



Movement Disorders

日本語版 Vol.8 No.2 May 2020

監 修

水野 美邦

順天堂大学 名誉教授

宇川 義一

福島県立医科大学 医学部 ヒト神経生理学講座 教授

梶 龍兒

独立行政法人国立病院機構 宇多野病院 院長

近藤 智善

医療法人社団友志会 リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔

京都大学医学研究科 臨床神経学 教授

坪井 義夫

福岡大学医学部 脳神経内科 教授

野元 正弘

済生会今治医療・福祉センター/今治病院 脳神経内科 センター長

服部 信孝

順天堂大学医学部 神経学講座 教授

望月 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 教授

山本 光利

医療法人 高松神経内科クリニック 院長

編集委員
(五十音順)

協和キリン株式会社は費用面での援助を行っておりますが、本企画は特定の薬剤の処方誘引あるいは企業の営利を企図するものではありません。一部 国内での承認外の情報が含まれる場合がございますが、本企画はこれを推奨するものではありません。
薬剤の使用については製品添付文書をご参照ください。本資料は医療関係者からの求めに応じて提供するものです。

Movement Disorders

EDITOR-IN-CHIEF

A. Jon Stoessl, CM, MD, FRCPC, FCAHS
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada
E-mail: jon.stoessl@ubc.ca

Deputy Editors

Christine Klein
Luebeck, Germany

David G. Standaert
Birmingham, Alabama, USA

Associate Editors

Angela Cenci
Lund, Sweden

Raymond Y. Lo
Hualien, Taiwan

Maria C. Rodriguez-Oroz
Pamplona, Spain

John Rothwell
London, United Kingdom

Andrew Singleton
Bethesda, Maryland, USA

Mark Stacy
Greenville, North Carolina, USA

Maria Stamelou
Athens, Greece

David Vaillancourt
Gainesville, Florida, USA

Daniel Weintraub
Philadelphia, Pennsylvania, USA

Scientific Perspectives Editor

Dimitri Krainc
Chicago, Illinois, USA

CME & Hot Topics Editor

Vikas Kotagal
Ann Arbor, Michigan, USA

History of Movement Disorders Section Editor

Kalyan Bhattacharyya
Kolkata, India

Gaps & Controversies Editors

Roberto Erro
Salerno, Italy

Alfonso Fasano
Toronto, Ontario, Canada

Francesca Morgante
London, United Kingdom

International Editorial Board

Roger L. Albin
Ann Arbor, Michigan, USA

Nicole Calakos
Durham, North Carolina, USA

Mark Cookson
Bethesda, Maryland, USA

Jean-Christophe Corvol
Paris, France

Guangwei Du
Hershey, Pennsylvania, USA

Susan Fox
Toronto, Ontario, Canada

Victor Fung
Westmead, Australia

Jennifer G. Goldman
Chicago, Illinois, USA

Zvi Israel
Jerusalem, Israel

Kishore R. Kumar
Sydney, Australia

Simon Lewis
Sydney, Australia

Santiago Perez Lloret
Buenos Aires, Argentina

Katja Lohmann
Luebeck, Germany

Mike McDermott
Rochester, New York, USA

Tiago A. Mestre
Ottawa, Ontario, Canada

Hideki Mochizuki
Osaka, Japan

Atsushi Nambu
Okazaki, Japan

Jose-Alberto Palma
New York, New York, USA

Lucilla Parnetti
Perugia, Italy

Ron Postuma
Montreal, Quebec, Canada

Aldo Quattrone
Catanzaro, Italy

Alvaro Sanchez-Ferro
Madrid, Spain

Anette Schrag
London, United Kingdom

Tanya Simuni
Chicago, Illinois, USA

D. James Surmeier
Chicago, Illinois, USA

Ryosuke Takahashi
Kyoto, Japan

Caroline H. Williams-Gray
Cambridge, United Kingdom

WILEY

Published by Wiley Publishing Japan K.K.

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from *Movement Disorders*, published monthly by the Movement Disorder Society, 555 East Wells Street, Suite 1100 Milwaukee, WI 53202-3823, U.S.A. Copyright ©2019 by the Movement Disorder Society. This material is published by Wiley Publishing Japan K.K. with the permission of the Movement Disorder Society. The Movement Disorder Society takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner. This material is supported by an educational grant from Kyowa Kirin Co., Ltd. for the purpose of furthering medical education in Japan.

Japanese edition 2020

ISSN 1881-901X

© 2020 Wiley Publishing Japan K.K.

Tokyo Office: Koishikawa Sakura Building 4F, 1-28-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan

Telephone: 81-3-3830-1221 Fax: 81-3-5689-7276

Internet site: <http://www.wiley.com/wiley-blackwell>

e-mail: ProductionJapan@wiley.com

Associate Commercial Director: Kimiyoshi Ishibashi

Project Team Manager: Shintaro Ashika

Project Manager: Yukiko Takahashi

Printed and bound in Japan by Souei Co., Ltd.

本誌の内容につきましてお気付きの点、ご意見等ございましたら、上記のメールアドレス (ProductionJapan@wiley.com) へご連絡下さい。

Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of
the Movement Disorder Society

日本語版 Vol.8 No.2 May 2020

監 修

水野 美邦 順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一 福島県立医科大学 医学部
ヒト神経生理学講座 教授

梶 龍児 独立行政法人国立病院機構 宇多野病院 院長

近藤 智善 医療法人社団友志会
リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔 京都大学医学研究科 臨床神経学 教授

坪井 義夫 福岡大学医学部 脳神経内科 教授

野元 正弘 済生会今治医療・福祉センター/
今治病院 脳神経内科 センター長

服部 信孝 順天堂大学医学部 神経学講座 教授

望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 教授

山本 光利 医療法人 高松神経内科クリニック 院長

Contents

■ パーキンソン病の経時的評価：MDS-UPDRS の実臨床における被験者内信頼性	2
■ パーキンソン病患者の治療反応性の遠隔モニタリング：コンピュータ上のタイピング動作	4
■ 早期パーキンソン病の疾患負荷マーカーとしてのホスホジエステラーゼ 10A と ドパミントランスポーターレベルの比較	6
■ パーキンソニズムと痙性対麻痺 7 型：ミトコンドリア異常によるパーキンソニズムのスペクトラムの拡大	8
■ パーキンソン病において線条体ドパミン作動性軸索とドパミントランスポーターイメージングとの間に 関連はない	10
■ 未治療パーキンソン病患者の apathy と抑うつに関連する早期の辺縁系の微細構造変化	12
■ 進行性核上性麻痺における前頭側頭型認知症の神経病理学的基礎	14
■ パーキンソン病における予備力仮説の検討：長期研究	16
■ 大脳基底核の血管周囲腔の MRI 所見によりパーキンソン病における認知機能低下が予測される	18
■ 12 の経時的患者コホートにおけるパーキンソン病の臨床バイオマーカーのゲノムワイド関連研究	20
■ 運動はパーキンソン病における尾状核ドパミン放出および腹側線条体活動を上昇させる	22
■ 特発性 REM 睡眠行動異常症における前駆期マーカーの進行：臨床試験のためのサンプルサイズ	24
■ Movement Disorders Table of Contents	26

Movement Disorders 日本語版について

Movement Disorders 日本語版は、International Parkinson and Movement Disorder Society の公式英文誌 Movement Disorders 掲載論文より、日本語版編集委員が特に興味深い論文を選定し、日本語翻訳版としてご紹介する刊行物です。

本誌巻末には、Movement Disorders 英文誌対象号に掲載された全論文の目次も掲載しておりますので、本誌未掲載の論文タイトルも是非ご覧ください。なお、英語原文のアブストラクトはすべて、Wiley Online Library 上の下記 URL より無料でご覧いただけます（本誌のご購読契約をされている施設・ご購読者様はオンラインにて全文を無料でご覧いただけます）。

【Movement Disorders 英文誌オンライン版 URL : [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1531-8257](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1531-8257)】

パーキンソン病の経時的評価： MDS-UPDRS の実臨床における被験者内信頼性

Measuring Parkinson's Disease Over Time: The Real-World Within-Subject Reliability of the MDS-UPDRS

Luc J.W. Evers, BSc,^{1,2} Jesse H. Krijthe, PhD, Marjan J. Meinders, PhD, Bastiaan R. Bloem, MD, PhD, and Tom M. Heskes, PhD

¹Radboud University Medical Center; Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour; Department of Neurology, Nijmegen, The Netherlands

²Radboud University; Institute for Computing and Information Sciences, Nijmegen, The Netherlands

Movement Disorders, Vol. 34, No. 10, 2019, pp.1480–1487

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 研究における重要課題の1つは、疾患進行の評価方法であり、個々の患者レベルでの評価が理想である。運動障害および非運動障害の臨床評価法の1つである Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) は、経時的研究に広く用いられている。しかし、被験者内変化に関する評価能力は、よくわかっていない。本研究の目的は、実臨床で疾患進行の被験者内変化の評価に使用した場合の MDS-UPDRS の信頼性を推定することである。

方法

データは Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) コホートから入手し、新規発症 PD 患者 423 例で反復評価された MDS-UPDRS スコアを検討した (追跡調査期間の中央値: 54 ヶ月)。MDS-UPDRS Part I (精神機能、行動および気分)、Part II (日常生活動作) および Part III (運動機能) の小計を算出した (オン時およびオフ時)。さらに、各 Part の因子得点を求めた。線形ガウス状態空間

モデルを用い、長期持続変化による変動と、測定誤差および短期的な症状変動による変動を区別した。こうした解析に基づき、1年間変化スコアの被験者内信頼性を評価した。

結果

全体として、被験者内信頼性は 0.13 ~ 0.62 の範囲にあった。サブスケールについては、Part II (日常生活動作) および Part III (運動機能) (オフ時) が最も高い被験者内信頼性 (ともに 0.50) を示した。因子得点では、歩行/姿勢 (0.62)、可動性 (0.45) および安静時振戦 (0.43) に関連するスコアが、最も一貫性の高い挙動を示した。

結論

本研究の結果から、MDS-UPDRS の変化スコアには相当量の誤差分散が含まれ、PD の進行にみられる不均一性の理解を推進するには、さらに信頼性の高い手段が必要であることが明示された。早期 PD 集団では、歩行および安静時振戦への注目が有望なアプローチとなる可能性がある。

(監訳: 宇川 義一)

● KEY WORD ● 疾患進行, MDS-UPDRS, モデリング, パーキンソン病, 信頼性

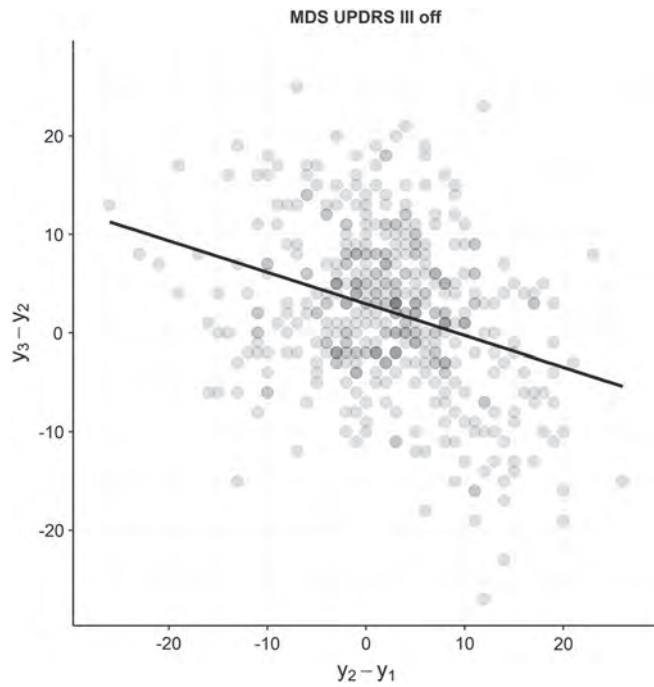


Figure 1 PPMI データセットにおける MDS-UPDRS Part III (運動機能) (オフ時) の 2 期間の 1 年間変化スコアの相関。直線は、応答変数 y_3-y_2 に関する線形回帰でフィットさせた。同様の負の相関が Part I (精神機能, 行動および気分), Part II (日常生活動作) および Part III (運動機能) (オン時) でも認められた。

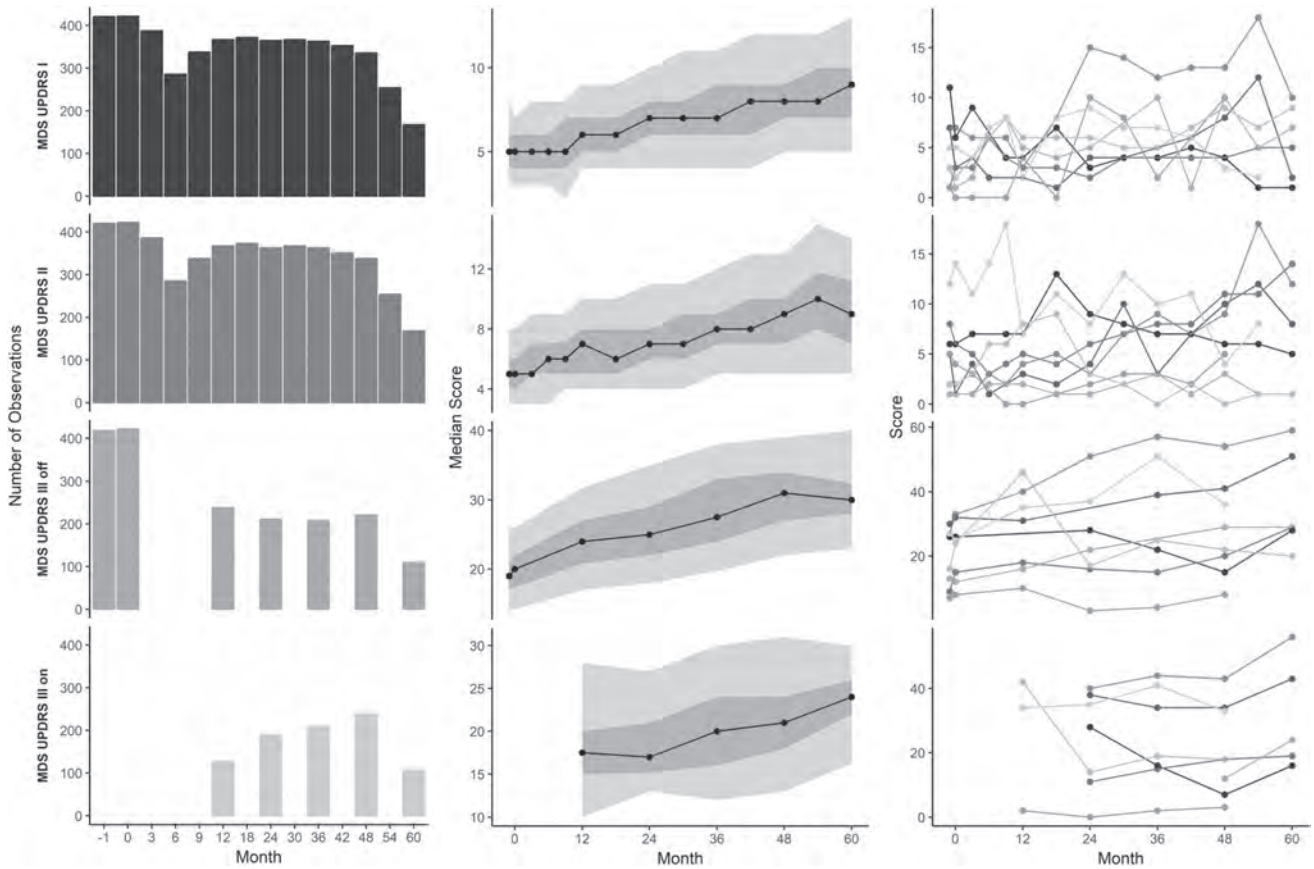


Figure 2 左: 各 Part および各来院時の解析対象の評価件数。中央: 群レベルにおける各サブスケールの推移 (中央値, 中央値の上下 10% および 25% の範囲を示す。欠測値は除外)。右: 各サブスケールスコアの個別の進行を示す図 (欠測値 2 個未満の 8 症例を示す)。

