



Movement Disorders

日本語版 Vol.9 No.4 November 2021

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

順天堂大学大学院医学研究科 神経学 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
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

Brit Mollenhauer
Kassel, Germany

Alice Nieuwboer
Leuven, Belgium

Kathleen Poston
Palo Alto, California, USA

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

Gaps & Controversies Editors

Roberto Erro
Salerno, Italy

Alfonso Fasano
Toronto, Ontario, Canada

Francesca Morgante
London, United Kingdom

Social Media & Hot Topics Editor

Vikas Kotagal
Ann Arbor, Michigan, USA

CME Editor

Sara Schaefer
New Haven, Connecticut, USA

History of Movement Disorders Section Editor

Kalyan Bhattacharyya
Kolkata, India

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

Lucilla Parnetti
Perugia, Italy

Ron Postuma
Montreal, Quebec, Canada

Aldo Quattrone
Catanzaro, Italy

Alvaro Sanchez-Ferro
Madrid, Spain

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 ©2020 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 2021

ISSN 1881-901X

© 2021 Wiley Publishing Japan K.K.

Tokyo Office: Nomura Fudosan Nishi Shinjuku Bldg. 8F, 8-4-2 Nishi Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

Telephone: 81-3-4520-9011 Fax: 81-3-4520-9059

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

e-mail: ProductionJapan@wiley.com

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.9 No.4 November 2021

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 順天堂大学大学院医学研究科 神経学 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

■ DANTE パルスを用いた神経メラニン感受性 MRI	2
■ 4 リピートタウオパチーにおける神経炎症の <i>in vivo</i> 評価	4
■ 特発性 REM 睡眠行動異常症およびパーキンソニズムにおける皮膚シヌクレイン病変の免疫組織化学的検出	6
■ パーキンソン病における運動症状の初発部位と進行：上肢から始まる	8
■ MIND 食および地中海食はパーキンソン病の発症遅延と関連する	10
■ 体性感覚抑制および可塑性の障害はジストニア発症の必須条件ではない	12
■ ドイツにおけるパーキンソン病を伴う新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 入院患者の臨床プロファイルと死亡率	14
■ グルコセレブロシダーゼ遺伝子の多様体 (バリエント) を保有するパーキンソン病患者の GCCase, スフィンゴ脂質, α -シヌクレインの CSF プロファイルには遺伝子変異が影響を及ぼす	16
■ 淡蒼球における高周波数の電位振動現象 (oscillation)：パーキンソン病の病態生理学的バイオマーカーか？	18
■ パーキンソン病における non-motor fluctuation：Non-Motor Fluctuation Assessment 質問票の妥当性検証	20
■ パーキンソン病の発症リスクと進行に関する決定因子としての 2 型糖尿病	22
■ 本態性振戦患者の小脳半球では登上線維が側方に伸びて多くのプルキンエ細胞樹状突起と交差する	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・ご購入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】

DANTE パルスを用いた神経メラニン感受性 MRI

Neuromelanin-Sensitive Magnetic Resonance Imaging Using DANTE Pulse

Sonoko Oshima, MD,¹ Yasutaka Fushimi, MD, PhD, Tomohisa Okada, MD, PhD, Satoshi Nakajima, MD, PhD, Yusuke Yokota, MD, PhD, Atsushi Shima, MD, John Grinstead, PhD, Sinyeob Ahn, PhD, Nobukatsu Sawamoto, MD, PhD, Ryoosuke Takahashi, MD, PhD, and Yuji Nakamoto, MD, PhD

¹Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

Movement Disorders, Vol. 36, No. 4, 2021, pp.874-882

背景

神経メラニン感受性 MRI が開発されているが、現行の手法では比較的長いスキャン時間が必要である。しかし、delay alternating with nutation for tailored excitation (DANTE) パルスを伴う black blood 法、可変フリップ角、高速スピエコー法を用いた T1 強調画像 (T1-SPACE) (DANTE T1-SPACE) では、短いスキャン時間で比較的高い解像度が得られる。本研究の目的は、黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta; SNpc) の神経メラニンの可視化における DANTE T1-SPACE の能力を評価することである。

方法

健常対照被験者 49 例およびパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者 25 例を対象とした。健常対照被験者において、DANTE T1-SPACE および DANTE パルスを伴わない T1-SPACE を取得し、SNpc のコントラスト比および高信号 SNpc 領域 (閾値よりも高輝度のピクセルを示す領域) を評価した。DANTE T1-SPACE の診断能を評価するため、コントラスト比および高信号領域を健常対照群と PD 患者群との間で比較し、受信者動作特性 (ROC) 解析を行った。また、DANTE T1-SPACE および

既報のグラジエントエコー法による神経メラニン画像 (gradient echo neuromelanin; GRE-NM) の曲線下面積 (area under the curve; AUC) を比較した。各解析には、原画像空間 (native space) のオリジナル画像および Montreal Neurological Institute (MNI) 標準空間に変換した画像を用いた。 $p < 0.05$ を有意とみなした。

結果

DANTE T1-SPACE では、T1-SPACE との比較において、コントラスト比が有意に高く、高信号領域も有意に大きかった (Wilcoxon 符号付き順位検定)。DANTE T1-SPACE において、健常対照被験者では PD 患者と比較し、コントラスト比が有意に高く、高信号領域も有意に大きかった (Mann-Whitney U 検定)。原画像空間 (native space) の解析における高信号領域により、最良の AUC (0.94) が認められた。DANTE T1-SPACE は GRE-NM と同程度に高い AUC を示した。

結論

DANTE T1-SPACE により SNpc の神経メラニンは良好に可視化され、PD の評価に有用である可能性が示された。

(監訳：宇川 義一)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 磁気共鳴画像, 神経メラニン, 黒質

