 (5.9%)、「パーキンソン病治療薬以外の薬を開始した」が 13 例 (5.9%) であった (有効回答は SWEDD 患者 237 例中 219 例)。

本アンケートで報告された SWEDD の原疾患として、主治医が下した診断を Table 4 に示す。参考に PRECEPT 試験のデータを参考に併記した<sup>15)</sup>。本アンケートでの最多の回答は原因不明の 101 例であり、過半数が原疾患を特定できていな

Table 2 Initial symptoms.

	SWEDD		Parkinson's disease	
	Our study (n = 175)	PPMI <sup>13)</sup> (n = 64)	PPMI <sup>13)</sup> (n = 388)	Yanagisawa <sup>14)</sup> (n = 287)
Tremor (including resting tremor)	94 (53.7%)	53 (82.8%)	301 (77.6%)	167 (58.2%)
Resting tremor	70 (40.0%)			
Bradykinesia	66 (37.7%)	51 (79.7%)	321 (82.7%)	60 (20.9%)
Rigidity*	31 (17.7%)	37 (57.8%)	298 (76.8%)	29 (10.1%)
Postural Instability	2 (1.2%)	8 (12.5%)	26 (6.7%)	
Gait Disturbance	7 (4.0%)			69 (24.0%)
Other	7 (4.0%)	not described	not described	18 (6.3%)

Multiple answers were allowed. \*Rigidity is one of the "medical examination findings" that become obvious only upon initial consultation; therefore, we deemed it inappropriate to define this as an initial symptom. However, we adopted it in this questionnaire with reference to PPMI. The item, "hardness of the body" from Yanagisawa's report<sup>14)</sup> was defined as rigidity. SWEDD, Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit; PPMI, Parkinson's Progression Markers Initiative

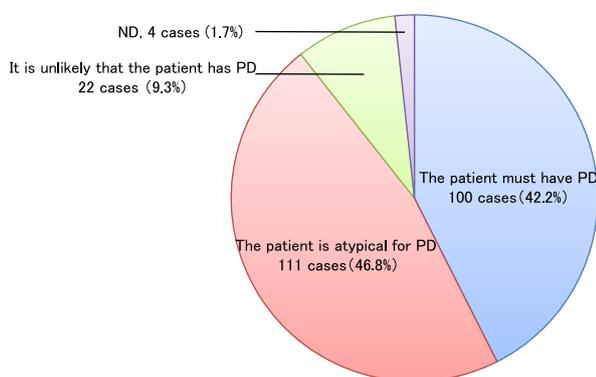


Fig. 3 The degree of confidence in the diagnosis of PD prior to performing DaT SPECT (n = 237).

We asked "were you convinced of the diagnosis of PD before DaT imaging examination revealed SWEDD?" in the questionnaire. Three options were presented as answers. ND, Not described; PD, Parkinson's disease; DaT SPECT, dopamine transporter single photon emission computed tomography; SWEDD, Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit.

Table 3 Reasons why the neurologists questioned the diagnosis of PD (n = 133).

Normal findings of MIBG myocardial scintigraphy: 57 cases (42.9%)
Poor responses to anti-Parkinson drugs: 50 cases (37.6%)
Lack of true akinesia: 28 cases (21.1%)
No progression of symptoms: 24 cases (18.0%)
The presence of atypical symptoms as PD: cases (18.0%)
• Severe depression, dyskinesia, or abnormal posture in the early stage of their disease
• Prominent postural instability compared to other symptoms
• Wide-based gait, etc.
Lack of non-motor symptoms: 7 cases (5.3%)
Others
• Lack of left/right difference in motor symptoms
• Dementia
• Medication history of antipsychotics or antidepressants, etc.

Multiple answers were allowed. MIBG, meta-iodobenzylguanidine; PD, Parkinson's disease.

Table 4 Causes of SWEDD.

	Our study (n = 175)	PRECEPT study* (n = 90)
Unknown	101 (58%)	—
Essential tremor	22 (13%)	15 (17%)
Drug induced parkinsonism	14 (8%)	0
Psychogenic parkinsonism	5 (3%)	3 (3%)
Vascular parkinsonism	16 (9%)	5 (6%)
Dopa-responsive dystonia	2 (1%)	1 (1%)
Dystonic tremor	3 (2%)	0
MSA, PSP	7 (4%)	4 (4%)
PD	4 (2%)	42 (47%)
Normal pressure hydrocephalus	1 (1%)	2 (2%)
Others	0	18 (20%)

\*The PRECEPT Study investigators' diagnoses were performed at a 22-month follow-up<sup>8)</sup>. The investigators and the subjects were unaware of the results of the baseline imaging study. SWEDD, Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit; MSA, Multiple system atrophy; PSP, Progressive supranuclear palsy; PD, Parkinson's disease.