パーキンソン病患者の治療反応性の遠隔モニタリング： コンピュータ上のタイピング動作

Remote Monitoring of Treatment Response in Parkinson's Disease: The Habit of Typing on a Computer

Michele Matarazzo, MD,^{1,2,3,4} Teresa Arroyo-Gallego, MSc, Paloma Montero, MD, Verónica Puertas-Martín, PhD, Ian Butterworth, MSc, Carlos S. Mendoza, PhD, María J. Ledesma-Carbayo, PhD, María José Catalán, MD, José Antonio Molina, MD, Félix Bermejo-Pareja, MD, Juan Carlos Martínez-Castrillo, MD, Lydia López-Manzanares, MD, Araceli Alonso-Cánovas, MD, Jaime Herreros Rodríguez, MD, Ignacio Obeso, PhD, Pablo Martínez-Martín, MD, José Carlos Martínez-Ávila, PhD, Agustín Gómez de la Cámara, MD, Martha Gray, PhD, José A. Obeso, MD, Luca Giancardo, PhD, and Álvaro Sánchez-Ferro, MD

¹HM-CINAC, Hospital Universitario HM Puerta del Sur, Móstoles and Medical School, CEU-San Pablo University, Madrid, Spain

²Neurology Department, Instituto de Investigación del Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

³Centro de Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Neurodegenerativas, Madrid, Spain

⁴Pacific Parkinson's Research Centre, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

Movement Disorders, Vol. 34, No. 10, 2019, pp.1488–1495

目的 -----

近年のテクノロジーの進歩により、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の運動徴候について、新たな手法を通じた遠隔評価が可能になりつつある。本研究では、黒質線条体ドパミン作動性経路が促進的に働く習慣的行動である電子機器上のタイピング動作を通じ、在宅環境でPDの諸症状および薬剤への反応性を客観的かつ患者の負担を伴わずにモニタリングできるとの仮説を立て、検討した。

方法 -----

最近PDと診断され、ドパミン補充療法の開始が予定された被験者31例および年齢をマッチさせた対照被験者30例を登録した。ドパミン作動性薬剤の投与開始前および用量漸増中の6ヵ月間(24週間)の追跡調査期間において、各被験者のタイピングパターンを遠隔モニタリングした。タイピングのデータを用いて再帰型ニューラルネットワークに基づく新規アルゴリズム (novel algorithm based on recursive neural networks; nQRNN) を開発し、被験者の薬剤への反応性を検出した。Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能)

(UPDRS-III) の臨床上の最小重要差 (minimal clinically important difference; MCID) に基づき、薬剤への反応性を定義し、被験者を分類した。また、最終的な臨床転帰評価 (6ヵ月後時点) の21週間前に、被験者の最終的な薬剤への反応性を予測する目的において、本アルゴリズムの精度を検証した。

結果 -----

nQRNNのスコアは、同じ時点で評価したUPDRS-IIIのMCIDに対し、全体で中程度の一致度 (κ 係数) とまずまずの受信者動作特性 (ROC) 曲線下面積を示した。最終来院時にレスポナーに分類された被験者 (UPDRS-IIIのMCIDに基づく) は、UPDRS-IIIが不変であった被験者との比較において、本試験の3週目以降、nQRNNのスコアが高かった。

結論 -----

今回の予備的研究から、遠隔で収集した非監視下のタイピングデータによって、PDにおける薬剤への反応性を正確に検出および予測可能であることが示唆される。

(監訳：高橋 良輔)

● KEY WORD ● 薬剤モニタリング, 機械学習, ニューラルネットワーク, パーキンソン病, テクノロジー

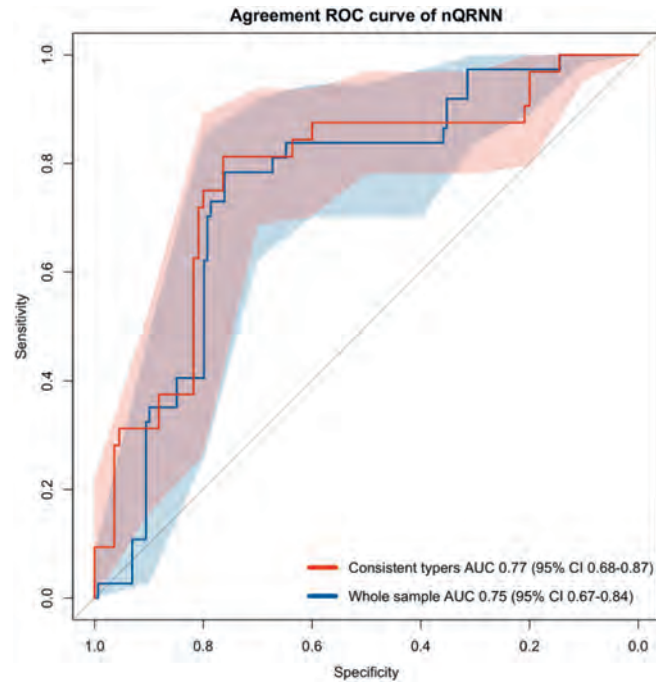


Figure 2 UPDRS-IIIのMCIDに基づくレスポンスの分類に関するnQRNNのROC曲線。プロットは、UPDRS-IIIのMCIDにより、患者を「改善例」（すなわち、レスポンス）および「不変例」の2つに分類した場合のnQRNNのROC曲線を示す。青色の線は、本試験の全サンプルをプロットした場合、赤色の線は「タイピングの頻度が安定していた例（consistent typer）」に分類された被験者のみをプロットした場合である。網掛け部分は95% CIを示す。AUC = ROC曲線下面積、CI = 信頼区間、MCID = 臨床上的の最小重要差、nQRNN = 再帰型ニューラルネットワークに基づく新規アルゴリズム、ROC = 受信者動作特性、UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III（運動機能）。

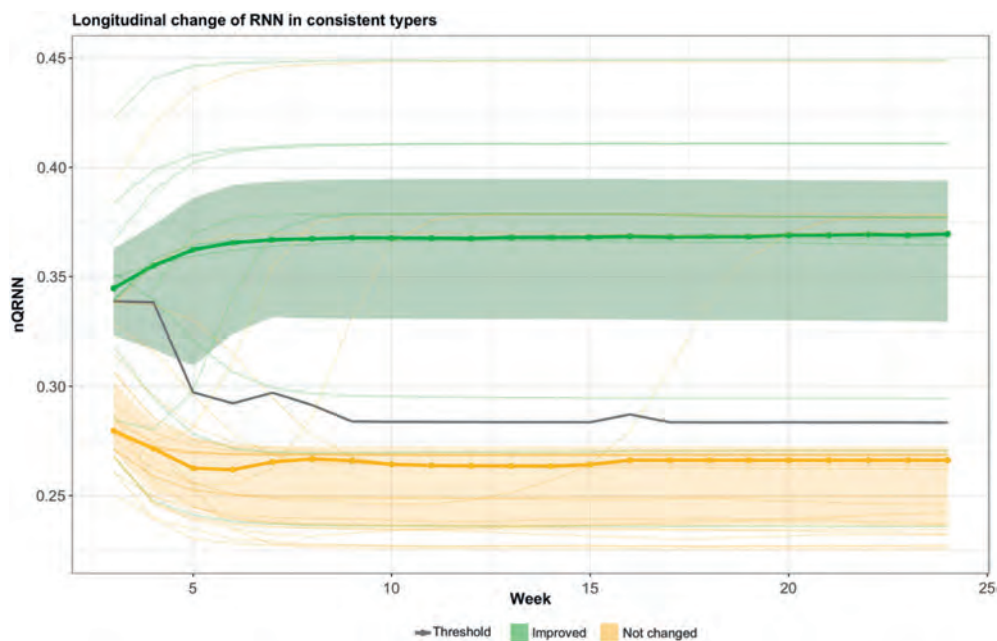


Figure 3 「タイピングの頻度が安定していた例（consistent typer）」におけるnQRNNの経時的変化。太線および網掛け部分は、「改善例」に最終的に分類されたPD患者（緑色の線）、「不変例」に分類されたPD患者および対照被験者（黄色線）における、経時的なnQRNNスコアの中央値と四分位範囲を示す。細線は、個々の被験者とその経時的スコアである。灰色の線は、Youden法で週ごとに算出した最良閾値であり、投薬開始後7週目以降は0.28の安定した値を維持した。nQRNN = 再帰型ニューラルネットワークに基づく新規アルゴリズム。

早期パーキンソン病の疾患負荷マーカーとしてのホスホジエステラーゼ 10A とドパミントランスポーターレベルの比較

Comparison of Phosphodiesterase 10A and Dopamine Transporter Levels as Markers of Disease Burden in Early Parkinson's Disease

Gennaro Pagano, MD, MSc, PhD,¹ Flavia Niccolini, MD, MSc, Heather Wilson, MSc, Tayyabah Yousaf, MSc, Naheed L. Khan, MD, Davide Martino, MD, PhD, Christophe Plisson, PhD, Roger N. Gunn, PhD, Eugenii A. Rabiner, MD, PhD, Paola Piccini, MD, Thomas Foltynie, MD, PhD, and Marios Politis, MD, MSc, PhD

¹Neurodegeneration Imaging Group, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience (IoPPN), King's College London, London, United Kingdom

Movement Disorders, Vol. 34, No. 10, 2019, pp.1505–1515

背景

最近の研究では、中期および進行期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者におけるホスホジエステラーゼ 10A (phosphodiesterase 10A; PDE10A) レベルの低下が示され、運動症状の重症度との関連が認められている。

目的

早期 PD 患者の PDE10A レベルを評価し、疾患負荷マーカーとしてドパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) の低下と比較する。

方法

被験者 78 例を本研究の対象とした (早期の新規発症 PD 患者 17 例, 早期の L-ドパ投与 PD 患者 15 例, 中等度進行期の L-ドパ投与 PD 患者 24 例, 健常対照被験者 22 例)。全被験者に対して ¹¹C-IMA107 PET, ¹¹C-PE2I PET, 3 テスラ MRI を実施した。

結果

早期の新規発症 PD 患者では、尾状核と被殻で ¹¹C-IMA107 および ¹¹C-PE2I 結合の低下が認められた ($p < 0.001$, 多変量分散分析と Bonferroni の多重比較検定)。早期の L-ドパ投与 PD 患者では、尾状核 ($p < 0.001$, 年間低下率 3.6%) と被殻 ($p < 0.001$, 年間低下率 2.8%) で ¹¹C-IMA107 結合がさらに低下していたが、¹¹C-PE2I 結合のさらなる低下がみられたのは被殻のみであった ($p < 0.001$, 年間低下率 6.8%) (多変量分散分析と Bonferroni の多重比較検定)。尾状核 ($\rho = 0.51$, $p < 0.01$) と被殻 ($\rho = 0.53$, $p < 0.01$) において、¹¹C-IMA107 結合の低下は ¹¹C-PE2I 結合の低下と相関を示した (Spearman 相関係数と Benjamini-Hochberg 法による false discovery rate の補正)。罹病期間が長期になるほど、尾状核 ($\rho = -0.72$, $p < 0.001$) および被殻

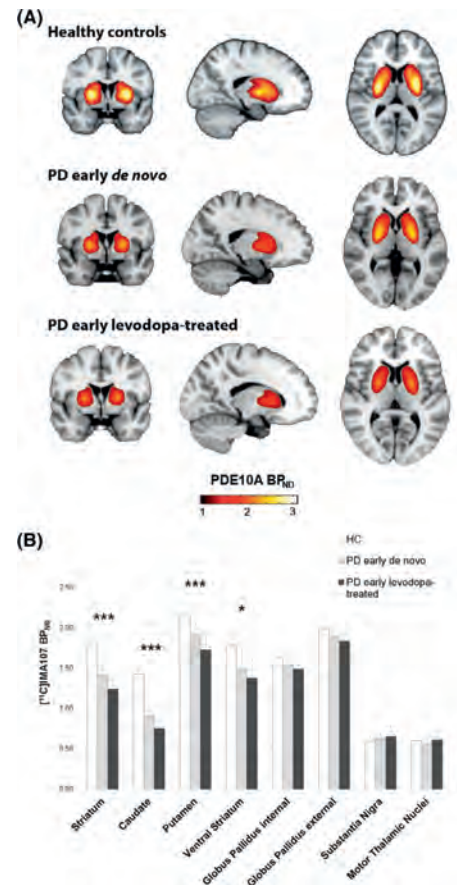


Figure 1 (A) PD 患者の解剖学的に定義された脳領域における PDE10A 発現の変化。(上) 健常対照被験者 22 例, (中) 早期の新規発症 PD 患者 17 例, (下) 早期の L-ドパ投与 PD 患者をそれぞれ合計して平均化した, 定位空間における PET 冠状断像, 矢状断像および軸方向断面像 (Montreal Neurological Institute (MNI) 座標: $x = 19$, $y = -8$, $z = 4$)。PD における ¹¹C-IMA107 結合能 (nondisplaceable binding potential; BP_{ND}) の進行性の低下が認められる。カラーバーは ¹¹C-IMA107 BP_{ND} の強度の範囲を表す。(B) PD 患者各群および健常対照群における PDE10A 発現。棒グラフは、早期の新規発症 PD 患者, 早期の L-ドパ投与 PD 患者および健常対照被験者の皮質下脳領域における平均 ¹¹C-IMA107 BP_{ND} を示す。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (多変量分散分析と Bonferroni の多重比較検定)。

($\rho = -0.48, p < 0.01$) の ^{11}C -IMA107 結合はさらに低下し, ^{11}C -PE2I 結合も被殻のみでさらに低下し ($\rho = -0.65, p < 0.001$), 罹病期間との相関が認められた (Spearman 相関係数と Benjamini-Hochberg 法による false discovery rate の補正)。また, 運動症状が重いほど, 尾状核 ($\rho = -0.42, p < 0.05$) と被殻 ($\rho = -0.41, p < 0.05$) の ^{11}C -IMA107 結合はさらに低下し, ^{11}C -PE2I 結合も被殻のみでさらに低下し ($\rho = -0.69, p < 0.001$), 運動症状との相関が認められた (Spearman 相関係数と Benjamini-Hochberg 法による false discovery rate の補正)。

結論 -----
 本研究の結果から, PDE10A レベルは, PD の経過のごく早期に低下し, 運動症状の緩徐かつ進行性の悪化と関連することが示された。PDE10A イメージングは, DAT イメージングと同様に, 疾患進行の経過観察に役立つ可能性がある。

(監訳: 近藤 智善)