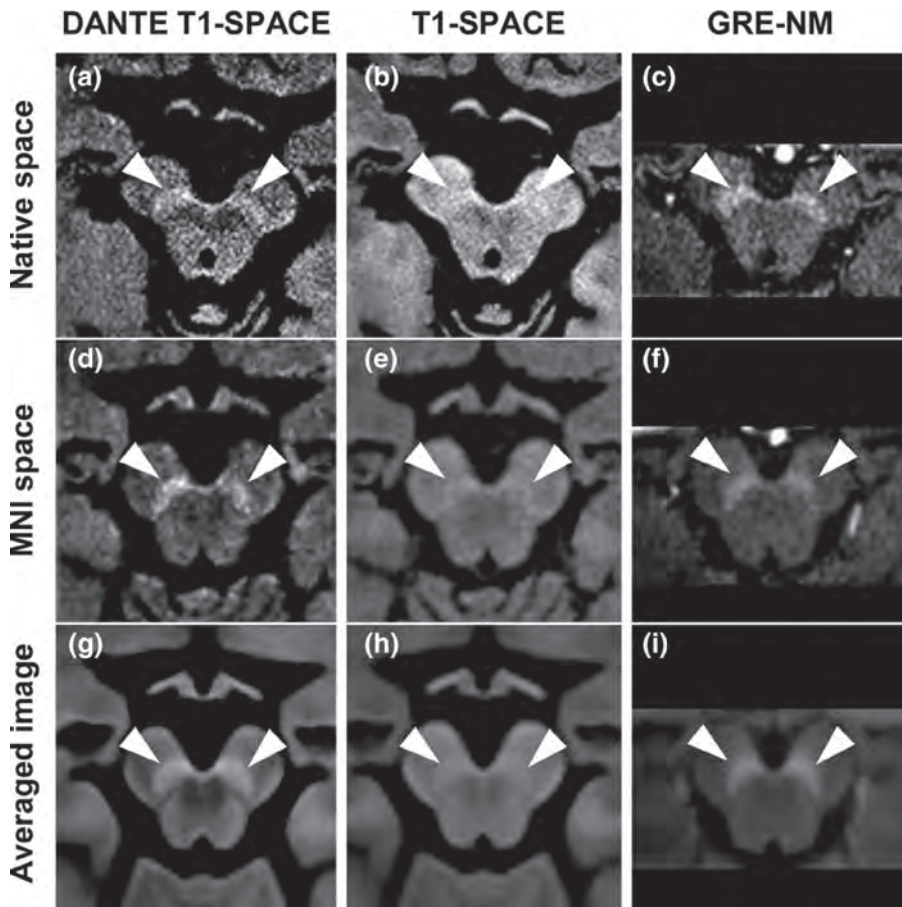


Figure 1 健常対照被験者 1 例の原画像空間 (native space) (上段) および MNI 標準空間 (中段) における DANTE T1-SPACE, T1-SPACE および GRE-NM。下段は、健常対照被験者全例の MNI 標準空間における平均化した画像を示す。矢頭は SNpc を示す。

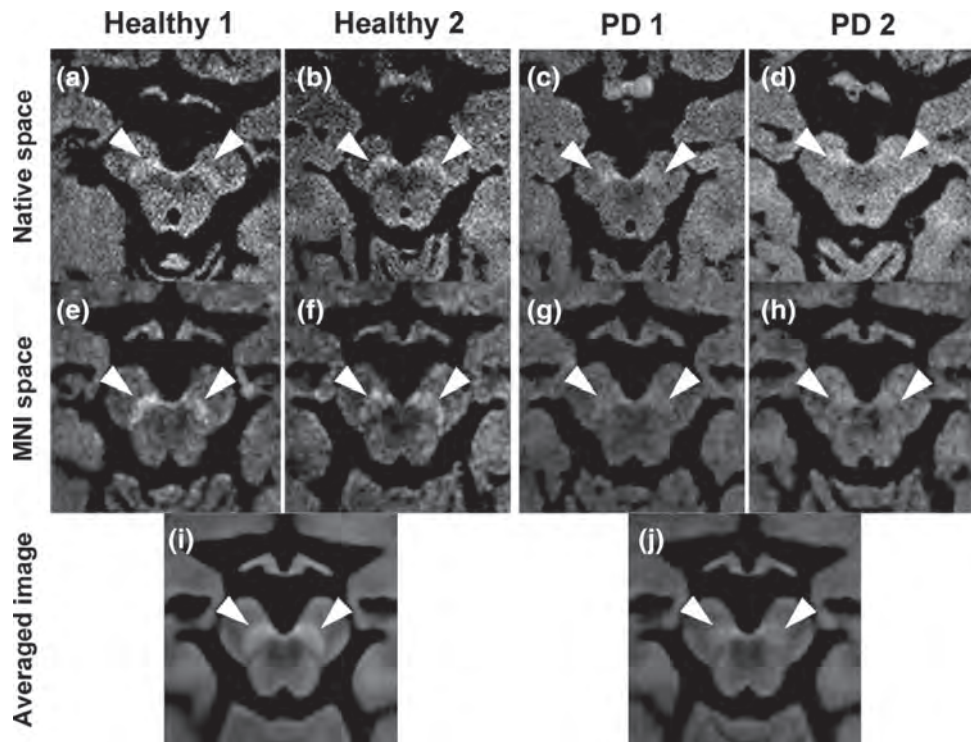


Figure 2 健常対照被験者 (a, b, e, f) および PD 患者 (c, d, g, h) の原画像空間 (native space) (上段) および MNI 標準空間 (中段) における DANTE T1-SPACE。下段は、MNI 標準空間における平均化した画像を示す。矢頭は SNpc を示す。

4 リPEAT タウオパチーにおける神経炎症の *in vivo* 評価

In Vivo Assessment of Neuroinflammation in 4-Repeat Tauopathies

Carla Palleis, MD,¹ Julia Sauerbeck, Leonie Beyer, MD, Stefanie Harris, Julia Schmitt, Estrella Morenas-Rodriguez, PhD, Anika Finze, Alexander Nitschmann, Francois Ruch-Rubinstein, Florian Eckenweber, Gloria Biechele, Tanja Blume, MSc, Yuan Shi, PhD, Endy Weidinger, MD, Catharina Prix, MD, Kai Bötzel, MD, Adrian Danek, MD, Boris-Stephan Rauchmann, MD, Sophia Stöcklein, MD, Simon Lindner, PhD, Marcus Unterrainer, MD, Nathalie L. Albert, MD, Christian Wetzel, PhD, Rainer Rupprecht, MD, Axel Rominger, MD, Peter Bartenstein, MD, Jochen Herms, MD, Robert Perneczky, MD, Christian Haass, PhD, Johannes Levin, MD, Günter U. Höglinger, MD, and Matthias Brendel, MD

¹Department of Neurology, University Hospital of Munich, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) Munich, Munich, Germany

Movement Disorders, Vol. 36, No. 4, 2021, pp.883-894

背景

4 リPEAT タウオパチー (4-repeat tauopathies; 4RT) を含む神経変性疾患の治療標的として、神経炎症に対する関心が高まっている。

目的

今回の横断研究の目的は、4RT である大脳皮質基底核変性症と進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) におけるミクログリア活性化のバイオマーカーとして、18 kDa トランスロケーター蛋白質 (translocator protein; TSPO) の陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography; PET) (TSPO-PET) を検討することである。

方法

4 リPEAT (4-repeat; 4R) タウのマウスモデルにおいてミクログリアを薬理的に枯渇させ、TSPO のトレーサである ¹⁸F-GE-180 の特異的結合を一連の PET で検討した。大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome; CBS) 患者 30 例 (68 ± 9 歳, 女性 16 例), PSP 患者 14 例 (69 ± 9 歳, 女性 8 例) および対照被験者 13 例 (70 ± 7 歳, 女性 7 例) において TSPO-PET を実施した。TSPO-PET の結果の群比較および疾患進行パラメータとの関連性は、脳領域に基づくボクセル単位の解析で評価した。

結果

4R タウのマウスモデルにおいてミクログリアを薬理的に枯渇させると、トレーサ結合は有意に低下した (対応のある Student *t* 検定)。CBS 患者および PSP 患者の皮質下脳領域では、対照被験者と比較して TSPO 標識の上昇が認められ、淡蒼球内節で最も顕著であった。また、CBS 患者のみにおいて、運動野および補足運動野でもトレーサ結合の上昇が認められた。TSPO 標識は、CBS および PSP の疾患進行パラメータとの相関を示さなかったが、多数の脳領域における TSPO 標識の識別対象 (classifier) により、4RT 患者を高い感度で検出可能であった。

結論

今回のデータから、¹⁸F-GE-180 PET により 4RT 患者の脳におけるミクログリア活性化が検出され、4RT の各臨床型の病変好発部位と一致することが示された。TSPO-PET は、4RT における神経炎症のモニタリングに有用である可能性がある。

(監訳: 梶 龍児)