かった。本態性振戦、薬剤性パーキンソン症候群、心因性パーキンソン症候群、血管性パーキンソン症候群、パーキンソン病関連疾患（多系統萎縮症、進行性核上性麻痺）などが報告された。

なお Table 3 で MIBG (meta-iodobenzylguanidine) 心筋シンチが正常であったと報告された 57 例のうち、31 例は解析時にその他の情報と関連付けることができた。男性 14 例と女性 17 例が含まれ、発症後経過年数は 3 年未満 14 例、3 年以上 7 年未満が 13 例であった。年齢は 31 例中 28 例で記載があり 40 代 4 例、50 代 6 例、60 代 9 例、70 代 7 例、80 代 2 例であった。Hoehn Yahr 重症度分類は Stage 1 が 4 例、stage 2 が 13 例、stage 3 が 12 例、記載なし 3 例であった。初発症状は運動緩慢 14 例、静止時振戦 12 例、筋強剛 7 例の順に多かった。DaT SPECT 実施前にパーキンソン病との診断に確信を持っていたのは報告された 29 例中 8 例であり、パーキンソン病として非典型的な点として、パーキンソン病治療薬が効かない 9 例、真の運動緩慢がない 4 例、症状が進行しない 2 例が報告された。原因疾患の内訳は原因不明 18 例、薬剤性 5 例、血管性 5 例、本態性振戦 3 例、家族性パーキンソン病 1 例、DRD 1 例で、重複回答 2 例が含まれていた。

## 考 察

本邦で初めての SWEDD 全国調査結果について報告した。

2015 年後半の時点で、神経内科専門医 938 名中 682 名が DaT SPECT をほとんど実施していないと回答しており、本アンケートで報告されたパーキンソン病患者 32,496 例に DaT SPECT を実施されていない患者が多く含まれていることは疑いようがない。DaT SPECT を実施しなければ SWEDD とは診断できないため、この 32,496 例とそこに含まれる SWEDD

患者 237 例からはパーキンソン病に占める SWEDD の正確な比率を算出することはできない。そこで対象を「ほとんど全例に実施している」と回答した神経内科専門医 63 名が診療している患者に限定して、その比率を算出した。この 63 名が担当しているパーキンソン病患者は合計 3,600 例であり、その中に 107 例の SWEDD 患者が含まれていたことから、我々は臨床現場において SWEDD はパーキンソン病と診断されている患者の約 3% を占めていると推定した。これは海外の報告の 4~15% と比較すると低い値であった。この理由として、母集団の違いが関与している可能性がある。海外の大規模臨床試験<sup>5)~12)</sup>は、発症早期のパーキンソン病患者を組み入れる必要性から、研究の被験者には年齢、発症や診断からの年数、運動症状の重症度などに制限が定められていた。一方、本研究のアンケートは一般臨床医が対象であり、年齢・罹病期間・重症度の制限は設けられなかった (real world data)。発症早期の患者と、臨床医が長く経過をみてきた患者では、診断の精度が異なる可能性は否定できない。例えば前述の PRECEPT 試験<sup>15)</sup>では、22 か月後に画像を参照せず臨床症状のみで診断を見直しているが、実に全被験者 797 例中 135 例 (16.9%) がパーキンソン病以外と診断されている。パーキンソン病患者はほぼ全例に DaT SPECT を実施していると回答した医師は、核医学検査を依頼しやすい施設に所属している可能性がある。またパーキンソン病に興味がある、すなわちパーキンソン病専門の医師・医療機関が多く含まれている可能性も否定できず、選択バイアスを考慮する必要がある。なお一部のパーキンソン病患者に DaT SPECT する場合も、臨床診断に疑問に対する補助的検査として実施されている事例が多いと考えられ、やはりバイアスは避けられない。

本アンケートの報告では、SWEDD 患者の男女比に大きな偏りはなく、年齢も 60~80 歳代が多かった。初発症状も振

戦・運動緩慢・筋強剛が多かった。発症から3年未満が過半数を占め、ヤール重症度が2以下の軽症者が2/3であるものの、これらの特徴からパーキンソン病とSWEDDを区別することは困難であると言えよう。にもかかわらず、SWEDD患者の半数以上において、DaT SPECT実施前に主治医は既にパーキンソン病の診断に疑問を持っていたことは特筆すべきことであろう (Fig. 3)。なおその理由を Table 3 に列挙しているが、家族性パーキンソン病患者においてMIBG心筋シンチで集積低下がみられない症例が存在することはよく知られており<sup>16)17)</sup>、また後述のようにL-dopaが奏効するSWEDDも存在しうるなど、例外が存在するためDaT SPECTを実施するまでは診断が難しい症例は存在すると考える。