● **KEY WORD** ● PDE10A, DAT, PET, パーキンソン病, バイオマーカー

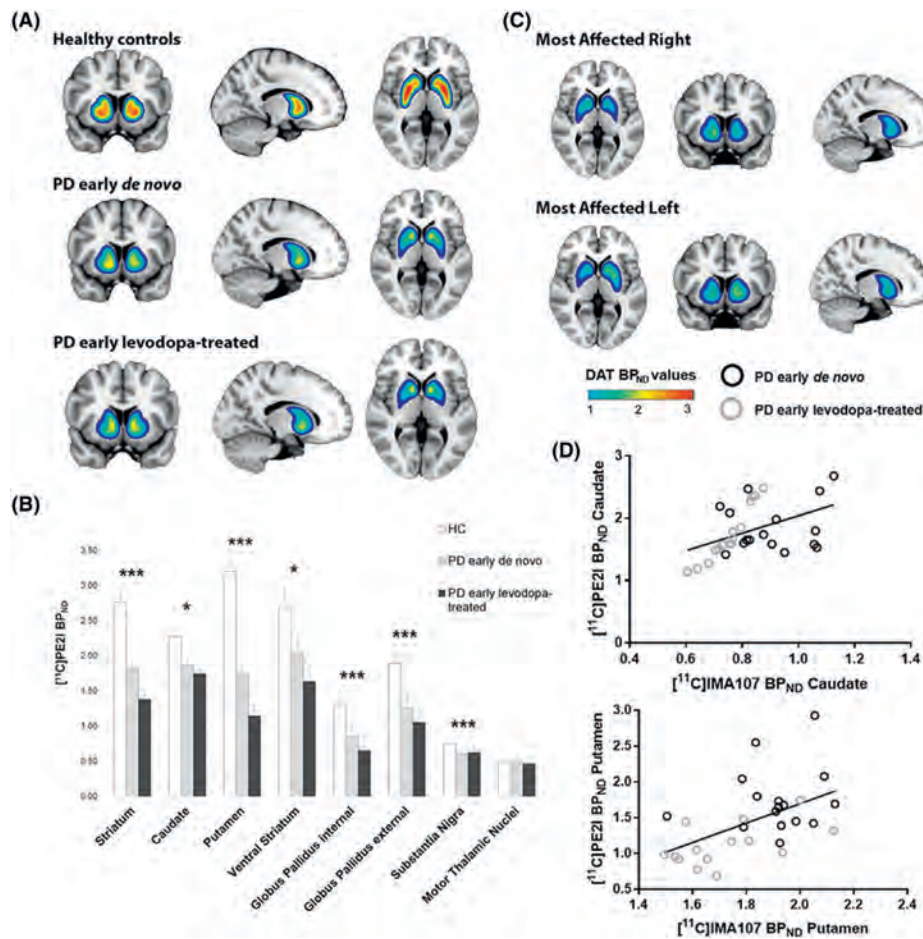


Figure 2 (A) PD 患者の解剖学的に定義された脳領域における DAT 発現の変化。(上) 健常対照被験者 22 例, (中) 早期の新規発症 PD 患者 17 例, (下) 早期の L-DOPA 投与 PD 患者を合計して平均化した, 定位空間における PET 冠状断像, 矢状断像および軸方向断面像 (MNI 座標: $x = 19, y = -8, z = 4$)。PD における ^{11}C -PE2I BP_{ND} の進行性の低下が認められる。カラーバーは PET BP_{ND} の強度の範囲を表す。(B) PD 患者各群および健常対照群における DAT 発現。棒グラフは, 早期の新規発症 PD 患者, 早期の L-DOPA 投与 PD 患者および健常対照被験者の皮質下脳領域における平均 ^{11}C -PE2I BP_{ND} を示す。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (多変量分散分析と Bonferroni の多重比較検定)。(C) PD 患者の DAT 発現の平均低下における左右差。より症状優位側が (上) 右側および (下) 左側の PD 患者をそれぞれ合計して平均化した, 定位空間における PET 軸方向断面像, 冠状断像および矢状断像 (MNI 座標: $x = 19, y = -8, z = 4$)。PD 患者における ^{11}C -PE2I BP_{ND} の有意な低下が認められる (多変量分散分析と Bonferroni の多重比較検定)。カラーバーは ^{11}C -PE2I BP_{ND} の強度の範囲を表す。(D) PD 患者における PDE10A と DAT との相関。(上) 尾状核 ($\rho = 0.514, p = 0.003$) および (下) 被殻 ($\rho = 0.527, p = 0.002$) における ^{11}C -IMA107 BP_{ND} と ^{11}C -PE2I BP_{ND} との相関 (Spearman 相関係数と Benjamini-Hochberg 法による false discovery rate の補正)。黒色丸印は早期の新規発症 PD, 灰色丸印は早期の L-DOPA 投与 PD を示す。

パーキンソニズムと痙性対麻痺 7 型：ミトコンドリア異常によるパーキンソニズムのスペクトラムの拡大

Parkinsonism and Spastic Paraplegia Type 7: Expanding the Spectrum of Mitochondrial Parkinsonism

Beatriz De la Casa-Fages, MD, PhD,^{1,2,3} Gorka Fernández-Eulate, MD, Josep Gamez, MD, PhD, Raúl Barahona-Hernando, MD, Germán Morís, MD, PhD, María García-Barcina, MD, PhD, Jon Infante, MD, PhD, Miren Zulaica, BSc, Uxo Fernández-Pelayo, BSc, Mikel Muñoz-Oreja, BSc, Miguel Urtaşun, MD, PhD, Ander Olaskoaga, MD, Victoria Zelaya, MD, Ivonne Jericó, MD, PhD, Raquel Saez-Villaverde, PhD, Irene Catalina, MD, Emma Sola, MD, Elena Martínez-Sáez, MD, PhD, Aurora Pujol, MD, PhD, Montserrat Ruiz, PhD, Agatha Schlüter, PhD, Antonella Spinazzola, MD, Jose Luis Muñoz-Blanco, MD, Francisco Grandas, MD, PhD, Ian Holt, PhD, Victoria Álvarez, PhD, and Adolfo López de Munáin, MD PhD

¹Department of Neurology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

²Movement Disorders Unit, National Referral Center for rare diseases with Movement Disorders (CSUR), Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

³Neurosciences Area, Instituto Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Movement Disorders, Vol. 34, No. 10, 2019, pp.1546–1560

背景

痙性対麻痺 7 型 (spastic paraplegia type 7; *SPG7*) 遺伝子の病的多様体 (バリエント) は、複雑な臨床症状を示す遺伝性痙性対麻痺の原因となり、運動失調、進行性外眼筋麻痺、ミトコンドリア DNA 欠失など、ミトコンドリア病の古典的所見を伴う。

目的

痙性対麻痺 7 型のスペイン人患者コホートの臨床的、遺伝的および機能的解析を行い、痙性対麻痺 7 型の特徴を詳細に検討する。

方法

遺伝性痙性対麻痺が疑われる患者群と、パーキンソニズムおよびピサ症候群を伴う患者 1 例において、次世代シーケンシング、全エクソームシーケンシング、ターゲットサンガーシーケンシング、multiplex ligation-dependent probe analysis (MLPA 法)、血中ミトコンドリア DNA レベル (定量 PCR で測定) による遺伝的解析を行った。

結果

患者 35 例が *SPG7* 遺伝子にホモ接合または複合ヘテロ接合の病的多様体 (バリエント) を保有していた。平均発症時年齢は 40 歳 (範囲: 12 ~ 63 歳) であった。痙性対麻痺 7 型患者の 63% が男性であり、全患者の 3/4 が c.1529C > T (p.Ala510Val) 変異アリルを少なくとも 1

つ保有した。本患者コホートの 80% は複雑な臨床症状を示し、運動失調と進行性外眼筋麻痺の合併がみられた (それぞれ 65% および 26%)。パーキンソニズムは患者の 21% に認められた。血中ミトコンドリア DNA の解析では、痙性対麻痺 7 型患者と *SPG7* 遺伝子の病的多様体 (バリエント) の無症候性保有者の両者において、対照被験者よりもミトコンドリア DNA レベルが著しく低かった (それぞれ、一倍体核 DNA あたり 228 対 176 対 573, $p < 0.001$, Kruskal-Wallis および中央値検定と ROC 曲線)。

結論

痙性対麻痺 7 型患者ではパーキンソニズムがしばしばみられる。*SPG7* 遺伝子の病的多様体 (バリエント) の保有により、変異アリル数、多様体 (バリエント) のタイプ、患者であるか無症候性保有者であるかにかかわらず、ミトコンドリア DNA のホメオスタシスは障害される。したがって、*SPG7* 遺伝子はミトコンドリア DNA の維持を支える役割を果たし、*SPG7* 遺伝子の多様体 (バリエント) の保有により、ミトコンドリア DNA 異常によるパーキンソニズムが引き起こされる可能性がある。また、血中ミトコンドリア DNA 解析は、有リスク家系を検出するための有用なバイオマーカーとなりうる。

(監訳: 梶 龍児)

● KEY WORD ● 遺伝性痙性対麻痺, ミトコンドリア, パーキンソニズム, 病的遺伝的多様体 (バリエント), *SPG7* 遺伝子

Table 2 SPG7 遺伝子の大規模欠失を保有する患者の臨床的特徴

	Large Deletions (n = 6)	Rest of Variants (n = 29)
Age of onset, years (range)	40.8 (12–60)	40.3 (20–63)
Complicated phenotype (%)		
• PEO	4 (66)	5 (17.2)
• Ptosis	3 (50)	3 (10.3)
• Ataxia	2 (33)	20 (69)
Disability stage (SPATAX), n (range)	4.6 (4–6)	3.2 (1–6)

パーキンソン病において線条体ドパミン作動性軸索と ドパミントランスポーターイメージングとの間に関連はない

No Link Between Striatal Dopaminergic Axons and Dopamine Transporter Imaging in Parkinson's Disease

Emma A. Honkanen, MD,^{1,2} Laura Saari, MD, Katri Orte, MD, PhD, Maria Gardberg, MD, PhD, Tommi Noponen, PhD, Juho Joutsa, MD, PhD, and Valtteri Kaasinen, MD, PhD

¹Department of Neurology, University of Turku, Turku, Finland

²Division of Clinical Neurosciences, Turku University Hospital, Turku, Finland

Movement Disorders, Vol. 34, No. 10, 2019, pp.1562–1566

背景

脳 SPECT におけるドパミントランスポーター結合は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の黒質線条体変性のバイオマーカーになりうると考えられている。

目的

ドパミントランスポーター結合が被殻のドパミン作動性軸索数と関連するかどうかを検討する。

方法

ドパミントランスポーター SPECT を生前に受けたパーキンソニズム患者 14 例の剖検被殻切片において、チロシンヒドロキシラーゼ陽性神経線維数を測定した。チロシンヒドロキシラーゼ陽性神経線維数と被殻ドパミントランスポーター結合および黒質ニューロン数との相関を検討した。

結果

被殻のドパミントランスポーター特異的結合比は、被殻のチロシンヒドロキシラーゼ陽性軸索数との相関を示さなかった ($r = 0.00$, $p = 1.0$, PD 患者: $r = 0.07$, $p = 0.86$, Spearman 順位相関係数または Pearson 部分相関係数)。黒質ニューロン数は、被殻のチロシンヒドロキシラーゼ陽性軸索数と正の相関を示した。

結論

線条体のドパミントランスポーターイメージングは、PD における黒質線条体ニューロンの軸索および細胞体の脱落に関連しない。線条体のドパミントランスポーターイメージングは、生存ニューロンまたはその線条体投射軸索の数ではなく、むしろドパミン作動性活性を反映する可能性がある。

(監訳: 服部 信孝)

● KEY WORD ● ドパミントランスポーター, パーキンソン病, SPECT

Table 1 検討対象の主な背景および臨床的特徴

Case	Code	Sex	Diagnosis	Age at Death (Years)	Motor Symptoms Duration at SPECT (Years)	Interval Between Scan and Death (Years)	Interval Between Death and Autopsy (Days)	Interval Between Death and Neuropathological Examination (Days)	Putamen SBR	No. of Putamen TH ⁺ Fibers	No. of SNc TH ⁺ Neurons
1	N21-15	M	PD	76	3.0	1.2	7	43	0.73	428	426
2	N22-04	M	PD	78	0.5	4.3	4	31	2.25	578	174
3	N49-11	M	PD	74	1.0	9.8	7	50	2.00	133	170
4	N84-15	M	PD	68	0.5	3.8	2	21	2.71	784	735
5	N30-09	F	PD	80	2.8	7.0	8	34	2.23	261	134
6	N41-08	M	PD	58	0.5	7.3	6	29	2.15	604	295
7	N60-11	M	PD	74	5.0	0.8	8	41	1.03	605	412
8	N64-12	M	PD	77	2.0	5.1	1	42	1.10	543	1,099
9	N7-13	M	PD	75	0.5	5.2	3	51	1.83	542	601
10	N87-10	M	PD	81	1.0	12.8	6	39	2.39	190	—
11	N103-08	M	MSA	48	0.5	2.8	4	31	1.27	245	285
12	N114-08	F	CBD	72	1.0	2.2	5	27	2.63	331	631
13	N42-12	M	PSP	63	2.4	7.1	7	36	1.51	295	414
14	N53-05	M	PSP	63	1.0	3.2	4	18	1.63	295	—
Mean (SD)	—	—	—	71 (9.4)	1.5 (1.3)	5.2 (3.4)	5.1 (2.2)	35.2 (9.9)	1.82 (0.62)	417 (193)	448 (281)

CBD = 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration)。

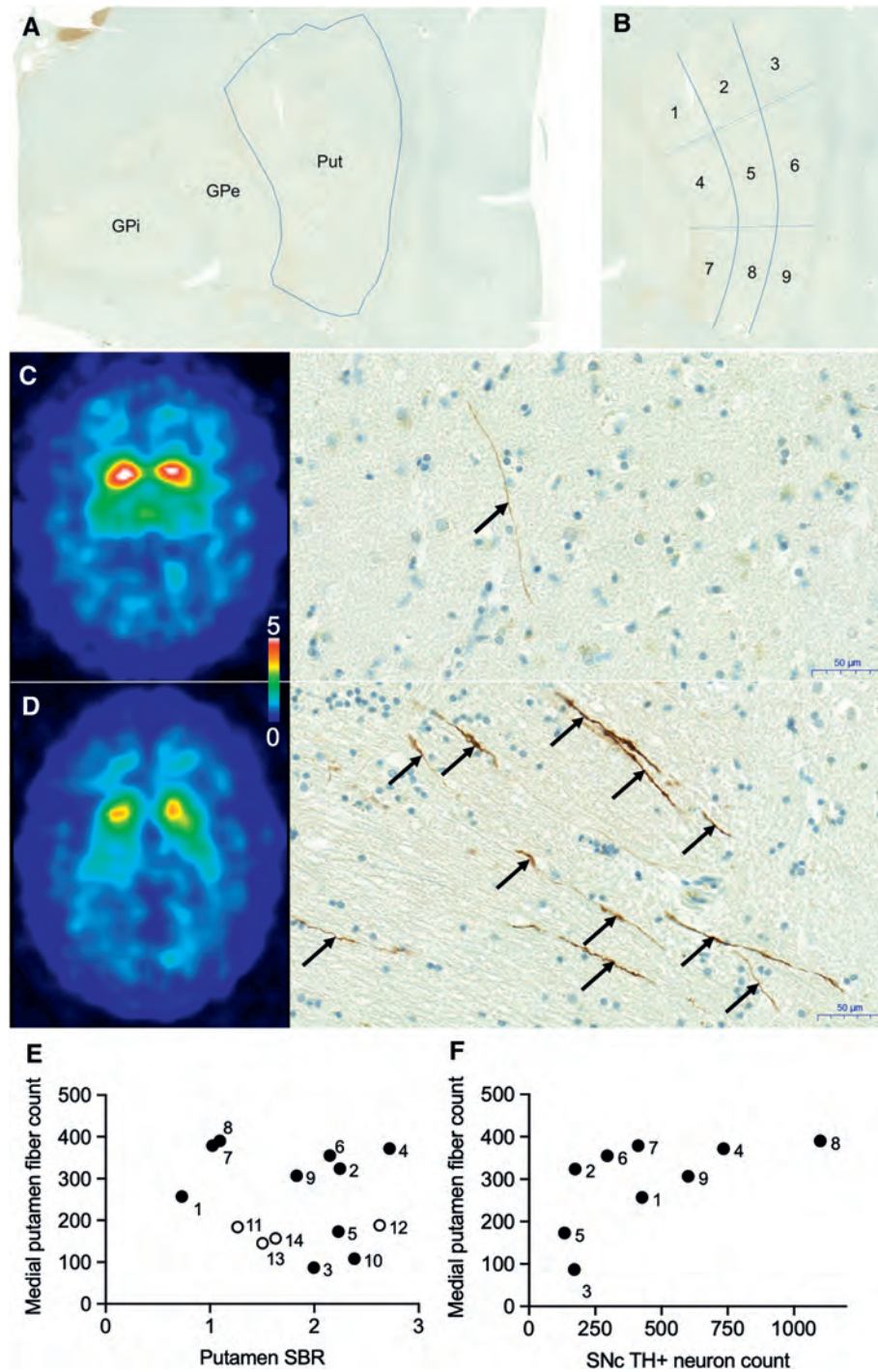


Figure 1 (A) チロシンヒドロキシラーゼ (tyrosine hydroxylase; TH) で免疫組織化学染色し、線維数の測定に使用した交連後線条体の代表的な冠状断面。被殻 (Put) の外縁を示す。被殻での線維数の測定は、淡蒼球内節 (globus pallidus interna; GPi) および淡蒼球外節 (globus pallidus externa; GPe) を含む冠状断面で行った。(B) 被殻は線維数の測定のために次の9領域に分割した: 1. 内側-頭側, 2. 中央-頭側, 3. 外側-頭側, 4. 内側-中央, 5. 中央-中央, 6. 外側-中央, 7. 内側-尾側, 8. 中央-尾側, 9. 外側-尾側。(C) ドパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) 結合高値および線維数低値の被殻試料 (総 TH⁺線維数: 133) が得られた PD 患者 (症例 3) の代表的な SPECT 画像。カラースケールは線条体 / 後頭葉皮質の結合比である。矢印は計数した線維を示す。DAT 結合が高く、線維数が少ないことに注目されたい。臨床的詳細は Table 1 を参照。(D) DAT 結合低値および被殻線維数高値の被殻試料 (総 TH⁺線維数: 543) が得られた PD 患者 (症例 8) の代表的な SPECT 画像。DAT 結合が低く、線維数が多いことに注目されたい。(E) 被殻の特異的結合比 (specific binding ratio; SBR) と内側被殻線維数との間の相関が有意でないことを示す散布図 ($r = -0.05$, $p = 0.88$)。各データに対応する症例番号は Table 1 を参照。黒丸 = PD, 白丸 = 非定型パーキンソン症。 (F) PD 患者における黒質 TH⁺ニューロン数と内側被殻線維数との間の相関 ($r = 0.68$, $p = 0.04$, Spearman 順位相関係数または Pearson 部分相関係数)。