● KEY WORD ● 大脳皮質基底核症候群, 4 リPEAT タウオパチー, 進行性核上性麻痺, sTREM2, トランスロケーター蛋白質

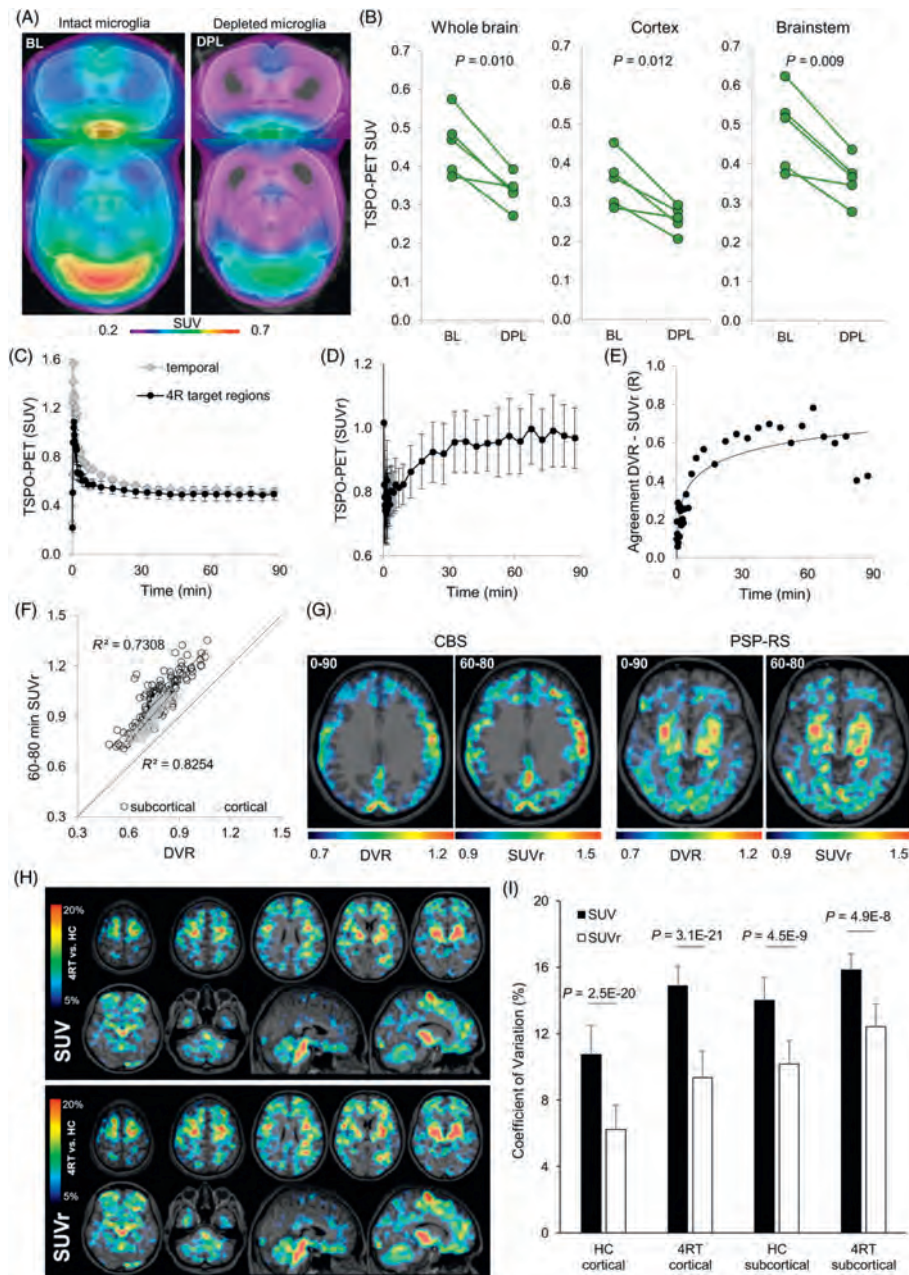


Figure 1 ヒト 4RT の TSPO-PET におけるトレーサの特異性に関する前臨床的検証と方法論的検討。マウス試験：(A) P301S マウスの MRI 標準テンプレート上の冠状断像（線条体層）および横断像の ^{18}F -GE-180 TSPO-PET 画像は、ミクログリア枯渇処理の 7 週目 (DPL) の脳トレーサ取り込みがベースライン時 (BL) と比較して著しく低下していることを示す。画像は、P301S マウス 5 匹の平均標準化取り込み値 (standardized uptake value; SUV) を示す。(B) これらのスパゲッティプロットは、P301S マウスの各標的領域におけるベースライン時およびミクログリア枯渇時の個別の TSPO-PET SUV の変化を示す。 p 値は対応のある Student t 検定による。ヒト試験：4RT 患者 11 例 (CBS : 6 例, PSP : 5 例) による値を示す (C ~ F)。(C) 4RT の標的領域 (19 の脳領域の平均値 \pm 標準偏差) および側頭葉外側の擬似基準 (pseudo-reference) 組織の時間 - 活性曲線。(D) 擬似基準 (pseudo-reference) 組織における結合で除算した 4RT の標的領域の時間 - 活性比曲線 (19 の脳領域の平均値 \pm 標準偏差)。(E) 90 分のスキャン時間における各フレームの分布容積比 (distribution volume ratio; DVR) と SUV 比 (standardized uptake value ratio; SUVR) との一致度。各ドットは、4RT の 19 の標的領域における平均 Pearson 相関係数 (R) を示す。(F) 各患者レベルで定量した皮質および皮質下 4RT 標的領域の DVR と 60 分 ~ 80 分の SUVR との一致度。(G) CBS 患者 1 例 (58 歳男性, Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSPRS) : 27, 罹病期間 : 37 ヶ月, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) : 14) および Richardson 症候群型の進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy-Richardson syndrome; PSP-RS) 患者 1 例 (74 歳男性, PSPRS : 18, 罹病期間 : 10 ヶ月, MoCA : 22) における DVR と 60 分 ~ 80 分の SUVR との画像上の一貫性を示す個別例。 ^{18}F -GE-180 TSPO-PET 画像の横断像を標準 MRI アトラスに投射している。(H) 4RT 患者 44 例および健常対照被験者 13 例の ^{18}F -GE-180 TSPO-PET の群平均における SUV および SUVR の差 (%) を示すマップ。差 (%) は横断像および矢状断像において標準 MRI アトラスに投射している。(I) SUV および SUVR における変動係数の比較。バーは、皮質 (12 例) および皮質下 (7 例) の 4RT の標的領域における変動係数の平均値 \pm 標準偏差を示す。 p 値は対応のある Student t 検定による。

特発性 REM 睡眠行動異常症およびパーキンソニズムにおける皮膚シヌクレイン病変の免疫組織化学的検出

Immunohistochemical Detection of Synuclein Pathology in Skin in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Parkinsonism

Ahmed Al-Qassabi, MD,^{1,2} Tsu-Shuen Tsao, PhD, Adriana Racolta, PhD, Thomas Kremer, PhD, Marta Cañamero, MD, PhD, Anton Belousov, PhD, Madison A. Santana, MA, Rachel C. Beck, MPH, Hongjun Zhang, MS, Jeffrey Meridew, BS, Judith Pugh, MD, Fangru Lian, MD, Mark D. Robida, PhD, Mirko Ritter, PhD, Christian Czech, PhD, Thomas G. Beach, MD, PhD, Lidija Pestic-Dragovich, PhD, Kirsten I. Taylor, PhD, Wagner Zago, PhD, Lei Tang, PhD, Sebastian Dziadek, PhD, and Ronald B. Postuma, MD, MSc