SWEDDに関する臨床研究でMIBG心筋シンチのデータを扱った研究は、確認した限り世界的に例がない。本研究は患者ごとの情報を収集していないため、Table 3のMIBG心筋シンチが正常所見であった57例全てについての検証は困難であったが少数例が記載されたアンケート回答用紙からは、MIBG心筋シンチ正常例とその他の情報を結びつけることができた。該当例は31例のみで、やや偏った集団であることを念頭に置く必要があるが、性差、年齢、罹病期間、Hoehn Yahr重症度分類、DaT SPECT実施前の主治医の診断確信の程度、パーキンソン病との診断に対する疑問点などは本アンケートで報告されたSWEDD患者全体と比較して同様の傾向であった。一方、初発症状は振戦より運動緩慢が多い、原因疾患は本態性振戦より薬剤性や血管性パーキンソン症候群が多いといった違いがみられた。

L-dopaが奏効するSWEDDとして、Wileらの報告がある。18F-dopa PETでSWEDDと診断された後に、14年の経過で運動症状が緩徐に進行した61歳女性例で、L-dopaによく反応し、peak dose dyskinesiaがみられ、遺伝子検査でleucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)変異を指摘されている。Wileらは病初期の遺伝性パーキンソン病では非ドパミン系の代償機構が働いて、SWEDDと判断される可能性を指摘している<sup>18)</sup>。またLingらの報告では、剖検症例において、生前の臨床診断がパーキンソン病であったパーキンソン病患者773例のうち、5例の患者においてはパーキンソン病の病理学的所見を認めず、一方で線条体のチロシン水酸化酵素の密度が低下していた<sup>19)</sup>。これらの患者が生前にDaT imaging検査を受けていたならば正常所見が得られていた可能性があり、L-dopaが奏効するSWEDDと言えよう。なおチロシン水酸化酵素の活性低下は瀬川病でみられる病理所見のひとつであり、また成人発症の瀬川病 (DYT5)の一部はパーキンソニズムを呈することから瀬川病であった可能性はあるかもしれない。

真の運動緩慢 (true akinesia, true bradykinesia) とは、指タップ、回内回外運動、足タップなどの評価の際、最初から動きが小さい・遅いのではなく、振幅や速度が途中から徐々に減衰することであり、Schneider<sup>20)</sup>やSchwingenschuh<sup>21)</sup>がパーキンソン病とSWEDDを区別する上で有用であると報告している。なお反復動作の減衰は必ずしもパーキンソン病に特異的なものではない。

SWEDDの原疾患となりうる疾患は前述の疾患以外にも多数存在する。振戦優位のSWEDDの原疾患としてジストニア振戦、本態性振戦、心因性振戦、脆弱X症候群、遺伝性ジストニア (DYT11)、良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (benign adult familial myoclonus epilepsy; BAFME)、薬剤性振戦 (バルプロ酸) など、振戦がめだたないSWEDDの原疾患として薬剤性パーキンソニズム、心因性パーキンソニズム (うつ病を含む)、遺伝性ジストニア (Dopa反応性ジストニア)、血管性パーキンソニズム、脳腫瘍、二硫化炭素中毒、マンガン中毒、ハンチントン病などが挙げられる<sup>22)~24)</sup>。SWEDDの原疾患の比率に関する大規模な研究はほとんどない。Table 4では海外のPRECEPT試験のデータ<sup>15)</sup>を参考に併記したが、診断の見直し手順の違いについて注意が必要である。PRECEPT試験では、ベースラインから22か月後に被験者の画像を参照せず臨床症状のみで専門家が再度診断している。すなわち診断の見直しを担当した専門家はSWEDDと知らずに臨床診断を下している。DaT SPECTの結果を確認しSWEDDと認識したうえで原疾患を診断している本邦のアンケート調査とは、母集団も診断の条件も異なることは念頭に置く必要がある。本アンケートでは原因不明を除けば、本態性振戦、薬剤性/血管性/心因性パーキンソン症候群、MSAやPSPなど臨床現場でもよくみかけるパーキンソン症候群が報告された。一方で脆弱X症候群やDYT11など希少と思われる疾患の報告はなかった。PRECEPT試験ではSWEDD患者90例中42例 (47%) がパーキンソン病と診断されており、うち40例は専門家が確実にパーキンソン病であると診断している。パーキンソン病以外に診断をつけようがないという点で本邦のアンケートの「原因不明」と同質のものと考えられ、おそらくは多彩な疾患を含んでいるであろうことは想像に難くない。ここに稀な疾患が含まれている可能性はあるが、詳細な化学物質/薬品暴露歴の確認や、遺伝子検査をはじめとする特殊な検査が必要となるため、一般臨床現場での原因の特定は困難と考えられる。一部の例外を除けばSWEDDにはパーキンソン病治療薬の効果は乏しいはずではあるが、診断後に治療方針が変わらなかった患者が72.6%と多くを占めたことも、原疾患の診断が困難でパーキンソン病としての治療を継続している患者が多いことを示しているのかもしれない。