未治療パーキンソン病患者の apathy と抑うつに関連する早期の辺縁系の微細構造変化

Early Limbic Microstructural Alterations in Apathy and Depression in De Novo Parkinson's Disease

Stéphane Prange, MD,^{1,2} Elise Metereau, PhD, Audrey Maillet, PhD, Eugénie Lhommée, MPsych, Héléne Klinger, MPsych, Pierre Pelissier, CRA, Danielle Ibarrola, PhD, Rolf A. Heckemann, MD, PhD, Anna Castrioto, MD, PhD, Léon Tremblay, PhD, Véronique Sgambato, PhD, Emmanuel Broussolle, MD, PhD, Paul Krack, MD, PhD, and Stéphane Thobois, MD, PhD

¹Univ Lyon, Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod, CNRS, UMR 5229, Bron, France

²Hospices Civils de Lyon, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Service de Neurologie C, Centre Expert Parkinson, Bron, France

Movement Disorders, Vol. 34, No. 11, 2019, pp.1644–1654

背景

未治療パーキンソン病 (PD) 患者にみられる apathy と抑うつの背景に脳構造の変化がみられるかどうかは知られていない。本研究は、未治療 PD 患者の apathy と抑うつの背景に脳構造の変化がみられるかどうか、脳構造変化がセロトニン作動系またはドパミン作動系の機能障害とどのように関連するかを検討することを目的とする。

方法

Apathy を伴う未治療 PD 患者 14 例、apathy を伴わない未治療 PD 患者 13 例、年齢をマッチさせた健常対照被験者 15 例を対象に、マルチモーダルイメージングによる症例対照試験を実施した。ボクセル・ベース・モルフォメトリーおよび拡散テンソルイメージング [tract-based spatial statistics (TBSS) 法による白質の解析を併用] を用い、灰白質の形態学的構造および微細構造を比較した。また、これらの構造変化と、シナプス前ドパミン作動系およびセロトニン作動系の PET イメージング所見との関連を検討した。

結果

Apathy を伴う未治療 PD 患者では、内側皮質線条体辺縁系に両側性の微細構造変化がみられ、前部線条体および

前部帯状回皮質膝前部における拡散異方性比率の低下と平均拡散係数の上昇が、セロトニン作動系機能障害とともに認められた。さらに、微細構造変化は、内側前頭葉皮質、前部帯状回皮質膝下部および梁下回、内側視床、尾側中脳にも広がっていた。この所見から、発症早期における脳梁の大脳半球間接続および前頭葉 - 線条体間の連合神経路の微細構造変化に加え、脳幹から生じる長距離の非ドパミン作動性投射の障害が示唆された。また、apathy を伴う伴わないにかかわらず、抑うつ症状も微細構造異常に関連し、apathy に関連した脳構造変化とは異なり、主に右側の辺縁系サブネットワーク (辺縁系および前頭葉連合神経路を含む) の関与が明らかになった。

結論

Apathy および抑うつの特異的な関連が認められる早期の辺縁系の微細構造変化から、上行性非ドパミン作動性投射ならびに関連する皮質 - 皮質および皮質 - 皮質下ネットワークの早期障害が、PD 患者にみられる多彩な非運動症状および精神神経症状の基礎として役割を果たすことが明確に示された。

(監訳：坪井 義夫)

● KEY WORD ● apathy, 抑うつ, マルチモーダルイメージング, 拡散強調 MRI, パーキンソン病

Table 1 PD 患者および健常対照被験者の背景因子、臨床的特徴および神経心理学的特徴

	Patients with Parkinson's disease			Three-group comparison <i>P</i> value	Pairwise group comparison <i>P</i> value (FDR corrected)
	Nonapathetic patients	Apathetic patients	Healthy controls		
Clinical variables					
n	13	14	15		
Male sex (%)	8 (61.5)	11 (78.6)	9 (60)	0.55	
Age (years), median (IQR) [range]	54 (19) [32–69]	62.5 (10.2) [45–69]	55 (14) [43–69]	0.17	
Apathy (LARS score), median (IQR) [range]	−28 (6) [−34 to −24]	−17 (7.8) [−21 to 2]	−30 (5.5) [−34 to −14]	<0.001	A vs NA < 0.001; A vs HC < 0.001
Apathy (Starkstein score), median (IQR) [range]	7 (6) [1–12]	17 (4.2) [13–26]	6 (3.5) [0–20]	<0.001	A vs NA < 0.001; A vs HC < 0.001
Depression (BDI-II score), median (IQR) [range]	5 (2) [2–23]	15 (4.5) [5–21]	4 (8.5) [0–17]	<0.001	A vs NA = 0.002; A vs HC < 0.001
Trait anxiety (STAI-YB score), median (IQR) [range]	37 (12) [29–55]	49.5 (11.2) [33–63]	31 (15) [20–57]	0.0013	A vs NA = 0.015; A vs HC < 0.001
Global cognition (MDRS score), median (IQR) [range]	142 (4) [134–144]	141 (4) [137–144]	139 (5) [131–144]	0.16	
Cognition-frontal (FAR score), median (IQR) [range]	18 (0) [15–18]	17 (2) [15–18]	17 (2.5) [14–18]	0.09	
Global quality of life (PDQ-39 score), median (IQR) [range]	31 (32) [9–73]	46.5 (16.5) [19–70]	-	0.08	
Motor impairment (MDS-UPDRS part III, off), median (IQR) [range]	29 (11) [9–45]	31.5 (5.6) [25–47]	-	0.31	
Global nonmotor impairment (MDS-UPDRS part I), median (IQR) [range]	5 (4) [3–16]	10 (5.5) [5–20]	-	0.005	
Global motor impairment (MDS-UPDRS part II), median (IQR) [range]	5 (7) [2–19]	10.5 (3.1) [4–21]	-	0.2	
Total intracranial volume (cm ³), median (IQR)	1527.8 (66.6)	1482.0 (81.3)	1517.6 (78.2)	0.09	

A = apathy を伴う PD 患者, NA = apathy を伴わない PD 患者, HC = 健常対照被験者, FDR = 偽発見率 (false discovery rate), IQR = 四分位範囲, LARS = Lille Apathy Rating Scale, BDI-II = ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory) II, STAI-YB = State-Trait Anxiety Inventory, MDRS = Mattis Dementia Rating Scale, FAB = Frontal Assessment Battery, PDQ-39 = Parkinson's Disease Quality-39 Questionnaire, MDS-UPDRS = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Table 2 灰白質の微細構造 (拡散異方性比率, 平均拡散係数, mode of anisotropy) および形態 (モルフォメトリー) における PD 患者の apathy の重症度に関連する変化

Outcome; anatomical labels	Side	Cluster size, mm ³	<i>P</i>	MNI coordinates of peak voxel		
				x	y	z
Fractional anisotropy (FA) decrease						
Subcallosal gyrus and inferior frontal gyrus (BA 47) Medial frontal gyrus (BA 25)	L	519	0.011	−15	23	−20
Globus pallidus (internal and external)	L	188	0.016	−14	−2	0
Subcallosal gyrus and medial frontal gyrus (BA 25)	L	168	0.032	−4	16	−21
Caudate nucleus (head and body)	L	133	0.036	−11	8	2
Cingulate gyrus (BA 23)	L + R	97	0.014	0	−16	27
Caudate nucleus (head and body)	R	95	0.031	14	9	6
Caudate nucleus (head and body)	L	65	0.04	−14	23	−1
Mean diffusivity (MD) increase						
Subcallosal gyrus and inferior frontal gyrus (BA 47) Medial frontal gyrus (BA 25)	L	871	0.031	−5	13	−22
Pregenua anterior cingulate cortex (BA 32)	R	226	0.04	6	46	10
Uncus (BA 28)	R	134	0.018	25	−9	−36
Mode of anisotropy (MO) increase						
Midbrain	R	79	0.015	4	−24	−19
Morphometry: grey matter atrophy						
Cerebellum (posterior lobe)	L	661	0.001	−32	−78	−46
Cerebellum (posterior lobe)	R	305	0.011	34	−78	−46
Midbrain	L + R	97	0.004	0	−26	−16

MNI = Montreal Neurological Institute, L = 左, R = 右, BA = Brodmann 野。

すべてのクラスターの *p* 値を, family-wise error (FWE) 率 ($p < 0.05$) で補正した threshold-free cluster enhancement (TFCE) 法を用い, 空間的な多重比較について補正した。この補正は, ボクセル・ベース・モルフォメトリーでは全脳灰白質マスク画像, 拡散指標のボクセル・ベース解析では辺縁系灰白質マスク画像を通じ, 年齢および性別で補正した Lille Apathy Rating Scale (LARS) スコアの回帰分析のために行った。解剖学的ラベリングは Talairach Daemon Label で求め, 必要に応じて精度の観点から編集した。(x, y, z) 座標は Montreal Neurological Institute (MNI) 空間座標系であり, ミリメートル単位で示す。

進行性核上性麻痺における前頭側頭型認知症の神経病理学的基礎

Neuropathologic Basis of Frontotemporal Dementia in Progressive Supranuclear Palsy

Nobutaka Sakae, MD, PhD,¹ Keith A. Josephs, MD, Irene Litvan, MD, Melissa E. Murray, PhD, Ranjan Duara, MD, Ryan J. Uitti, MD, Zbigniew K. Wszolek, MD, Neil R. Graff-Radford, MBBS, and Dennis W. Dickson, MD

¹Department of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

Movement Disorders, Vol. 34, No. 11, 2019, pp.1655–1662

背景

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) は、ニューロンおよびグリアにおけるタウの病的蓄積を伴う錐体外路系のニューロンの脱落を特徴とする神経変性疾患である。PSP の最も一般的な臨床像 (Richardson 症候群と呼ばれる) は、垂直注視麻痺、体幹筋強剛および頻回の転倒を伴う非定型パーキンソニズムである。PSP の認知障害は皮質下の機能障害が原因として指摘されることが多いが、患者の一部では、行動型 (behavioral

variant) 前頭側頭型認知症に類似する行動の特徴を伴う認知症がみられる。本研究は、前頭側頭型認知症を示す PSP (PSP-FTD) の臨床的および病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。

方法

本研究では、Richardson 症候群を伴う PSP (PSP-RS) 患者 31 例と PSP-FTD 患者 15 例の臨床的および病理学的特徴を比較した。病理学的解析では、タウ免疫組織化学によってニューロンおよびグリア病変を半定量的に評価し、デジタル顕微鏡法によるタウ蓄積の画像解析も行った。

Table 1 PSP-FTD と PSP-RS の背景および神経病理学的特徴

	PSP-FTD (n = 15)	PSP-RS (n = 31)
Demographics		
Female	3 (20%)	10 (32%)
Age at death	73 (69, 75)	75 (72, 78)
Disease duration	9 (6, 10)	7 (6, 9)
Genetics		
MAPT (H1H1)	50%	73%
APOE (ε4 carrier)	33%	18%
Pathology		
Brain weight	1140 (1100, 1240)	1140 (1095, 1200)
Braak NFT stage	II (I-II, III)	II-III (I-II, III)
Thal amyloid phase	0 (0, 3)	1 (0, 2)
Neurofibrillary tangle counts (X400), with thioflavin-S fluorescent microscopy		
Middle frontal gyrus	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Superior temporal gyrus	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Inferior parietal lobule	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Hippocampus — CA4	0 (0, 1)	0 (0, 1)
Hippocampus — CA2/3	0 (0, 1)	1 (0, 2)
Hippocampus — CA1	1 (0, 2)	1 (0, 2)
Hippocampus — subiculum	1 (0, 2.5)	1 (0, 2)
Neuronal loss (score with hematoxylin and eosin histochemistry)		
Substantia nigra	3 (2, 3)	2 (2, 3)
Locus coeruleus	3 (2.5, 3)	3 (2, 3)

解析には、順位の Kruskal-Wallis 分散分析を使用した。データは、特に記載しない限り、中央値 (25 パーセントイル, 75 パーセントイル) または特定の特徴を伴う患者の割合 (%) を示す。遺伝的特徴の比較は Fisher の直接確率検定による。いずれの変数にも 2 群間の有意差はなかった。

Table 2 PSP-FTD と PSP-RS の臨床的特徴の比較

	PSP-FTD (n = 15)	PSP-RS (n = 31)	P
Initial presentation			
Motor dysfunction			
Parkinsonism	0 (0%)	4 (13%)	
Gait disorder and falls	1 (6%)	29 (94%)	<0.001
Vertical gaze palsy	0 (0%)	2 (6%)	
Limb dysfunction	0 (0%)	2 (6%)	
Cognitive impairment			
Personality or behavioral changes	10 (67%)	2 (6%)	<0.001
Language disorder	4 (27%)	1 (3%)	0.02
Memory problems	4 (24%)	2 (6%)	
Features during disease course			
Motor dysfunction			
Parkinsonism	2 (12%)	31 (100%)	<0.001
Gait disorder and falls	8 (53%)	31 (100%)	<0.001
Dystonia	0	1 (3%)	
Vertical gaze palsy	5 (33%)	31 (100%)	<0.001
Cognitive impairment			
Disinhibition	10 (67%)	3 (9%)	<0.001
Apathy or abulia	6 (40%)	5 (15%)	
Memory problems	3 (20%)	6 (18%)	
Language disorder	7 (41%)	3 (10%)	0.008
Limb apraxia	1 (7%)	2 (6%)	
Visuospatial disorder	2 (14%)	5 (16%)	

データは、各臨床的特徴の頻度として示す [当該群の総数に対する割合 (%)]。事後の対比較を Mann-Whitney 順位和検定で実施した。統計学的に有意な p 値のみを示す。

結果

PSP-FTD では、PSP-RS との比較において、前頭葉および側頭葉新皮質のニューロンのタウ病変がより高度であった。白質のタウ病変も、PSP-FTD で、PSP-RS よりも高度であった。遺伝的因子および背景因子は、PSP-FTD におけるタウ病変の非定型的分布に関連していなかった。

結論

本研究の結果から、認知症型 PSP の一部は、PSP においても前頭側頭型認知症に類似する病像を示すことが確認された。PSP-FTD は、PSP-RS とは異なる独自の臨床的特徴を示し、タウ病変の分布および密度においても違いが認められる。