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

²Sultan Qaboos University Hospital, Muscat

Movement Disorders, Vol. 36, No. 4, 2021, pp.895-904

背景

最近の研究では、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の末梢神経系の生検可能部位において異常な α -シヌクレイン沈着がみられることが報告されている。この知見は PD の臨床診断において大きな意義をもつ。また、末梢神経系の生検可能部位における α -シヌクレイン沈着が早期に生じるとすれば、前駆期 PD の組織診断が可能となりうる。

目的

本研究の目的は、特発性 REM 睡眠行動異常症 (idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; iRBD) 患者、PD 患者、非定型パーキンソニズム患者、対照被験者において、皮膚の病的 α -シヌクレイン沈着を検出する自動化明視野免疫組織化学アッセイを開発し、検証することである。

方法

アッセイの開発を目的に、剖検で確認されたレビー小体病患者 28 例および対照被験者 23 例において、剖検皮膚組織の生検を実施した。セリン 129 リン酸化 α -シヌクレインおよび汎ニューロンマーカーの蛋白質遺伝子産物 9.5 (PGP9.5) を検出する新規のデュアル免疫組織化学アッセイによる自動染色装置を用い、病的な α -シヌクレインを染色した。本アッセイの妥当性検証後、被験者

79 例 (iRBD: 28 例, PD: 20 例, 非定型パーキンソニズム: 10 例, 対照被験者 21 例) の傍第 8 頸椎領域から 1 つの 3 mm パンチ皮膚生検検体を採取した。臨床診断を伏せた状態で評価担当者が生検検体を評価した。

結果

今回開発した免疫組織化学アッセイでは、ホスファターゼおよびプロテアーゼを複合処理することにより、病的な α -シヌクレインと非病的な α -シヌクレインを鑑別できた。剖検検体を用いた検討では、レビー小体 28 検体中 26 検体が陽性を示し、対照 23 検体はいずれも陽性ではなかった。生体の被験者のパンチ生検検体を用いた検討では、iRBD 患者 23 例 (82%), PD 患者 14 例 (70%), 非定型パーキンソニズム患者 2 例 (20%) が陽性を示し、対照被験者で陽性結果は認められなかった (0%)。3 年間の追跡調査後、ベースライン時の生検結果に合致する形で、iRBD 患者 8 例において、明確な神経変性症候群への臨床病型の変化 (phenoconversion) が認められた。

結論

1 つの 3 mm パンチ生検検体を用いた場合でも、皮膚の病的 α -シヌクレイン沈着の所見は、臨床的 PD および前駆期 PD の両者の診断手段として十分に有望である。

(監訳: 高橋 良輔)

● KEY WORD ● α -シヌクレイン, PGP9.5, UCHL1, RBD, パーキンソン病, 皮膚生検

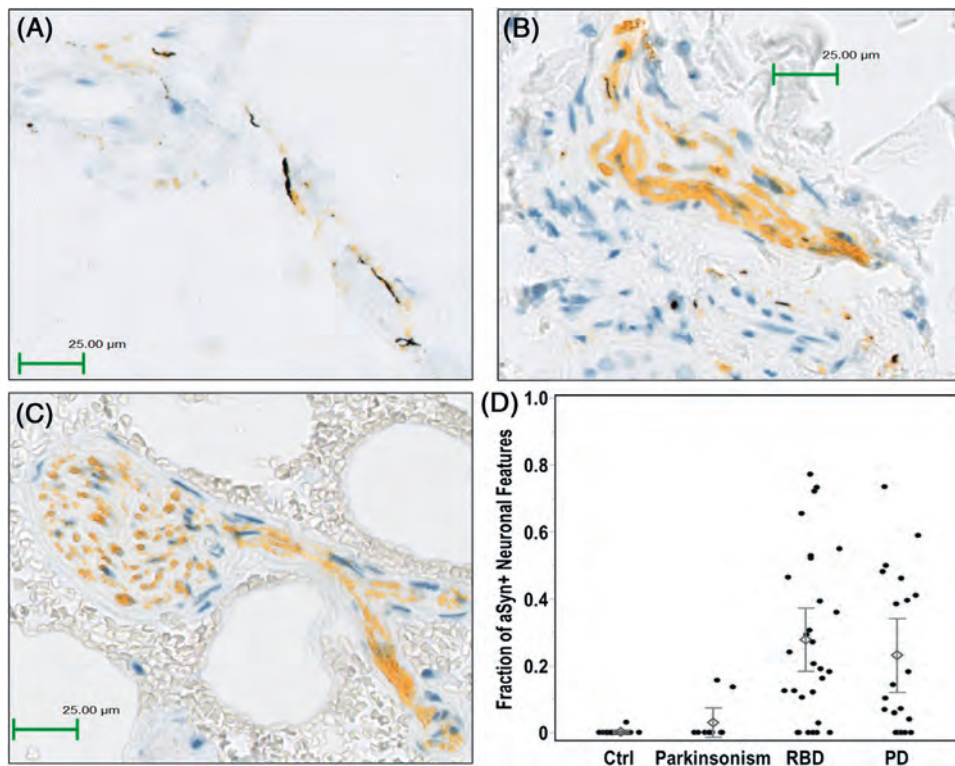


Figure 4 (A) PD 患者 1 例および (B) iRBD 患者 1 例の皮膚生検検体におけるニューロン構造 (dabcyI 黄色染色) と病的な α -シヌクレイン沈着 (銀黒色染色) との共局在の例。(C) 対照被験者 1 例の皮膚生検検体では、dabcyI 染色された PGP9.5 のみが認められ、銀染色される病的な α -シヌクレインはみられなかった。(D) 診断別の各生検検体 (被験者につき切片 8 枚すべてを使用) の PGP9.5 陽性ニューロンにおける病的 α -シヌクレイン陽性率の散布図。菱形は、病的 α -シヌクレイン陽性ニューロンの平均割合を示す。エラーバーは、対応する平均値 \pm 1 標準誤差に相当する。Ctrl = 対照, PD = パーキンソン病, iRBD = 特発性 REM 睡眠行動異常症。

パーキンソン病における運動症状の初発部位と進行： 上肢から始まる

Motor Onset Topography and Progression in Parkinson's Disease: the Upper Limb Is First

Mariana H.G. Monje, MD, PhD,^{1,2} Álvaro Sánchez-Ferro, MD, PhD, José A. Pineda-Pardo, PhD, Lydia Vela-Desojo, MD, PhD, Fernando Alonso-Frech, MD, PhD, and José A. Obeso, MD, PhD

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

²Department of Anatomy, Histology and Neuroscience, Universidad Autónoma Madrid, Madrid, Spain

Movement Disorders, Vol. 36, No. 4, 2021, pp.905-915

目的

薬剤未投与の早期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の前向きコホートにおいて、PD の運動症状の初発部位および進行について明らかにする。