DaT SPECTは高価な検査であり、医療経済の観点からも乱用は避けるべきである。一方で、非典型例と考えられる場合には詳細な問診、診察等をしたうえでドパミン神経障害の有無を見る検査として重要であり、SWEDDの原因疾患を明らかにしていくことが、パーキンソン病をはじめとする錐体外路性疾患の病態解明につながると思われる。また、SWEDDではあるが、パーキンソン病以外の疾患が考えられない症例のその後の経過を明らかにすることも重要であろう。

本研究の問題点としてSWEDDの診断の正確さがある。本研究に限らず、何をもちてDaT imagingの所見を異常と判断するのか、コンセンサスの得られた基準がない。また、本邦で保険適応となっているダツスキャン静注<sup>®</sup>を用いたDaT SPECTは、測定機器や補正プログラムなどにより結果が異なる

ることが知られている。ごく最近わが国で機種及び年齢を加味した DaT SPECT の標準化が報告された<sup>25)</sup>が、機種、年齢の影響は大きく本アンケート実施時点では施設間の差が存在していたことは間違いない。SWEDD の概念を説明したうえでアンケート調査とはいえ、SWEDD か否かの判断は医師間・施設間でばらつきが生じていた可能性は否定できない。また、本アンケートは DaT SPECT が国内で保険適応となつて1年あまりで実施しており、国内に DaT SPECT が実施できない医療施設は2017年時点よりも多かったと思われ、施設間のバイアスも無視できないと考える。

## 結 語

高額な検査である DaT SPECT は、国民皆保険/難病制度が整った日本では海外に比べて一般の臨床現場で実施しやすい環境にあると言える。事実、一国の専門医全体を対象とした SWEDD の疫学調査は他に類がない。

今回の調査によって、初発症状、年齢、性別などからはパーキンソン病と SWEDD の鑑別は難しいものの、検査や随伴症状などから DaT SPECT で SWEDD と診断がつく前から日本の神経内科専門医はパーキンソン病としては非典型的であると判断している事実が明らかになった。一方で SWEDD の原疾患特定は一般の臨床現場では困難である事例が多く、今後の課題と言える。