(監訳：野元 正弘)

● **KEY WORD** ● 行動型前頭側頭型認知症, 免疫組織化学, 画像解析, 進行性核上性麻痺, タウ

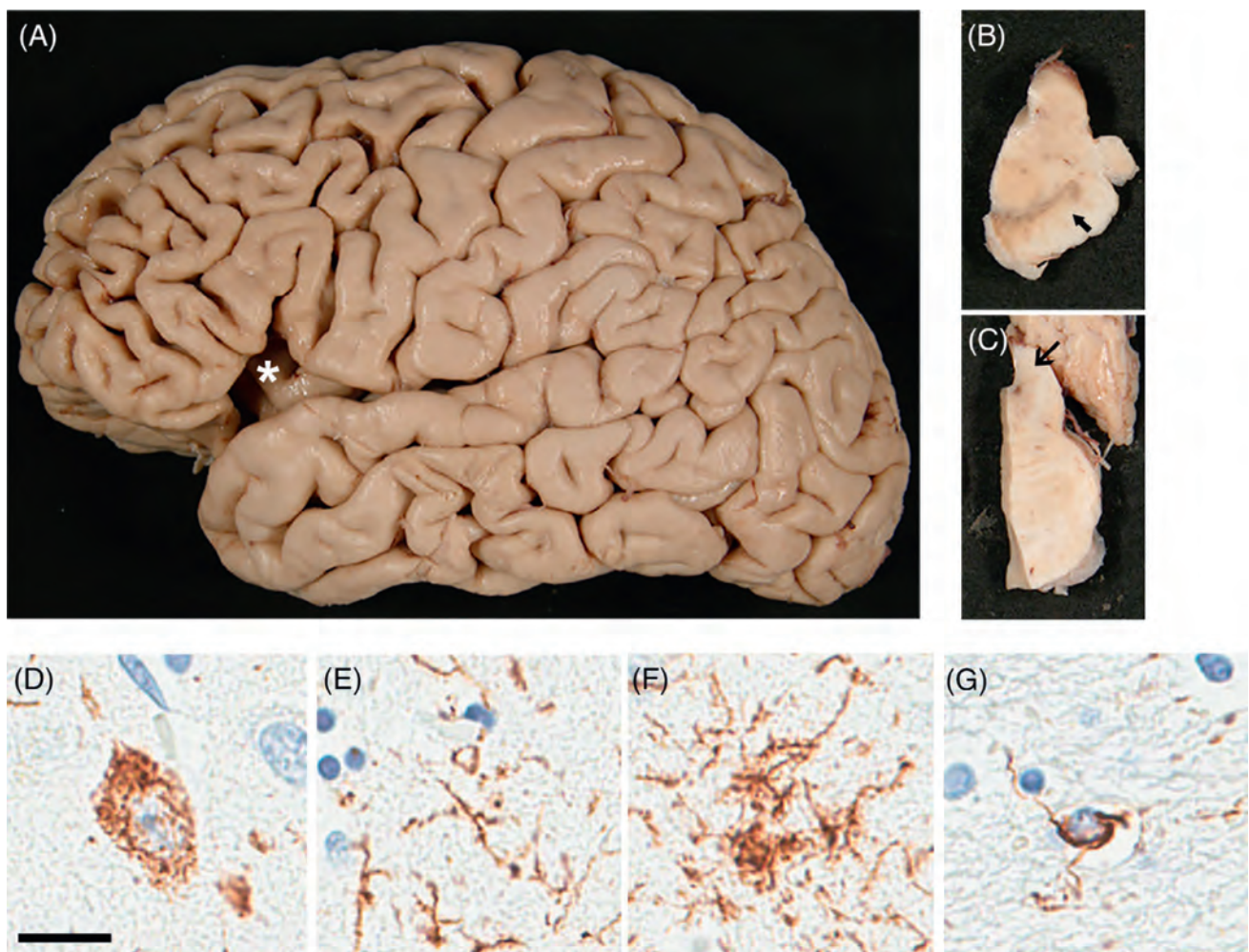


Figure 1 PSP-FTD における肉眼的所見とリン酸化タウの免疫組織化学所見。脳萎縮が前頭葉皮質で顕著である (A)。黒質の色素沈着は保たれている (B)。上小脳脚に萎縮はみられない (C)。PSP における上前頭葉皮質の代表的なリン酸化タウ免疫組織化学所見。リン酸化タウ病変は、PSP-FTD および PSP-RS の灰白質と白質の両者に存在する。灰白質には神経原線維変化 (neurofibrillary tangle; NFT) (D)、スレッド (thread) (E) および房状アストロサイト (F) が認められるのに対し、白質にはコイル小体 (coiled body) がみられる (G)。スケールバー：20 μ m。

パーキンソン病における予備力仮説の検討：長期研究

Examining the Reserve Hypothesis in Parkinson's Disease: A Longitudinal Study

Pei-Chen Lee, PhD,^{1,2,3} Fanny Artaud, PhD, Florence Cormier-Dequaire, MD, Olivier Rascol, MD, Franck Durif, MD, Pascal Derkinderen, MD, Ana-Raquel Marques, MD, Frédéric Bourdain, MD, Jean-Philippe Brandel, MD, Fernando Pico, MD, Lucette Lacomblez, MD, Cecilia Bonnet, MD, Christine Brefel-Courbon, MD, Fabienne Ory-Magne, MD, David Grabli, MD, Stephan Klebe, MD, Graziella Mangone, MD, Hana You, MD, Valérie Mesnage, MD, Alexis Brice, MD, Marie Vidailhet, MD, Jean-Christophe Corvol, MD, and Alexis Elbaz, MD, for the DIGPD Study Group

¹Department of Health Care Management, College of Health Technology, National Taipei University of Nursing and Health Sciences, Taipei, Taiwan

²Preventive Medicine Research Center, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan

³Taipei City Hospital, Taipei, Taiwan

Movement Disorders, Vol. 34, No. 11, 2019, pp.1663–1671

背景

これまでのところ、パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）患者における予備力の役割は、主に認知機能との関連で検討されており、認知症における予備力仮説ほど注目されてこなかった。

目的

PDの運動症状、認知機能症状および非運動症状の重症度および進行に対し、予備力が役割を果たすかどうかを検討するため、教育レベル（予備力の代用指標）と試験開始時の能力および進行速度との関連を評価した。

方法

本研究では、最長5年間にわたり追跡調査を毎年実施したPD患者の経時的コホート（試験開始時の罹病期間≤5年）のデータを用いた（393例、女性：41%。平均年齢=62.3歳、標準偏差=10.0。平均罹病期間=2.6年、標準偏差=1.5）。教育レベルとHoehn and Yahr（HY）病期≥3に達するまでの期間との関連性を、Cox回帰で検討した。また、教育レベルと、運動症状〔Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part II（日常生活動作）およびPart III（運動機能）、歩行速度〕、認知機能症状（Mini-Mental State Examination）、非運動症状（抑うつ、不安、非運動症状スコア、生活の

質）の試験開始時の重症度および進行との関連性を、混合モデルで検討した。

結果

教育レベルは、発症時年齢および診断時年齢と関連しなかった。教育低レベル群と比較した場合、教育高レベル群では、HY病期≥3の発現率が低く、0.42倍であった（95%信頼区間：0.22～0.82、 $p = 0.012$ 、Cox比例ハザードモデル、年齢、性別、家族歴、罹病期間で補正）。高い教育レベルは、試験開始時の良好な運動機能と関連したが（ $p < 0.001$ 、混合モデル）、運動機能の低下速度との関連は認められなかった（ $p > 0.15$ ）。教育レベルと認知機能症状との関連性についても、同様の結果が観察された。教育レベルは非運動症状と関連しなかった。

結論

PDにおいて、高い教育レベルは、試験開始時の良好な運動機能/認知機能と関連するが、これらの機能の低下速度とは関連しない。また、PDでは、高い教育レベルに伴い、追跡調査期間中のHY病期≥3への到達リスクの低下が認められる。今回の観察結果は、運動症状/認知機能症状に関する受動的予備力仮説と一致する。

（監訳：山本 光利）

● KEY WORD ● コホート研究、教育、パーキンソン病、進行、予備力

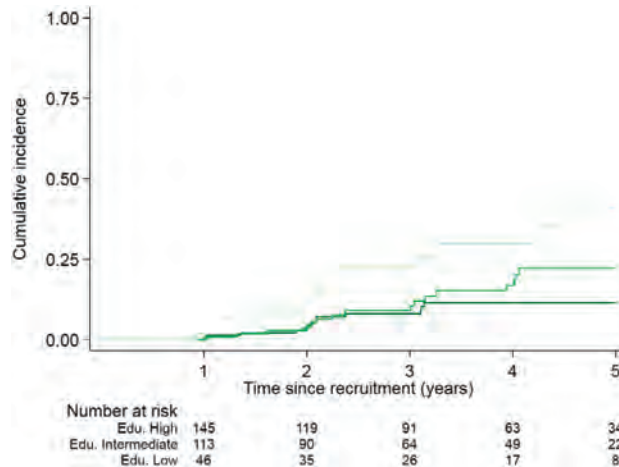


Figure 1 PD患者の5年間の追跡調査期間における教育レベル別のHY病期 ≥ 3 の累積発現率。教育レベル (Edu.): 低=薄い緑色, 中=中間の緑色, 高=濃い緑色。

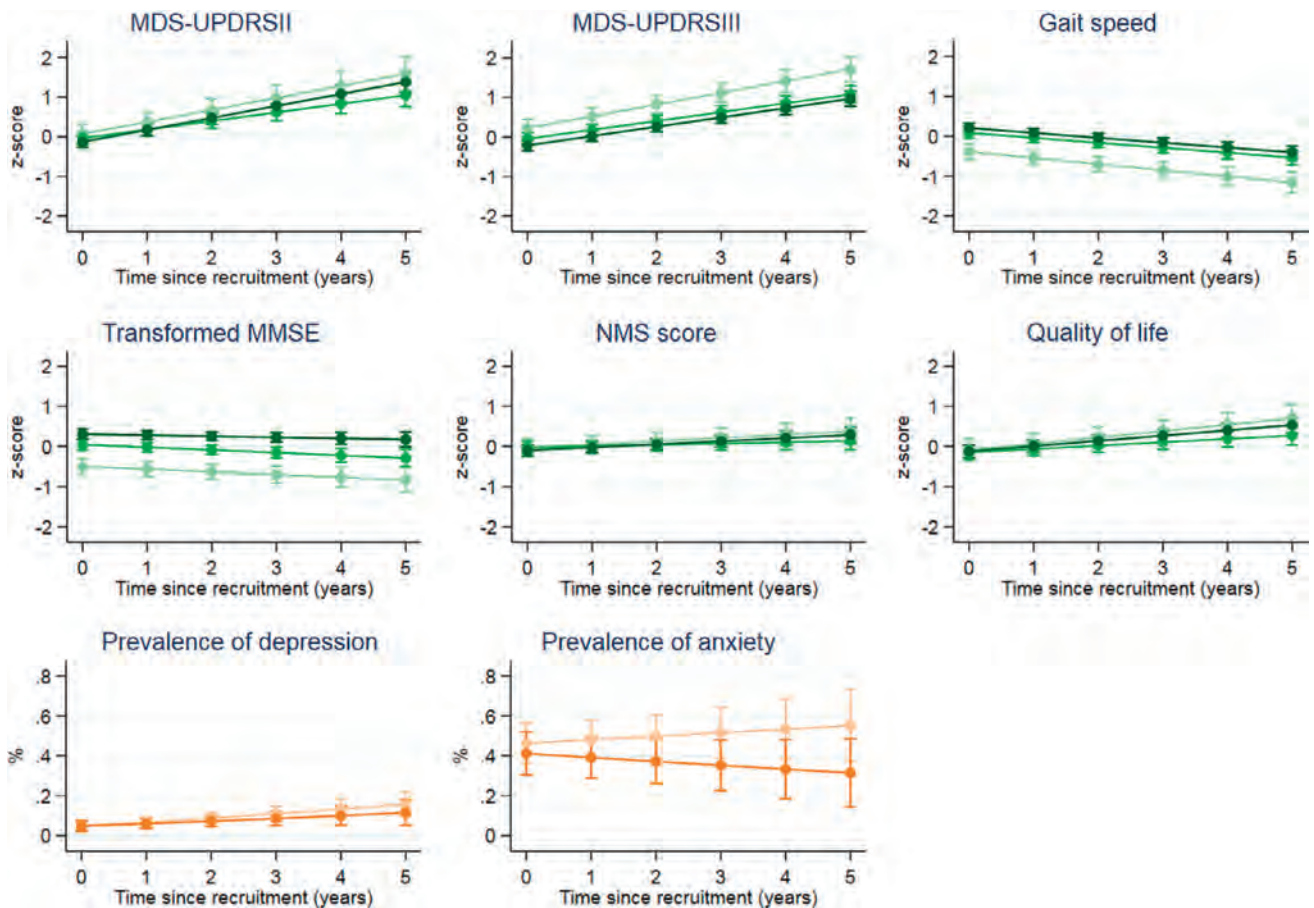


Figure 2 Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part II (日常生活動作) (MDS-UPDRS II), 同 Part III (運動機能) (MDS-UPDRS III), 歩行速度, Mini-Mental State Examination (MMSE), 非運動症状 (nonmotor symptoms; NMS) スコア, 生活の質, 抑うつ, 不安における5年間の追跡調査期間中の平均推移を教育レベル別に示す。連続変数では, 線形混合モデルで得られたzスコアの平均推移を示す (試験開始時の平均値および標準偏差で標準化)。不安または抑うつでは, ロジスティック混合モデルで得られた有症率 (%) の推移を示す。回帰係数は Supplementary Table 2 および 6 に示す。教育レベル (抑うつおよび不安を除くすべての尺度): 低=薄い緑色, 中=中間の緑色, 高=濃い緑色。教育レベル (不安および抑うつ): 低+中=薄い橙色, 高=濃い橙色。

※日本語版注釈: Supplementary Table は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能です。

大脳基底核の血管周囲腔の MRI 所見によりパーキンソン病における認知機能低下が予測される

Magnetic Resonance Imaging–Visible Perivascular Spaces in Basal Ganglia Predict Cognitive Decline in Parkinson’s Disease

Yae Won Park, MD,^{1,2} Na-Young Shin, MD, PhD, Seok Jong Chung, MD, Jiwoong Kim, PhD, Soo Mee Lim, MD, PhD, Phil Hyu Lee, MD, PhD, Seung-Koo Lee, MD, PhD, and Kook Jin Ahn, MD, PhD

¹Department of Radiology, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Radiology and Research Institute of Radiological Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Movement Disorders, Vol. 34, No. 11, 2019, pp.1672–1679

背景

パーキンソン病 (Parkinson’s disease; PD) 患者の小血管障害の画像バイオマーカーと将来の認知機能低下との関連性を示唆するエビデンスが増えている。近年、MRI で視認可能な血管周囲腔 (perivascular space; PVS) が小血管障害の画像バイオマーカーとみなされているが、PD の認知機能低下に対する影響はまだ検討されていない。

目的

本研究の目的は、PVS により PD 患者の認知機能低下を独立して予測できるかどうかを評価することである。

方法

PD 患者計 271 例を、認知機能正常の PD (PD-intact cognition; PD-IC) 患者 106 例と軽度認知障害を伴う PD (PD-mild cognitive impairment; PD-MCI) 患者 165 例に分けた。5.0 ± 2.3 年間の平均追跡調査期間後、PD-IC 患者 18 例が PD-MCI へと進展する認知機能低下を、PD-MCI 患者 34 例が認知症を伴う PD (PD with dementia; PDD) へと進展する認知機能低下を示した。PVS は、大脳基底核および半卵円中心において 4 ポイントの視覚スケールで評価し、重症度に従って高度 (スコア ≥ 2) または軽度 (スコア < 2) に分類した。ラクナ病変および白質高信号病変の重症度も評価した。認知機能低下の独立リスク因子を多変量ロジスティック回帰分析で検討した。