方法

一側性の症状を伴う最近診断された (18 ヶ月以内) PD 患者と、年齢および性別をマッチさせた健常対照被験者のコホートを本研究に登録した。様々な標準的な臨床測

定および客観的かつ定量的な運動学的測定により、最も高度の症状がみられる身体領域を特定した。Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) のデータを用い、結果の外部検証を行った。

結果

薬剤未投与 PD 患者 25 例および健常対照被験者 21 例を検討した。患者の自己評価、神経内科医の印象および Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease

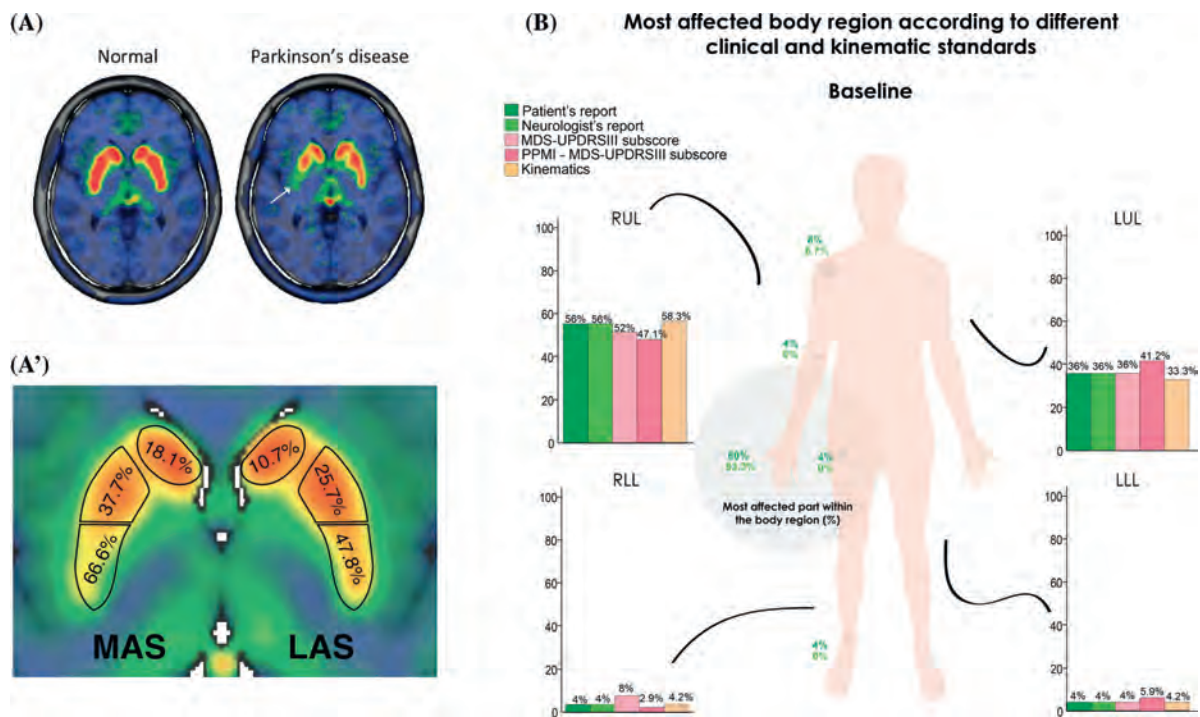


Figure 1 PDの初発運動症状。(A) 最近診断されたPD患者の代表例1例の後部被殻における非対称性のドパミン枯渇 (白色矢印、右側)を示す¹⁸F-dopa PET-MRI。健常対照被験者(左側)との比較。(A') 健常対照被験者と比較した早期PD患者の¹⁸F-dopa取り込みの低下(%)は、症状優位側の対側の後部被殻で顕著である。(B) 試験開始時における患者および神経内科医の報告、MDS-UPDRS Part III (運動症状の調査) サブスコア、PPMIのデータ、運動学的解析により最も高度の症状がみられた身体領域を示す。色付き棒グラフは、最も高度の症状がみられた身体領域内の部位の分布について、患者および神経内科医の報告等に分けて示している。円の大きさは、最も高度の症状がみられた部位の割合(%)を示し、上肢遠位部の障害が多くみられる。LAS = 症状非優位側 (less affected side), LLL = 左下肢 (left lower limb), LUL = 左上肢 (left upper limb), MAS = 症状優位側 (most affected side), RLL = 右下肢 (right lower limb), RUL = 右上肢 (right upper limb)。

Rating Scale (MDS-UPDRS) スコアに基づき、初発時に最も高度の症状がみられた身体領域は上肢であった(92%)。患者の80%では上肢の中でも手部が初発部位であった。運動徴候は下肢にも進行したが、2年間の追跡調査期間を通じ、症状初発側と同側に限定されていた。様々な測定項目間で高い一致度(96%)が認められ、症状初発時に主体となるのは限局性の上肢運動障害であることが確認された。これらの結果は、定量的な運動学的解析およびPPMIのデータベースにおける同様のPD患者34例のコホートでも確認された。

結論 PDの運動症状は片側上肢の遠位部から始まる。上肢の運動能力範囲は多様性が高く、巧緻な運動機能の維持にはドパミン作動性線条体の高い機能が求められることが想定され、これが要因となってドパミン作動性線条体線維の脆弱性が他の身体領域よりも顕著に現れる可能性がある。こうした運動症状パターンの把握が、黒質線条体変性の進行および治療の推定的効果のモニタリングに役立つ可能性がある。

(監訳：近藤 智善)