本報告の要旨は、第57回日本神経学会学術大会(兵庫)で発表した。

謝辞：本アンケートに協力していただいた日本全国の神経内科専門医の先生方に深謝する。

本研究は厚生労働省科学研究費補助金「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」(班長 鳥取大学中島健二教授)の助成を受けた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- Carroll FI, Gao YG, Rahman MA, et al. Synthesis, ligand binding, QSAR, and CoMFA study of 3 beta-(p-substituted phenyl)tropane-2 beta-carboxylic acid methyl esters. *J Med Chem* 1991;34:2719-2725.
- Neumeyer JL, Wang SY, Milius RA, et al. [123I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane: high-affinity SPECT radiotracer of monoamine reuptake sites in brain. *J Med Chem* 1991;34:3144-3146.
- Innis RB, Seibyl JP, Scanley BE, et al. Single photon emission computed tomographic imaging demonstrates loss of striatal dopamine transporters in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:11965-11969.
- Kung HF, Kim HJ, Kung MP, et al. Imaging of dopamine transporters in humans with technetium-99m TRODAT-1. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1527-1530.
- Marek K, Seibyl J, Parkinson Study Group.  $\beta$ CIT scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) in the ELLDOPA-CIT and CALM-CIT study: longterm imaging assessment (abstr). *Neurology* 2003;60(Suppl 1):A293.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-2508.
- Parkinson Study Group PRECEPT Investigators. Mixed lineage kinase inhibitor CEP-1347 fails to delay disability in early Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:1480-1490.
- Marek K, Seibyl J, Eberly S, et al. Parkinson Study Group PRECEPT Investigators. Longitudinal follow-up of SWEDD subjects in the PRECEPT Study. *Neurology* 2014;82:1791-1797.
- Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003;54:93-101.
- Schapira AH, McDermott MP, Barone P, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol* 2013;12:747-755.
- Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009;66:563-570.
- Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002;287:1653-1661.
- Jain S, Park SY, Comer D. Patterns of Motor and Non-Motor Features in Medication-Naïve Parkinsonism. *Neuroepidemiology* 2015;45:59-69.
- 柳沢信夫. 内科診療の進歩 パーキンソン病の長期治療. *日内会誌* 1988;77:1378-1382.
- Marek K, Seibyl J, Eberly S, et al. Parkinson Study Group PRECEPT Investigators. Longitudinal follow-up of SWEDD subjects in the PRECEPT Study. *Neurology* 2014;82:1791-1797.
- Suzuki M, Hattori N, Orimo S, et al. Preserved 123 Imetaiodobenzyl-guanidine uptake in autosomal recessive juvenile parkinsonism: first case report. *Mov Disord* 2005;20:634-636.
- Orimo S, Amino T, Yokochi M, et al. Preserved cardiac-sympathetic nerve accounts for normal cardiac uptake of MIBG in PARK2. *Mov Disord* 2005;20:1350-1353.
- Wile DJ, Dinelle K, Vafai N, et al. A scan without evidence is not evidence of absence: Scans without evidence of dopaminergic deficit in a symptomatic leucine-rich repeat kinase 2 mutation carrier. *Mov Disord* 2016;31:405-409.
- Ling H, Kearney S, Yip HL, et al. Parkinson's disease without nigral degeneration: a pathological correlate of scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD)? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:633-641.
- Schneider SA, Edwards MJ, Mir P, et al. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *Mov Disord* 2007;22:2210-2015.
- Schwingschuh P, Ruge D, Edwards MJ, et al. Distinguishing SWEDDs patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study. *Mov Disord* 2010;25:560-569.
- Fahn S; Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J Neurol* 2005;252(Suppl 4):IV37-IV42.
- Bajaj N. SWEDD for the General Neurologist. *ACNR* 2010;4:

- 30-31. database of healthy controls for [123I]FP-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018, doi: 10.1007/s00259-018-3976-5. [Epub ahead of print]
- 24) 向井洋平, 村田美穂. SWEDDs—Scans without Evidence of Dopamine Deficit. *Brain Nerve* 2016;68:73-81.
- 25) Matsuda H, Murata M, Mukai Y, et al. Japanese multicenter

### Abstract

## Questionnaire survey of Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit (SWEDD) in Japan

Yohei Mukai, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Yuji Takahashi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Miho Murata, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, National Center Hospital, Parkinson's Disease & Movement Disorders Center, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

We conducted a questionnaire survey to collect epidemiological information on patients with Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit (SWEDD). We sent questionnaires to 4,970 neurology specialists in Japan in July 2015 and received responses from 933 of them. The total number of patients reported to have Parkinson's disease was 39,532, which included 237 cases of SWEDD in patients (111 males, 125 females, and 1 case without a gender description). The disease duration in patients with SWEDD was short; 127 cases (53.6%) had a duration less than 3 years, and 78 cases (32.9%) had a duration of 3 years or more but less than 7 years. By age, 59 cases (24.9%) occurred in individuals in their 60s, and 106 cases (44.7%) occurred in individuals in their 70s. Sixty-three neurologists stated that they performed dopamine transporter single photon emission computed tomography (DaT SPECT) on almost all patients with Parkinson's disease. They treated a total of 3,600 patients with Parkinson's disease which included 107 cases of SWEDD; therefore, approximately 3.0% of Parkinson's patients were estimated have SWEDD. The causes of SWEDD were unknown (101 cases), essential tremor (22 cases), vascular Parkinsonism (14 cases), and drug-induced Parkinsonism (14 cases). The majority of neurologists had doubts about the diagnosis of Parkinson's disease prior to confirming the diagnosis using DaT SPECT for reasons such as: normal findings on meta-iodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy, poor responses to anti-Parkinson drugs, lack of true akinesia, unchanged symptoms, and atypical symptoms. Two hundred and nineteen cases included reports on treatment paradigms following the SWEDD diagnosis. Of those cases, patients in 159 cases were maintained on the same treatment following diagnosis.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:549-555)

**Key words:** SWEDD, Parkinson's disease, questionnaire survey, neurology specialist

---