結果

患者全体では、大脳基底核の PVS および白質高信号病変の重症度が高いこと、レボドパ換算用量の高値、高血圧、Mini-Mental State Examination スコア低値が、将来の認知機能低下に関する独立した正の予測因子であった。PD-IC 患者サブグループでは、大脳基底核の PVS の重症度が高いこと、高血圧、抑うつ症状の重症度が高いことが、PD-MCI への進展の予測因子であった。PD-

MCI 患者サブグループでは、大脳基底核の PVS および白質高信号病変の重症度が高いこと、Mini-Mental State Examination スコア低値が、認知機能低下の予測因子であった。

結論

大脳基底核の PVS は、PD における認知機能低下の予測に有用な画像マーカーである可能性がある。

(監訳：望月 秀樹)

● KEY WORD ● 認知機能, ラクナ, パーキンソン病, 血管周囲腔, 白質高信号

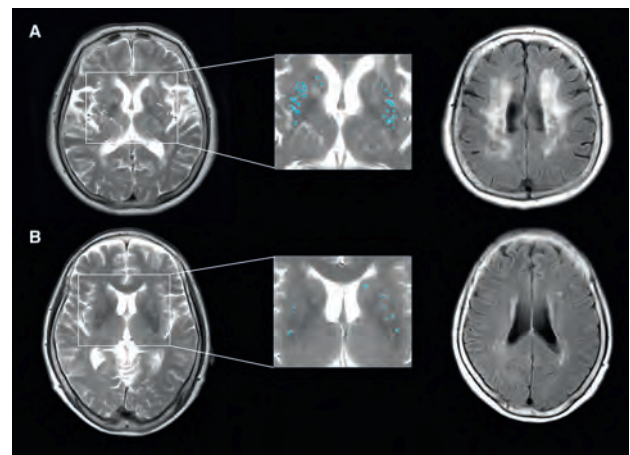


Figure 2 PD-MCI から PDD へ進展した症例および進展しなかった症例における、大脳基底核の PVS の代表的な T2 強調横断像および白質高信号所見。大脳基底核の PVS は拡大像において青色で示す。**A** : PD-MCI と診断された 65 歳女性。38 カ月時点で PDD に進展した。T2 強調横断像では、大脳基底核に高度の PVS が認められる。Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像では、高度の白質高信号病変が認められた。**B** : PD-MCI と診断された 67 歳女性。88 カ月時点の追跡調査で進展は認められなかった。T2 強調横断像では、大脳基底核に軽度の PVS が認められる。FLAIR 画像では、軽度の白質高信号病変が認められた。

Table 1 PD-IC から PD-MCI および PD-MCI から PDD への進展の臨床および画像上の予測因子に関するロジスティック回帰分析

Variables	Univariate		Multivariable	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Clinical variables				
Age, y	1.1 (1.0–1.1)	0.004	–	–
Age at onset, y	1.0 (1.0–1.1)	0.025	–	–
Male	1.1 (0.6–2.1)	0.700	2.1 (1.0–4.8)	0.061
Education, y	1.0 (0.9–1.1)	0.999	–	–
Parkinsonism duration, mo	1.0 (1.0–1.0)	0.135	–	–
Levodopa-equivalent dose, mg	1.0 (1.0–1.0) ^a	0.011	1.0 (1.0–1.0) ^b	0.035
Hypertension	2.7 (1.4–5.0)	0.002	2.5 (1.1–5.4)	0.026
Diabetes mellitus	1.2 (0.5–2.5)	0.689	–	–
Hyperlipidemia	0.5 (0.2–1.4)	0.199	–	–
Smoking	2.2 (0.7–6.8)	0.162	–	–
Previous stroke history	2.2 (0.4–12.1)	0.384	–	–
Cardiac disease	1.0 (0.4–2.5)	0.947	–	–
MMSE	0.8 (0.7–0.9)	<0.001	0.8 (0.7–1.0)	0.012
BDI	1.0 (1.0–1.1)	0.082	–	–
CCSIT	0.9 (0.7–1.0)	0.042	–	–
UPDRS III	1.0 (1.0–1.1)	0.069	–	–
Imaging findings				
BG-PVS ≥2	7.7 (3.5–17.2)	<0.001	3.2 (1.3–7.8)	0.012
CSO-PVS ≥2	3.0 (1.0–8.8)	0.044	–	–
Old lacunes	2.2 (0.9–5.2)	0.071	–	–
Severe WMH	4.6 (2.3–9.1)	<0.001	3.1 (1.4–7.1)	0.007

BDI = ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory), BG = 大脳基底核, CCSIT = Cross-Cultural Smell Identification Test, CI = 信頼区間, CSO = 半卵円中心, MMSE = Mini-Mental State Examination, OR = オッズ比, PD = パーキンソン病, PD-IC = 認知機能正常の PD, PD-MCI = 軽度認知障害を伴う PD, PVS = 血管周囲腔, UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), WMH = 白質高信号。

^a 小数第 3 位までのオッズ比および 95% CI は 1.001 (1.000 ~ 1.002) である。

^b 小数第 3 位までのオッズ比および 95% CI は 1.002 (1.000 ~ 1.003) である。

Table 2 PD-IC から PD-MCI および PD-MCI から PDD への進展の臨床および画像上の予測因子に関するサブグループ別のロジスティック回帰分析

Variables	PD-IC (n = 106)				PD-MCI (n = 165)			
	Univariate		Multivariable		Univariate		Multivariable	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Clinical variables								
Age, y	1.1 (1.0–1.2)	0.068	–	–	1.1 (1.0–1.1)	0.051	–	–
Age at onset, y	1.1 (1.0–1.1)	0.071	–	–	1.0 (1.0–1.1)	0.183	–	–
Male	1.5 (0.5–4.2)	0.436	2.8 (0.4–18.2)	0.285	1.0 (0.5–2.0)	0.914	–	–
Education, y	1.0 (0.9–1.1)	0.904	1.2 (1.0–1.5)	0.104	1.0 (0.9–1.1)	0.934	–	–
Parkinsonism duration, mo	1.9 (1.0–1.0)	0.937	–	–	1.0 (1.0–1.0)	0.128	–	–
Levodopa-equivalent dose, mg	1.0 (1.0–1.0)	0.069	–	–	1.0 (1.0–1.0)	0.052	–	–
Hypertension	5.3 (1.7–16.3)	0.004	6.3 (1.1–35.2)	0.037	1.8 (0.9–4.0)	0.109	–	–
Diabetes mellitus	5.0 (1.6–15.7)	0.007	2.7 (0.5–14.3)	0.256	0.4 (0.1–1.3)	0.124	–	–
Hyperlipidemia	0.9 (0.2–4.3)	0.870	–	–	0.4 (0.1–1.4)	0.144	–	–
Smoking	3.4 (0.5–22.9)	0.184	–	–	1.7 (0.4–7.0)	0.453	–	–
Previous stroke history	NA ^a	NA ^a	–	–	4.0 (0.5–29.7)	0.171	–	–
Cardiac disease	1.1 (0.2–5.6)	0.911	–	–	0.9 (0.3–2.9)	0.850	–	–
MMSE	0.8 (0.7–1.0)	0.120	0.6 (0.4–1.1)	0.085	0.8 (0.7–0.9)	0.002	0.8 (0.7–1.0)	0.032
BDI	1.1 (1.0–1.1)	0.008	1.2 (1.1–1.3)	0.003	1.0 (1.0–1.0)	0.863	–	–
CCSIT	1.0 (0.8–1.2)	0.810	–	–	0.8 (0.6–1.0)	0.023	0.9 (0.7–1.1)	0.229
UPDRS III	1.0 (1.0–1.1)	0.834	0.9 (0.9–1.0)	0.156	1.0 (1.0–1.1)	0.062	–	–
Imaging findings								
BG-PVS ≥2	8.3 (2.5–27.8)	0.001	5.6 (1.4–25.3)	0.018	7.6 (2.5–22.8)	<0.001	3.5 (1.1–11.4)	0.040
CSO-PVS ≥2	1.2 (0.3–3.9)	0.803	–	–	NA ^a	NA ^a	–	–
Old lacunes	3.3 (0.7–15.4)	0.716	–	–	1.8 (0.6–5.1)	0.273	–	–
Severe WMH	3.8 (1.1–13.6)	0.036	–	–	4.9 (2.2–11.3)	<0.001	4.9 (1.9–13.0)	0.001

BDI = ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory), BG = 大脳基底核, CCSIT = Cross-Cultural Smell Identification Test, CI = 信頼区間, CSO = 半卵円中心, MMSE = Mini-Mental State Examination, NA = 該当せず, OR = オッズ比, PVS = 血管周囲腔, UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), WMH = 白質高信号。

^a ロジスティック回帰分析は完全分離のため, 実施できなかった。

12の経時的患者コホートにおけるパーキンソン病の臨床バイオマーカーのゲノムワイド関連研究

Genomewide Association Study of Parkinson's Disease Clinical Biomarkers in 12 Longitudinal Patients' Cohorts

Hirota Iwaki, MD, PhD,^{1,2} Cornelis Blauwendraat, PhD, Hampton L. Leonard, MS, Jonggeol J. Kim, BA, Ganqiang Liu, PhD, Jodi Maple-Grødem, PhD, Jean-Christophe Corvol, MD, PhD, Lasse Pihlstrøm, MD, PhD, Marlies van Nimwegen, PhD, Samantha J. Hutten, PhD, Khanh-Dung H. Nguyen, PhD, Jacqueline Rick, PhD, Shirley Eberly, MS, Faraz Faghri, MS, Peggy Auinger, MS, Kirsten M. Scott, MRCP, MPhil, Ruwani Wijeyekoon, MRCP, PhD, Vivianna M. Van Deerlin, MD, PhD, Dena G. Hernandez, PhD, J. Raphael Gibbs, PhD, International Parkinson's Disease Genomics Consortium, Kumaraswamy Naidu Chitrala, PhD, Aaron G. Day-Williams, PhD, Alexis Brice, MD, Guido Alves, MD, PhD, Alastair J. Noyce, MRCP, PhD, Ole-Bjørn Tysnes, MD, PhD, Jonathan R. Evans, MRCP, PhD, David P. Breen, MRCP, PhD, Karol Estrada, PhD, Claire E. Wegel, MPH, Fabrice Danjou, MD, PhD, David K. Simon, MD, PhD, Ole Andreassen, MD, PhD, Bernard Ravina, MD, Mathias Toft, MD, PhD, Peter Heutink, PhD, Bastiaan R. Bloem, MD, PhD, Daniel Weintraub, MD, Roger A. Barker, MRCP, PhD, Caroline H. Williams-Gray, MRCP, PhD, Bart P. van de Warrenburg, MD, PhD, Jacobus J. Van Hilten, MD, PhD, Clemens R. Scherzer, MD, Andrew B. Singleton, PhD, and Mike A. Nalls, PhD

¹Laboratory of Neurogenetics, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

²Data Tecnica International, Glen Echo, Maryland, USA

Movement Disorders, Vol. 34, No. 12, 2019, pp.1839–1850

背景

GBA または LRRK2 遺伝子のミスセンス多様体（バリエーション）の保有者では、パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）の進行パターンが異なることが、複数の研究で報告されている。しかし、遺伝的因子が PD の重症度および進行に及ぼす全体的な影響については、十分に検討されていない。

目的

遺伝的多様体（バリエーション）と PD の臨床像との関連性を、ゲノムワイド規模で検証する。

方法

12 の経時的患者コホートから、患者計 4,093 例の中央値 3.81 年間にわたる個人データ（22,307 件の観察データ）を収集した。25 の横断的および経時的な表現型について、ゲノムワイド関連を評価した。また、関心対象の特異的多様体（バリエーション）〔近年特定された疾患リスク関連の 90 の多様体（バリエーション）を含む〕をメタアナリシス結果から抽出し、表現型との関連の可能性を検討した。

結果

2 つの多様体（バリエーション）がゲノムワイド有意水準に基づく有意性を示した。SLC44A1 のイントロンに存在する rs382940（T > A）は、Hoehn and Yahr（HY）病期 3 以上への迅速な到達と関連した〔ハザード比：2.04

（1.58 ~ 2.62）, $p = 3.46E-8$, inverse variance weighted 法の固定効果モデルによるメタアナリシス, 帰無仮説の両側検定〕。遺伝子間多様体（バリエーション）かつ α_{2A} アドレナリン受容体の発現量の形質遺伝子座（expression quantitative trait loci; eQTL）である rs61863020（G > A）は、試験開始時の不眠の低い有症率と関連した〔オッズ比：0.63（0.52 ~ 0.75）, $p = 4.74E-8$, inverse variance weighted 法の固定効果モデルによるメタアナリシス, 帰無仮説の両側検定〕。ターゲットを絞った解析では、PD リスクに関する既知の多様体（バリエーション）と重度の運動症状 / 認知症状との間に、9 つの関連が認められた。さらに、これまでの報告では、GBA コーディング多様体（バリエーション）（rs2230288 : p.E365K, rs75548401 : p.T408M）が運動機能および認知機能の顕著な経時的低下と関連し、APOE E4 タグging多様体（バリエーション）（rs429358）が顕著な認知障害と関連することが示されているが、本研究でもこの知見が再現された。

結論

本研究では、PD 患者にみられる不均一性と関連する新規の遺伝的因子が特定された。本結果は、今後の研究において、PD に関連する多様体（バリエーション）の妥当性の検証や仮説の検証に利用できる。

（監訳：梶 龍児）

● KEY WORD ● アポリポ蛋白質 E, GBA, ゲノムワイド関連研究, パーキンソン病

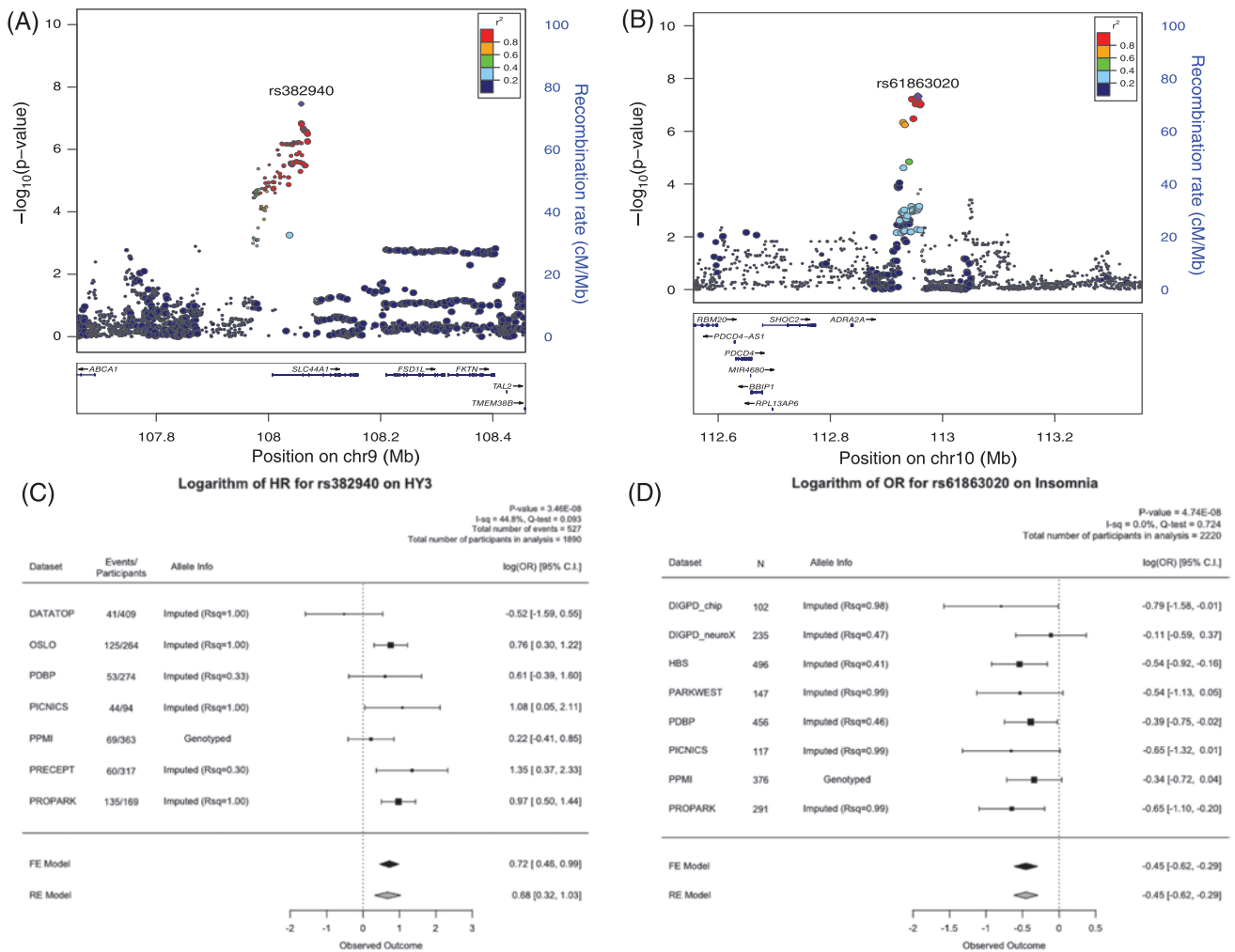


Figure 2 ゲノムワイド有意水準に基づく有意性が示された2つの多様体(バリエント)に関するLocusZoomプロットとフォレストプロット。(A) HY3と関連するrs382940の遺伝子座のプロット。(B) 不眠と関連するrs61863020の遺伝子座のプロット。(C) rs382940のフォレストプロット。(D) rs61863020のフォレストプロット。ADRA2A = α_2A アドレナリン受容体, C.I. = 信頼区間, DATATOP = Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism, FE = 固定効果モデル, HBS = Harvard Biomarkers Study, HR = ハザード比, HY3 = Hoehn and Yahr 病期, OR = オッズ比, PARKWEST = Norwegian ParkWest Study, PDBP = Parkinson's Disease Biomarker Program, PICNICS = Parkinsonism Incidence and Cognitive and Non-motor heterogeneity In Cambridgeshire, PPMI = Parkinson's Progression Markers Initiative, PreCEPT = Parkinson Research Examination of CEP-1347 Trial Study, PROPARK = Profiling Parkinson's Disease Study, Rsq = R二乗値, RE = 変量効果モデル。