● **KEY WORD** ● 体性機能局在 (somatotopy), 限局性の発症, 運動徴候, パーキンソン病, 運動学, 装着型電子機器

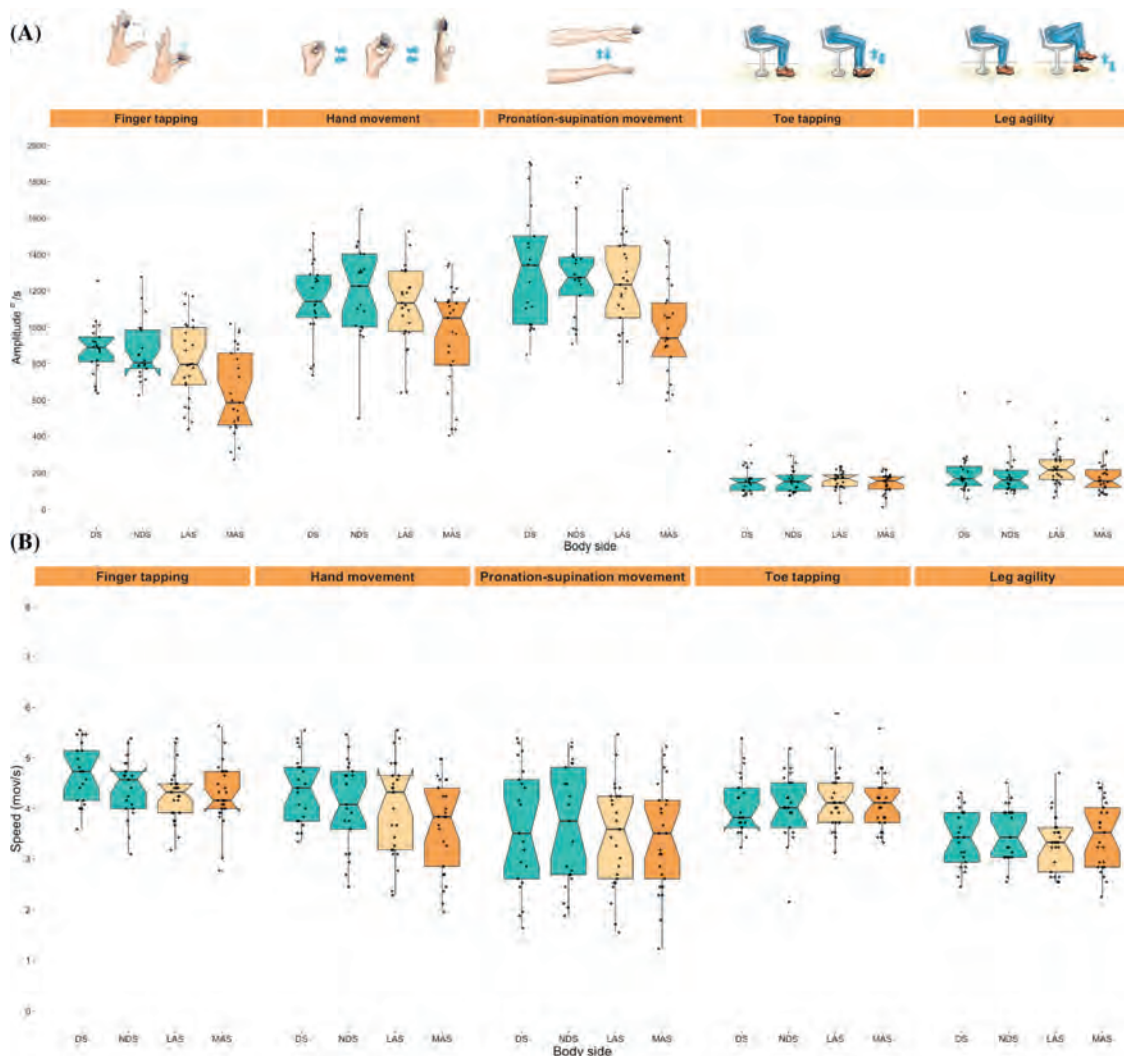


Figure 2 定量的測定。PD患者および健常対照被験者における運動課題。MDS-UPDRS Part III (運動症状の調査) セクションに含まれる運動の (A) 振幅および (B) 速度。健常対照被験者の優位 (利き) 側 (dominant side; DS) および非優位 (非利き) 側 (non-dominant side; NDS) とPD患者の症状非優位側 (LAS) および症状優位側 (MAS) について、各課題の結果を左側から右側の順に示す。

MIND 食および地中海食は パーキンソン病の発症遅延と関連する

MIND and Mediterranean Diets Associated with Later Onset of Parkinson's Disease

Avril Metcalfe-Roach, BSc,^{1,2} Adam C. Yu, MSc, Ella Golz, BA, Mihai Cirstea, MS, BSc, Kristen Sundvick, BSc, Daniel Kliger, BA, Liam H. Foulger, Melissa Mackenzie, MD, B. Brett Finlay, PhD, and Silke Appel-Cresswell, MD

¹Department of Microbiology and Immunology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

²Michael Smith Laboratories, UBC, Vancouver, British Columbia, Canada

Movement Disorders, Vol. 36, No. 4, 2021, pp.977-984

背景

MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) 食^{*}は、アルツハイマー病および認知機能低下の予防に有効であることが報告されているが、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) との関連性は十分評価されていない。本研究の目的は、MIND 食の摂取が PD の発症時年齢に対し、地中海食の摂取よりも優れた効果を発揮するかどうかを検討することである。

方法

PD 被験者 167 例および対照被験者 119 例を対象に Food Frequency Questionnaire による調査を実施し、MIND 食および地中海食 (従来型地中海食およびギリシア型地中海食の 2 種類) の摂取についてスコア化した。スコアは性別および PD の有無によるサブグループ間で比較し、PD 被験者における MIND 食および地中海食の摂取と発症時年齢との相関について、単変量および多変量線形モデルで検討した。

結果

女性のサブグループは、男性のサブグループと比較し、MIND 食の摂取スコアが高かった。MIND 食および地中海食の摂取スコアについて、PD の有無による差は認められなかった。PD の発症時年齢の遅延は、女性のサブ

グループにおける MIND 食摂取スコア高値と最も顕著に相関し、摂取スコアの第 1 三分位と第 3 三分位との間で最大 17.4 年の差が認められた ($p < 0.001$, 線形回帰分析)。女性のサブグループでは、ギリシア型地中海食の摂取も、すべての解析モデルを通じて PD の発症遅延と有意に関連した ($p = 0.05 \sim 0.03$, 線形回帰分析)。一方、男性では、ギリシア型地中海食の摂取のみが、すべての解析モデルを通じて PD の発症遅延との相関を示し、摂取スコアの第 1 三分位と第 3 三分位との間で最大 8.4 年の差が認められた ($p = 0.002$, 線形回帰分析)。

結論

今回の横断研究では、PD の発症時年齢と食習慣との間に高い相関が認められ、栄養に関する戦略が PD の発症を遅延させるための有効な手段となりうることが示唆される。今後のさらなる研究により、栄養に関連し、かつ性別に特異的な PD の病態生理学的機構および PD 有病率にみられる差の原因を解明できる可能性がある。

(監訳: 高橋 良輔)

※日本語版注釈: MIND 食に含まれる食品群の大半は地中海食とほぼ同じであるが、MIND 食の特徴として、葉物野菜、ベリー類、鶏肉の積極的な摂取が重視され、揚げ物と甘い物はなるべく控えるよう推奨されている。また、地中海食とは異なり、乳製品、ジャガイモ、果物 (ベリー類以外) の摂取については特に規定されていない。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 地中海食, MIND 食, 性差