運動はパーキンソン病における尾状核ドパミン放出および腹側線条体活動を上昇させる

Exercise Increases Caudate Dopamine Release and Ventral Striatal Activation in Parkinson's Disease

Matthew A. Sacheli, MSc,¹ Jason L. Neva, PhD, Bimal Lakhani, PhD, Danielle K. Murray, MSc, MD, Nasim Vafai, MSc, Elham Shahinfard, PhD, Carolyn English, Siobhan McCormick, MSc, Katie Dinelle, MSc, Nicole Neilson, RN, Jessamyn McKenzie, LPN, Michael Schulzer, PhD, Don C. McKenzie, MD, PhD, Silke Appel-Cresswell, MD, Martin J. McKeown, MD, BEng, Lara A. Boyd, PT, PhD, Vesna Sossi, PhD, and A. Jon Stoessl, MD

¹Pacific Parkinson's Research Centre, Djavad Mowafaghian Centre for Brain Health, University of British Columbia & Vancouver Coastal Health, Vancouver, British Columbia, Canada

Movement Disorders, Vol. 34, No. 12, 2019, pp.1891–1900

背景

本研究の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における誘発性ドパミン放出および腹側線条体活動に対する有酸素運動の影響を、PET および機能的 MRI を用いて検討することである。

方法

被験者 35 例を有酸素運動群 (運動セッション 36 回) または対照介入群に無作為に割り付けた。各被験者で介入前後の報酬課題実行中に機能的 MRI を実施し、報酬期待時の腹側線条体活動に対する運動の影響を検討した。

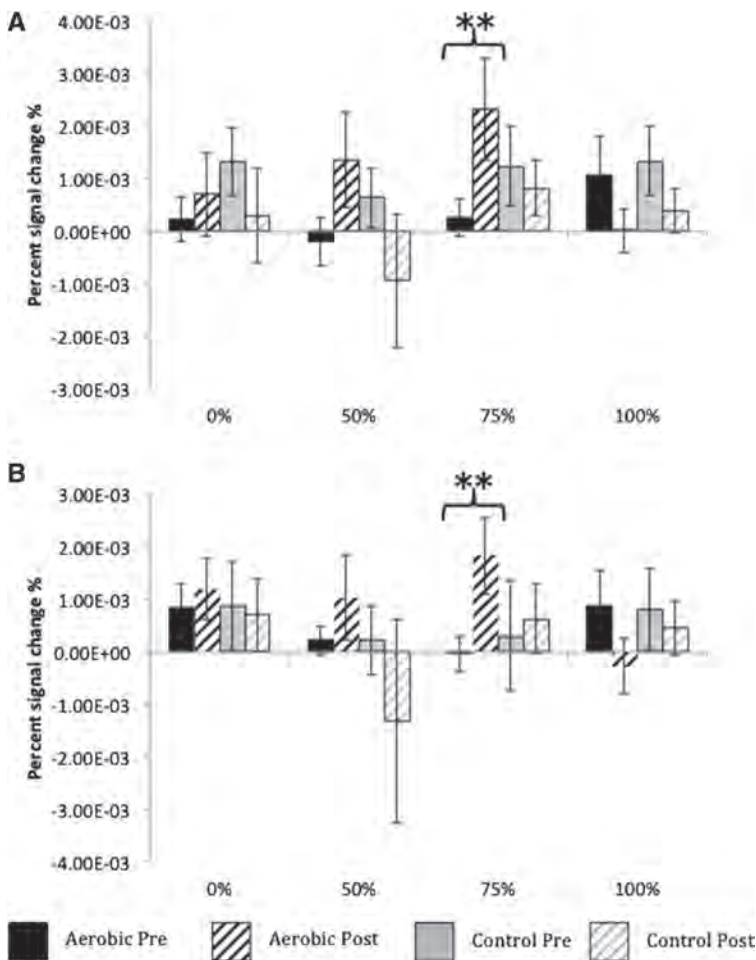


Figure 1 介入前 (pre) の有酸素運動群 (黒色バー), 介入前 (pre) のストレッチ対照群 (灰色バー), 3 カ月間の介入後 (post) の有酸素運動群 (黒色縞バー), 3 カ月間の介入後 (post) のストレッチ対照群 (灰色縞バー) の機能的 MRI データ。(A) より軽度の病変を伴う大脳半球, (B) より高度の病変を伴う大脳半球の腹側線条体における 0%, 50%, 75% および 100% の確率での報酬期待時のデータ。** $p < 0.01$, 反復測定分散分析, エラーバーは標準誤差 (standard error of the mean; SEM) を示す。

一部の被験者（25例）では、反復経頭蓋磁気刺激で誘発した背側線条体の内因性ドパミン放出に対する有酸素運動の影響を検討するため、¹¹C-ラクロプリドPETを実施した。すべての被験者が介入前後に運動評価〔Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part III (運動機能)、指タップ運動、Timed-up-and-go〕および非運動評価〔Starkstein Apathy Scale、ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory; BDI)、反応時間、Positive and Negative Affect Schedule、Trail Making Test (A および B)、Montreal Cognitive Assessment〕を完了した。

結果 -----
 有酸素運動群では、75%の報酬確率の期待時における機能的MRIで、腹側線条体活動の上昇がみられた ($p = 0.01$, 反復測定分散分析)。また、有酸素運動群では、尾状核の反復経頭蓋磁気刺激誘発性ドパミン放出の上

昇がみられ ($p = 0.04$, 共分散分析, 介入前の¹¹C-ラクロプリド結合能 (nondisplaceable binding potential; BP_{ND}) および¹¹C-ジヒドロテトラベナジンBP_{ND}を共変量とする)、反復経頭蓋磁気刺激の対象とした大脳半球 (より軽度病変側) の後部被殻では、刺激前のBP_{ND}の上昇がPETで認められた ($p = 0.03$, 反復測定分散分析)。

結論 -----
 有酸素運動は腹側線条体の反応性を変化させ、これにはおそらく、中脳辺縁系ドパミン作動性経路の変化が関連する。また、有酸素運動は、尾状核の誘発性ドパミン放出を上昇させる。これらの知見から、運動の治療的効果には、皮質線条体の可塑性およびドパミン放出の増強が部分的に関与することが示唆される。

(監訳：宇川 義一)

● KEY WORD ● ドパミン放出, 運動, 機能的MRI, パーキンソン病, PET

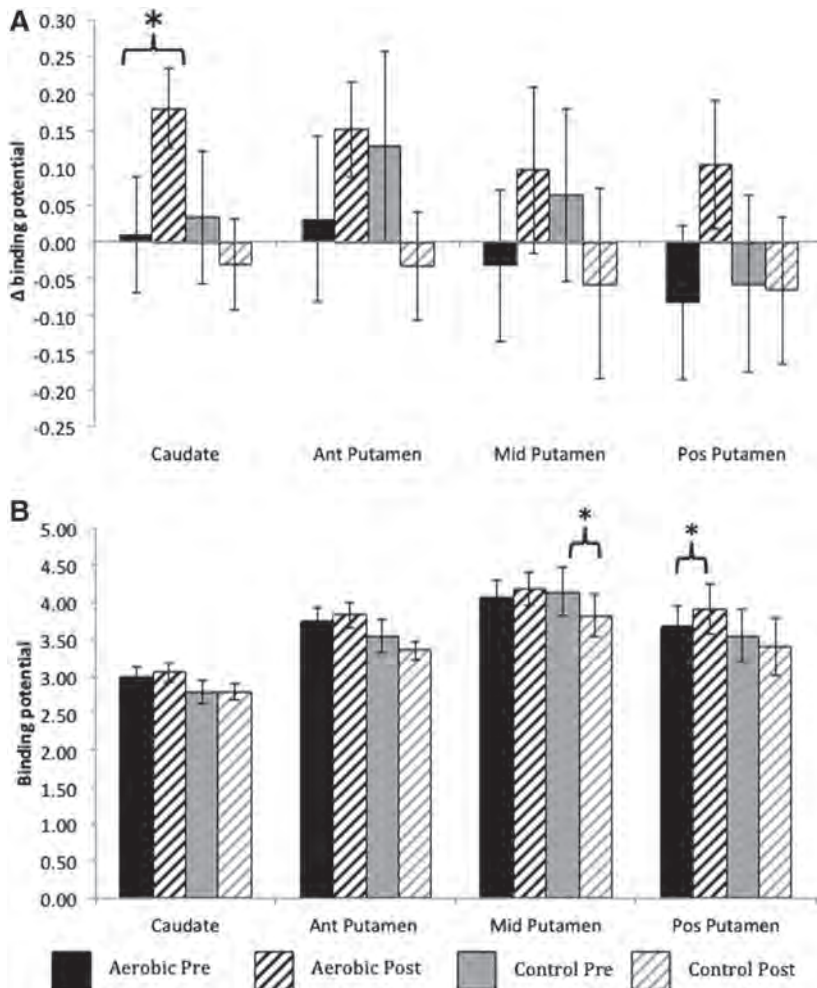


Figure 2 PET データ。(A) 介入前 (pre) の有酸素運動群 (黒色バー), 介入前 (pre) のストレッチ対照群 (灰色バー), 3 カ月間の介入後 (post) の有酸素運動群 (黒色縞バー), 3 カ月間の介入後 (post) のストレッチ対照群 (灰色縞バー) の Δ 結合能。 Δ 結合能 = 反復経頭蓋磁気刺激前の結合能 - 反復経頭蓋磁気刺激後の結合能。 Δ 結合能の高値は、より軽度の病変を伴う刺激大脳半球におけるドパミン放出の高値を示す。(B) 刺激対象の大脳半球の反復経頭蓋磁気刺激前のBP_{ND}。 * $p < 0.05$, 反復測定分散分析, エラーバーはSEMを示す。

特発性 REM 睡眠行動異常症における前駆期マーカーの進行： 臨床試験のためのサンプルサイズ

Prodromal Marker Progression in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Sample Size for Clinical Trials

Fatimah Alotaibi, MD,¹ Amélie Pelletier, PhD, Jean-François Gagnon, PhD, Jacques Y. Montplaisir, MD, PhD, and Ronald B. Postuma, MD, MSc

¹Department of Neurology, McGill University, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

Movement Disorders, Vol. 34, No. 12, 2019, pp.1914–1919

目的 -----

前駆期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) を伴う特発性 REM 睡眠行動異常症患者において、神経保護に関する臨床試験に必要とされるサンプルサイズを算出するため、前駆期マーカーの進行を推定する。

方法 -----

ポリグラフ検査で証明された特発性 REM 睡眠行動異常症患者において、Movement Disorder Society の基準を用い、前駆期 PD を評価した。多数の臨床的変数 (運動機能、認知機能、特殊感覚および自律神経系の項目等) の進行速度を前向きに測定し、3 種類の有効性の想定下で (30%、50% および 70% の進行減速)、進行の減速を実証するのに必要なサンプルサイズを算出した。

結果 -----

全体において、必要なサンプルサイズが最も少ない進

行の変数は、運動機能の変数であった (2 年間における 50% の進行減速の有効性を示すのに必要な群あたりの被験者数は 234 例)。これに対し、認知機能、特定の感覚および自律神経系の変数は、進行が遅く、ばらつきが大きかったため、大きなサンプルサイズが必要であった。最も効率的な臨床試験デザインは、運動機能および認知機能の低下に関する評価項目を用いた time-to-event 解析であった (126 例 / 群)。

結論 -----

特発性 REM 睡眠行動異常症患者の神経保護療法に関する最も効率的な臨床試験デザインは、機能低下に関する評価項目を用いた time-to-event 解析である。

(監訳：野元 正弘)

● KEY WORD ● 認知症, 特発性 RBD, パーキンソン, 前駆期マーカー

Table 1 神経保護に関する臨床試験におけるマーカーの進行と（50%の進行減速の薬剤効果における）サンプルサイズ

Marker	Baseline	Progression 3rd Year, n = 76	3-Year Trial Sample Size, per Group	Progression 2nd Year, n = 89	2-Year Trial Sample Size, per Group	Progression 1st Year, n = 101	1-Year Trial Sample Size, per Group
Alternate Tap Test	170.1 (27.9)	-17.2 (28.2)	169	-11.9 (26.1)	299	-5.30 (19.0)	807
UPDRS-III	4.5 (4.0)	4.84 (8.18)	180	3.69 (7.11)	234	2.01 (5.37)	444
UPDRS-II	1.8 (2)	1.92 (3.76)	241	1.68 (3.51)	275	0.97 (2.74)	502
Erectile dysfunction	1.8 (1.5)	0.607 (1.38) (n = 56)	327	0.23 (1.23) (n = 64)	1828	0.044 (1.07) (n = 75)	37,133
Purdue PegBoard	22.0 (3.9)	-1.76 (4.04)	331	-1.34 (3.54)	439	-0.65 (2.80)	1166
Timed Up & Go	6.9 (1.4)	0.57 (1.36)	358	0.131 (1.34)	650	0.144 (0.97)	2873
Constipation score	0.92 (0.93)	0.223 (0.81)	455	0.16 (0.75)	1388	0.079 (0.69)	4006
MoCA	25.0 (3.0)	-0.68 (3.26)	1984	-0.538 (2.81)	1716	-0.267 (2.57)	5601
Trail B, z score	-1.43 (2.15)	-0.02 (2.06)	666,151	-0.26 (3.31)	10,177	-0.05 (2.42)	147,092
Semantic fluency, z score	-0.99 (0.85)	-0.18 (0.58)	652	-0.10 (0.63)	2493	-0.11 (0.65)	2193
RAVLT total, z score	-0.40 (1.20)	0.28 (1.08)	N/A	0.26 (0.92)	N/A	0.22 (1.06)	N/A
UPSIT-12	6.2 (2.5)	-0.43 (2.29)	2077	-0.54 (2.4)	1241	N/A ^a	N/A ^a
Systolic drop	14.55 (14.4)	2.75 (17.7)	2596	1.48 (15.6)	6977	1.32 (15.3)	8436
Urinary score	0.44 (0.63)	0.053 (0.73)	12,003	0.046 (0.75)	16,471	0.020 (0.61)	74,738
Color vision, FM-100	173.5 (79.2)	-5.26 (84.8)	16,699	-6.88 (79.0)	8475	-7.10 (68.3)	5978
Orthostatic score	0.37 (0.55)	0.026 (0.60)	33,633	0.079 (0.71)	5098	0.05 (0.63)	10,097
Time-to-event analyses phenoconversion	N/A	29.9%	164	19.4%	243	11.1%	410
UPDRS-III rise ≥4	N/A	45.8%	114	29.4%	166	14.1%	327
MoCA decline ≥3	N/A	32.8%	151	23.6%	203	13.9%	331
Either UPDRS-III or MoCA	N/A	54.5%	99	40.7%	126	24.5%	196