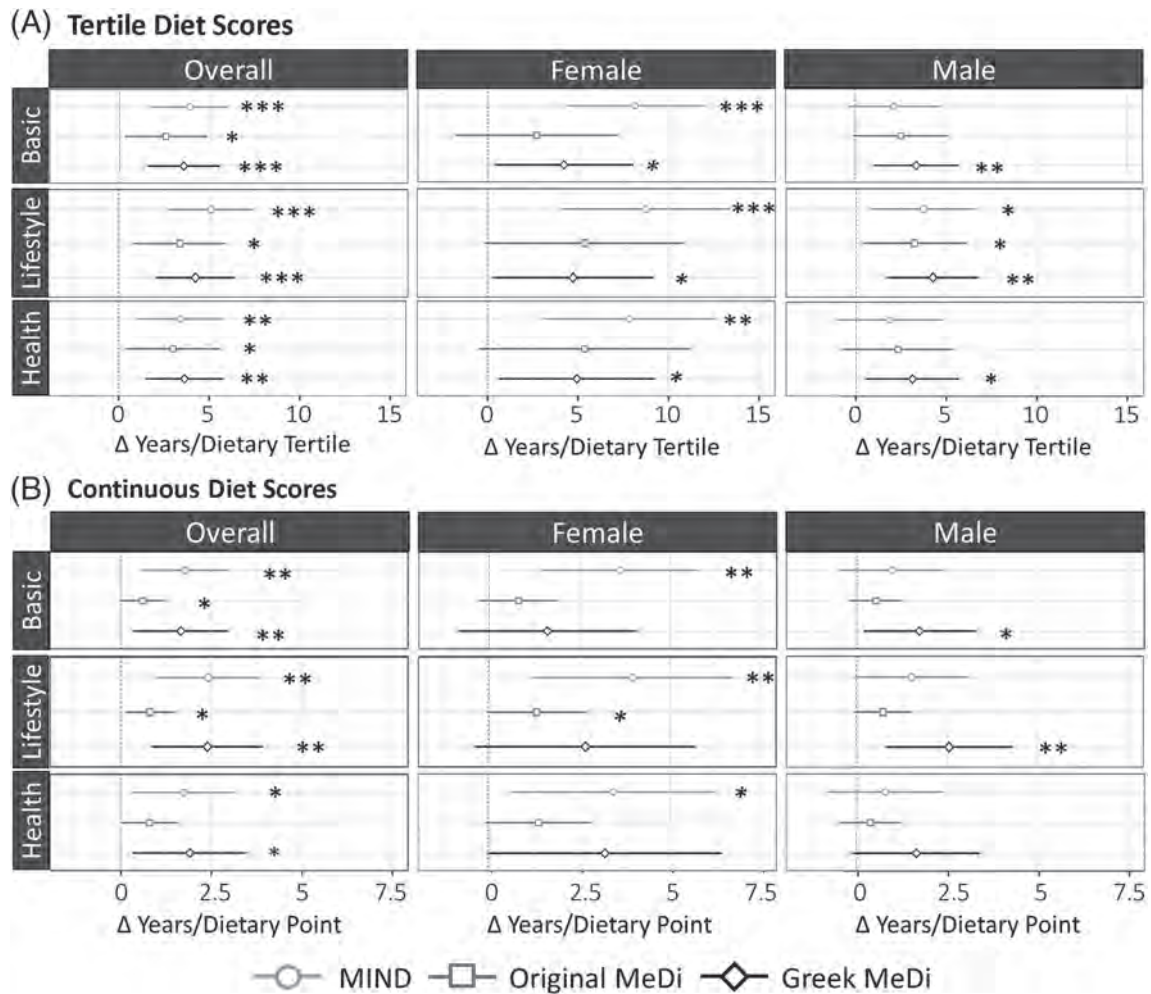


Figure 2 摂取スコアの (A) 三分位数および (B) 連続値 (10 点満点に調整済み) の単位増加あたりの PD 発症時年齢の推定変化 (β 値)。すべての推定値および 95%信頼区間 (横線で示す) の算出には多変量回帰分析を用いた。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 。

体性感覚抑制および可塑性の障害はジストニア発症の必須条件ではない

Defective Somatosensory Inhibition and Plasticity Are Not Required to Develop Dystonia

Anna Latorre, MD, PhD,¹ Antoniangela Cocco, MD, Kailash P. Bhatia, FRCP, MD, Roberto Erro, MD, PhD, Elena Antelmi, MD, PhD, Antonella Conte, MD, PhD, John C. Rothwell, PhD, and Lorenzo Rocchi, MD, PhD

¹Department of Clinical and Movement Neurosciences, Queen Square Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom

Movement Disorders, Vol. 36, No. 4, 2021, pp.1015-1021

背景

ジストニアはサブタイプによって、神経解剖学的基質および病態生理が異なる可能性がある。この見解は運動系に関する研究で支持されており、例えば、特発性ジストニアでは可塑性に異常がみられるが、大脳基底核病変に

よる二次性ジストニア (secondary dystonia; SD) では可塑性に異常はみられない。

目的

本研究の目的は、特発性ジストニア患者で報告されている体性感覚抑制および可塑性の異常が、大脳基底核障害

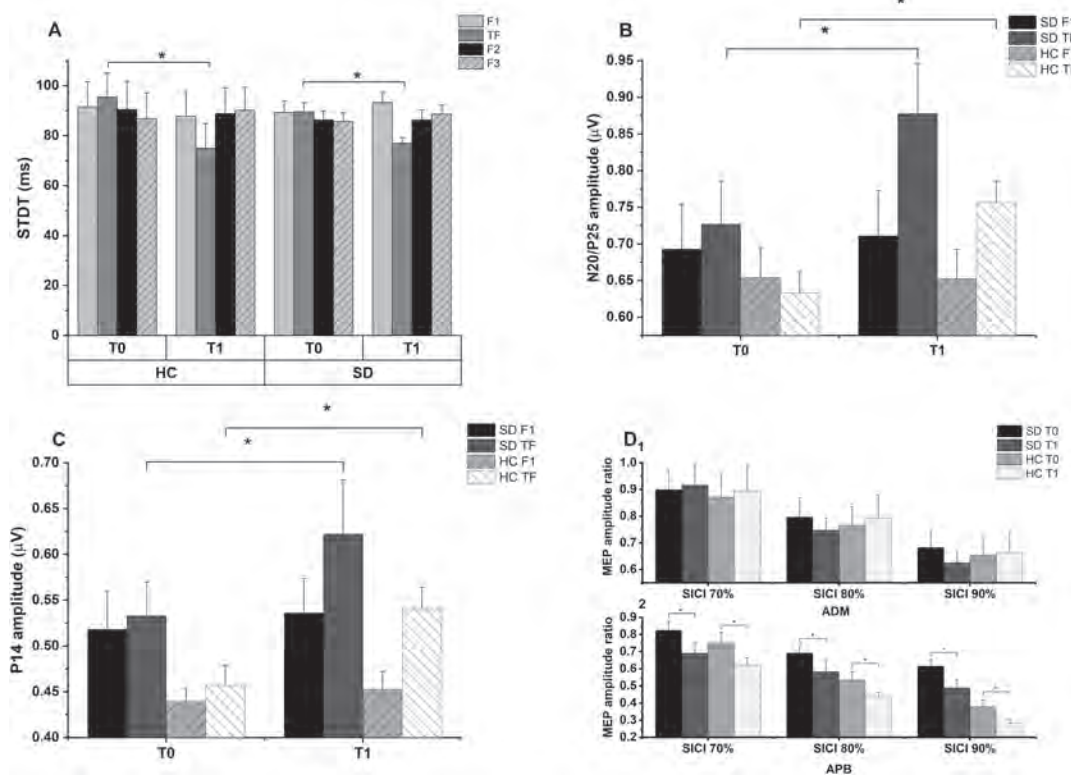


Figure 1 (A) 試験対象の指 (test finger; TF) に対する HF-RSS の実施前 (T0) および実施直後 (T1) における、HC および SD 患者の体性感覚時間弁別能の閾値 (threshold for somatosensory temporal discrimination; STDT)。試験対象の手の母指 (F1) および示指 (TF)、対側の手の母指 (F2) および示指 (F3) について示す。HF-RSS により、TF のみにおいて、STDT の有意な低下が認められた ($p < 0.01$, 混合モデルの分散分析)。(B, C) TF に対する HF-RSS の実施前 (T0) および実施後 (T1) における、HC および SD 患者の体性感覚誘発電位の N20/P25 (B) および P14 (C) 成分の振幅。試験対象の手の母指 (F1) および示指 (TF) の刺激で得られた振幅を示す。HF-RSS は、N20/P25 の振幅 (両群とも $p < 0.01$) および P14 の振幅 (両群とも $p < 0.01$) を有意に増加させた (混合モデルの分散分析)。(D) 経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation; TMS) による様々な強度の条件刺激 (conditioning stimulus; CS) (活動時運動閾値 (active motor threshold; AMT) の 70%、80% および 90%) における、短母指外転筋 (abductor pollicis brevis; APB) および小指外転筋 (abductor digiti minimi; ADM) で測定した SICI に対する HF-RSS の効果。HF-RSS の実施前 (T0) および実施後 (T1) における HC および SD 患者について示す。HF-RSS は、APB において、TMS による条件刺激の強度に関わらず SICI を上昇させたが、ADM では SICI の上昇はみられなかった (すべて $p < 0.05$, 混合モデルの分散分析)。アスタリスクは統計学的有意差を示す。エラーバーは標準誤差を示す。MEP = 運動誘発電位。