データは平均値（標準偏差）、例数または%を示す。Time-to-event 解析の%は、各来院時において評価項目に合致する患者の割合を示す。

^a2年目には異なる嗅覚検査（UPSIT-12ではなくUPSIT-40）が使用されたため、試験開始時～1年目の嗅覚機能のデータは追跡されていない。RAVLTのサンプルサイズは、スコアが経時的に改善したため、算出できていない。

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test, UPSIT-12 = University of Pennsylvania Smell Identification Test (12項目), FM-100 = Farnsworth-Munsell 100 Hue Test, N/A = 該当せず。

Table 2 30%および70%の進行減速の薬剤効果におけるサンプルサイズ

Marker	3-Year - 30% Drug Efficacy	3-Year - 70% Drug Efficacy	2-Year 30% Drug Efficacy	2-Year 70% Drug Efficacy	1-Year 30% Drug Efficacy	1-Year -70% Drug Efficacy
Alternative Tap Test	469	87	840	155	2242	412
UPDRS-III	510	94	654	118	1272	232
UPDRS-II	660	124	774	140	1402	256
Erectile dysfunction	855	166	4989	917	91,696	18,946
Purdue-60	920	169	1218	224	3237	595
Timed Up & Go	993	183	18,250	3353	7915	1454
Constipation score	2302	424	3833	704	13,306	2444
MoCA	4009	737	4759	874	16,160	2969
Trail B	1,850,418	339,873	28,269	5193	408,589	75,047
Semantic fluidity	1811	333	6923	1272	6091	1119
RAVLT total	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
UPSIT-12	4947	909	3446	633	N/A ^a	N/A ^a
Systolic drop	7226	1328	19,379	3560	23,434	4305
Urinary score	33,090	6078	47,046	8517	162,254	29,802
Color vision, FM-100	45,334	8327	22,998	4224	16,141	2965
Orthostatic score	92,887	17,061	14,089	2588	27,691	5087
Time-to-event analyses phenoconversion	551	62	813	93	1372	157
UPDRS-III rise ≥4	384	43	559	63	1094	125
MoCA decline ≥3	509	58	680	77	1109	126
Either UPDRS-III or MoCA	334	37	423	48	658	75

Time-to-event 解析の%は、各来院時において評価項目に合致する患者の割合を示す。

^a2年目には異なる嗅覚検査（UPSIT-12ではなくUPSIT-40）が使用されたため、試験開始時～1年目の嗅覚機能のデータは追跡されていない。RAVLTのサンプルサイズは、スコアが経時的に改善したため、算出できていない。

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test, UPSIT-12 = University of Pennsylvania Smell Identification Test (12項目), FM-100 = Farnsworth-Munsell 100 Hue Test, N/A = 該当せず。

Movement Disorders Vol. 34 No. 10**Special Series Articles**

Movement disorders journal conference 2018: Neuronal vulnerability in Parkinson's disease

Jose A. Obeso

Movement Disorders October 2019 34: 1405

Neuronal vulnerability in Parkinson disease: Should the focus be on axons and synaptic terminals?

Yvette C. Wong, et al.

Movement Disorders October 2019 34: 1406–1422

The locus coeruleus: Another vulnerability target in Parkinson's disease

Wolfgang H. Oertel, et al.

Movement Disorders October 2019 34: 1423–1429

Editorial

Striatal DAT SPECT: Caveat Emptor!

Joel S. Perlmutter and A. Jon Stoessl

Movement Disorders October 2019 34: 1430–1432

One Decade Ago, One Decade Ahead

Editor's note: Huntington's disease: One gene, one protein, one effective therapy. What is wrong (or not so simple)?

Jose A. Obeso, et al.

Movement Disorders October 2019 34: 1433

One decade ago, one decade ahead in huntington's disease

Edward J. Wild and Sarah J. Tabrizi

Movement Disorders October 2019 34: 1434–1439

Scientific Perspective

Neuromelanin, aging, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease

Miquel Vila

Movement Disorders October 2019 34: 1440–1451

Reviews

Value of in vivo α -synuclein deposits in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis

Kazuto Tsukita, et al.

Movement Disorders October 2019 34: 1452–1463

Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease

Sebastian Heinzel, et al.

Movement Disorders October 2019 34: 1464–1470

Viewpoint

Misconceptions about speech impairment in Parkinson's disease

Caroline Moreau and Serge Pinto

Movement Disorders October 2019 34: 1471–1475

Hot Topics

Iron chelation in pantothenate kinase-associated neurodegeneration: A possible new avenue for slowing down disease progression in neurodegeneration

Julius Huebl and Susanne A. Schneider

Movement Disorders October 2019 34: 1476–1477

Neuromelanin: When darkness is the light to follow

Ines Trigo-Damas and Alejandro Reinales

Movement Disorders October 2019 34: 1478

The gut–brain axis in Parkinson's disease: A focus on the transport of α -Synuclein

Sivaraj Mohana Sundaram and Pretty Garg PhD

Movement Disorders October 2019 34: 1479

Research Articles

★Measuring Parkinson's disease over time: The real-world within-subject reliability of the MDS-UPDRS

Luc J.W. Evers, et al.

Movement Disorders October 2019 34: 1480–1487

★Remote Monitoring of Treatment Response in Parkinson's Disease: The Habit of Typing on a Computer

Michele Matarazzo, et al.

Movement Disorders October 2019 34: 1488–1495

Design and validation of a new instrument to assess fear of falling in Parkinson's disease

Cinthia Terroba-Chambi, et al.

Movement Disorders October 2019 34: 1496–1504

★Comparison of phosphodiesterase 10A and dopamine transporter levels as markers of disease burden in early Parkinson's disease

Gennaro Pagano, et al.

Movement Disorders October 2019 34: 1505–1515

Frequency and phenotypic spectrum of KMT2B dystonia in childhood: A single-center cohort study

Miryam Carecchio, et al.

Movement Disorders October 2019 34: 1516–1527

Revising rapid-onset dystonia–parkinsonism: Broadening indications for *ATPIA3* testing

Ihtsham U. Haq, et al.

Movement Disorders October 2019 34: 1528–1536

Cortical network fingerprints predict deep brain stimulation outcome in dystonia

Gabriel Gonzalez-Escamilla, et al.

Movement Disorders October 2019 34: 1537–1546

★Parkinsonism and spastic paraplegia type 7: Expanding the spectrum of mitochondrial Parkinsonism

Beatriz De la Casa-Fages, et al.

Movement Disorders October 2019 34: 1547–1561

Brief Reports

★No link between striatal dopaminergic axons and dopamine transporter imaging in Parkinson's disease

Emma A. Honkanen, et al.

Movement Disorders October 2019 34: 1562–1566

Morphological MRI investigations of the hypothalamus in 232 individuals with Parkinson's disease

Martin Gorges, et al.

Movement Disorders October 2019 34: 1566–1570

Intronic (TTTGA)_n insertion in *SAMD12* also causes familial cortical myoclonic tremor with epilepsy

Zhidong Cen, et al.

Movement Disorders October 2019 34: 1571–1576

Movement Disorders Vol. 34 No. 11**Editorial**

Perivascular spaces in basal ganglia — An innocent bystander in Parkinson's disease?

Tatjana Rundek, et al.

Movement Disorders November 2019 34: 1585–1587

Reviews

Twenty years on: Myoclonus-dystonia and ε-sarcoglycan — neurodevelopment, channel, and signaling dysfunction
Elisa Menozzi, et al.
Movement Disorders November 2019 34: 1588–1601

Nomenclature of Genetically Determined Myoclonus Syndromes: Recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force
Sterre van der Veen, et al.
Movement Disorders November 2019 34: 1602–1613

One Decade Ago, One Decade Ahead

Editor’s note: This is nature speaking to us in a language we don’t understand
Jose A. Obeso
Movement Disorders November 2019 34: 1614–1615

Ten-Year Reflections on the Neurophysiological Abnormalities of Focal Dystonias in Humans
Antonella Conte, et al.
Movement Disorders November 2019 34: 1616–1628

Multiple System Atrophy: Recent Developments and Future Perspectives
Wassilios G. Meissner, et al.
Movement Disorders November 2019 34: 1629–1642

Hot Topics

Amyloid Fibers Reveal Themselves With Near-Infrared
Alain Buisson and Michael Deressac
Movement Disorders November 2019 34: 1643

Research Articles

★Early limbic microstructural alterations in apathy and depression in de novo Parkinson’s disease
Stéphane Prange, et al.
Movement Disorders November 2019 34: 1644–1654

★Neuropathologic basis of frontotemporal dementia in progressive supranuclear palsy
Nobutaka Sakae, et al.
Movement Disorders November 2019 34: 1655–1662

★Examining the Reserve Hypothesis in Parkinson’s Disease: A Longitudinal Study
Pei-Chen Lee, et al.
Movement Disorders November 2019 34: 1663–1671

★Magnetic Resonance Imaging–Visible Perivascular Spaces in Basal Ganglia Predict Cognitive Decline in Parkinson’s Disease
Yae Won Park, et al.
Movement Disorders November 2019 34: 1672–1679

Evidence From Parkinson’s Disease That the Superior Colliculus Couples Action and Perception
Elena Pretegianni, et al.
Movement Disorders November 2019 34: 1680–1689

Pro-Saccades Predict Cognitive Decline in Parkinson’s Disease: ICICLE-PD
Samuel Stuart, et al.
Movement Disorders November 2019 34: 1690–1698

Seeding of protein aggregation causes cognitive impairment in rat model of cortical synucleinopathy
Elena Espa, et al.
Movement Disorders November 2019 34: 1699–1710

Alterations in Blood Monocyte Functions in Parkinson’s Disease
Sara Konstantin Nissen, et al.
Movement Disorders November 2019 34: 1711–1721

Brief Reports

Interleaved deep brain stimulation for dyskinesia management in Parkinson’s disease
Camila C. Aquino, et al.
Movement Disorders November 2019 34: 1722–1727

Dyskinesia-inducing lead contacts optimize outcome of subthalamic stimulation in Parkinson’s disease
Walid Bouthour, et al.
Movement Disorders November 2019 34: 1728–1734

Pallidal low-frequency activity in dystonia after cessation of long-term deep brain stimulation
Ute Scheller, et al.
Movement Disorders November 2019 34: 1734–1739

Peripheral Blood Inflammatory Cytokines in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder
Ryul Kim, et al.
Movement Disorders November 2019 34: 1739–1744

Movement Disorders Vol. 34 No. 12

Editorials

The End of a Cycle: A Unique Perspective in the Evolution of *Movement Disorders*
Jose A. Obeso
Movement Disorders December 2019 34: 1755–1757

Neuroinflammation: Fanning the fire of L-dopa-induced dyskinesia
Christopher Bishop
Movement Disorders December 2019 34: 1758–1760

Reviews

Tremor habituation to deep brain stimulation: Underlying mechanisms and solutions
Alfonso Fasano and Rick C. Helmich
Movement Disorders December 2019 34: 1761–1773

The spectrum of involuntary vocalizations in humans: A video atlas
Tina Mainka, et al.
Movement Disorders December 2019 34: 1774–1791

One Decade Ago, One Decade Ahead

Editor’s Note: Deep Brain Stimulation and Functional Neurosurgery for Movement Disorders: Is the Current Cycle Waning?
Jose A. Obeso
Movement Disorders December 2019 34: 1792–1794

Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy
Paul Krack, et al.
Movement Disorders December 2019 34: 1795–1810

Gaps & Controversies

Driving genotype treatment options down the right path(way)
Owen A. Ross and Ignacio F. Mata
Movement Disorders December 2019 34: 1811–1813

Viewpoint

Movement Disorders Journal: Yesterday, Today, Tomorrow, and Always

Jose A. Obeso, et al.

Movement Disorders December 2019 34: 1814–1816

Hot Topics

TPPP/p25 α Is an old and new therapeutic target in multiple system atrophy

Tomoyuki Ishimoto and Hodaka Yamakado

Movement Disorders December 2019 34: 1817

Research Articles

Immunomodulatory drugs alleviate L-dopa-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease

Laura Boi, et al.

Movement Disorders December 2019 34: 1818–1830

Pavement patterns can be designed to improve gait in Parkinson's disease patients

Ota Gál, et al.

Movement Disorders December 2019 34: 1831–1838

★Genomewide association study of Parkinson's disease clinical biomarkers in 12 longitudinal patients' cohorts

Hirohisa Iwaki, et al.

Movement Disorders December 2019 34: 1839–1850

The Genetic Architecture of Parkinson Disease in Spain: Characterizing Population-Specific Risk, Differential Haplotype Structures, and Providing Etiologic Insight

Sara Bandres-Ciga, et al.

Movement Disorders December 2019 34: 1851–1863

The Parkinson's Disease Mendelian Randomization Research Portal

Alastair J. Noyce, et al.

Movement Disorders December 2019 34: 1864–1872

Sex differences in Parkinson's disease: A transcranial magnetic stimulation study

Kaja Kolmancic, et al.

Movement Disorders December 2019 34: 1873–1881

Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C Is Associated With a Reduced Risk of Parkinsonism

Tung-Hung Su, et al.

Movement Disorders December 2019 34: 1882–1890

★Exercise increases caudate dopamine release and ventral striatal activation in Parkinson's disease

Matthew A. Sacheli, et al.

Movement Disorders December 2019 34: 1891–1900

Sensory dysregulation in tic disorders is associated with executive dysfunction and comorbidities

Nicolette Soler, et al.

Movement Disorders December 2019 34: 1901–1909

Brief Reports

How different aspects of motor dysfunction influence day-to-day function in huntington's disease

Noelle E. Carlozzi, et al.

Movement Disorders December 2019 34: 1910–1914

★Prodromal Marker Progression in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Sample Size for Clinical Trials

Fatimah Alotaibi, et al.

Movement Disorders December 2019 34: 1914–1919

The largest caucasian kindred with dentatorubral-pallidoluysian atrophy: A founder mutation in italy

Silvia Grimaldi, et al.

Movement Disorders December 2019 34: 1919–1924

Movement Disorders

日本語版 Vol. 8 No. 2

後援・提供：協和キリン株式会社

企画・制作：ワイリー・パブリッシング・ジャパン株式会社

112-0002 東京都文京区小石川 1-28-1 小石川桜ビル 4F

電話 03-3830-1221 (代表), FAX 03-5689-7276

Wiley Publishing Japan K.K. が著作権を保有します。

本誌の日本語訳は International Parkinson and Movement Disorder Society の許可を得てワイリー・パブリッシング・ジャパンが作成しています。

邦訳作成には細心の注意を払い可能な限りその正確性を維持するよう努めていますが、John Wiley & Sons A/S およびワイリー・パブリッシング・ジャパン、日本語版編集機構がいかなる責任を負うものではなく、その情報の完全さ正確さを保証するものではありません。

また、掲載されている記事には本邦における未承認薬および適応外、用法・用量外の情報が含まれる場合があります。薬剤の使用については製品添付文書をご参照ください。

本書の内容を無断で複写・転載・修正することを禁じます。