によるジストニア患者でもみられるかどうかを検討することである。

方法 -----
 大脳基底核病変による後天性ジストニア患者 10 例と健康対照被験者 (healthy control subject; HC) 12 例を本試験に登録した。試験開始時および 45 分間の高頻度反復体性感覚刺激 (high-frequency repetitive somatosensory stimulation; HF-RSS) の単回実施後、電気生理学的検査を実施した。電気生理学的検査では、体性感覚時間弁別能、体性感覚誘発電位 [早期および後期の高周波数電位振動現象 (oscillation), N20/25 および P14 成分の空間抑制比 (spatial inhibition ratio) の測定を含む]、二連発刺激による体性感覚誘発電位の回復サイクル、一次運動野の短潜時皮質内抑制 (short-interval intracortical inhibition; SICI) を検討した。

結果 -----
 特発性ジストニア患者に関するこれまでの報告とは異なり、後天性ジストニア患者では、HF-RSS の実施前または実施後の電気生理学的検査において、HC との差が認められなかった。ただし、SICI は例外であり、試験開始時、後天性ジストニア患者では HC と比較して低下が認められた。

結論 -----
 本試験のデータから、ジストニアの臨床発現には、体性感覚抑制の低下および皮質可塑性の亢進は必ずしも必要とされないこと、また、特発性ジストニアで報告されている異常は大脳基底核障害と必ずしも関連しないことが明らかとなった。

(監訳：梶 龍児)

● KEY WORD ● ジストニア, 抑制, 可塑性, 体性感覚系, 時間弁別能

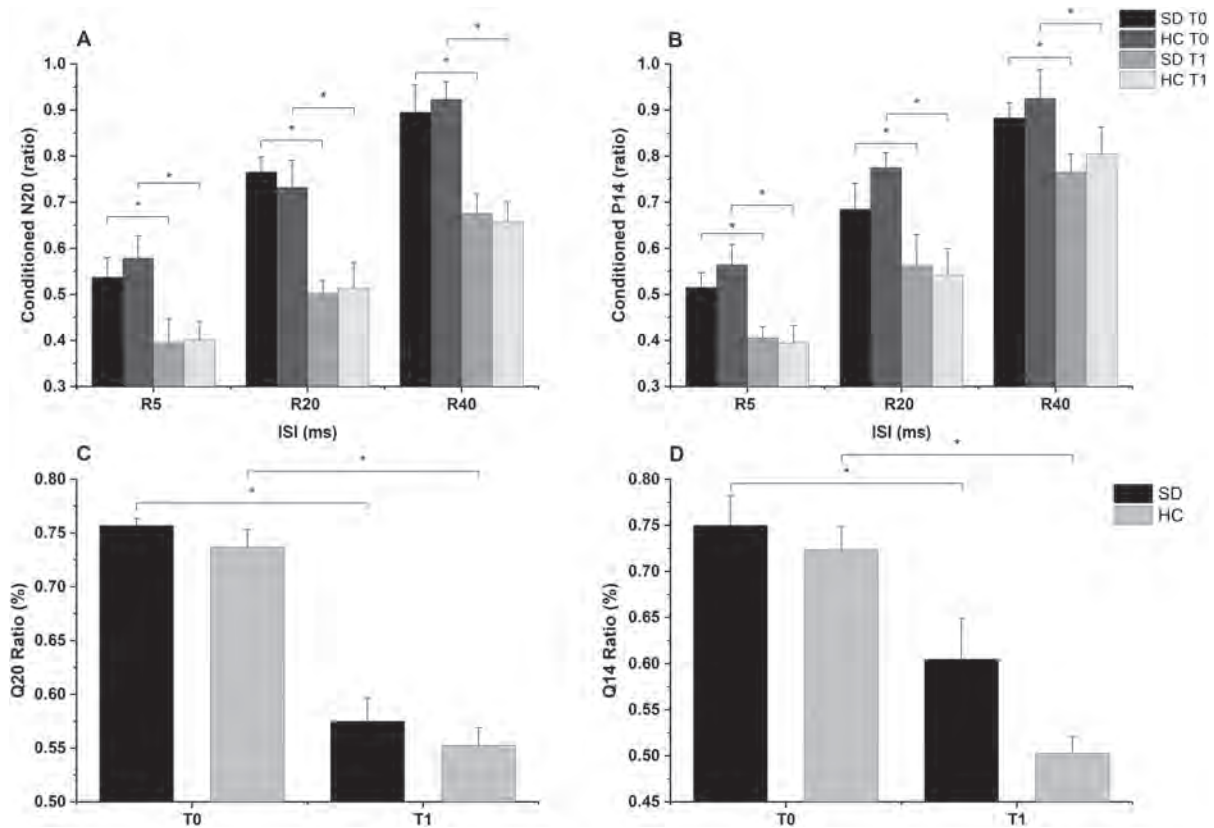


Figure 2 刺激間隔 (interstimulus interval; ISI) 5, 20 および 40 ms における体性感覚誘発電位の N20/P25 (A) および P14 (B) 成分の回復サイクル。TF に対する HF-RSS の実施前 (T0) および実施直後 (T1) について示す。HF-RSS は、両群のすべての ISI において、N20/P25 (すべて $p < 0.001$) および P14 (すべて $p < 0.01$) 成分の両方で抑制量を有意に上昇させた (混合モデルの分散分析)。下段の図は、HC および SD 患者の HF-RSS の実施前 (T0) および実施後 (T1) における N20/P25 (Q20) (C) および P14 (Q14) (D) の空間抑制比 (spatial inhibition ratio) を示す。HF-RSS は、Q20 (両群とも $p < 0.01$) および Q14 (両群とも $p < 0.01$) の低下により、両群の空間抑制比を上昇させた (混合モデルの分散分析)。アスタリスクは統計学的有意差を示す。エラーバーは標準誤差を示す。

ドイツにおけるパーキンソン病を伴う新型コロナウイルス感染症（COVID-19）入院患者の臨床プロファイルと死亡率

Clinical Profiles and Mortality of COVID-19 Inpatients with Parkinson's Disease in Germany

Raphael Scherbaum, MD,¹ Eun Hae Kwon, MD, Daniel Richter, MD, Dirk Bartig, PhD, Ralf Gold, MD, Christos Krogias, MD, and Lars Tönges, MD

¹Department of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany

Movement Disorders, Vol. 36, No. 5, 2021, pp.1049-1057

背景

新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019; COVID-19）第1波パンデミック期間中のパーキンソン病（Parkinson's disease; PD）による入院、PD入院患者におけるCOVID-19症例の頻度、PD入院患者におけるCOVID-19関連死亡率について、包括的な全国レベルのデータは得られていない。

目的

ドイツのPD入院患者を全国レベルで解析し、COVID-19のパンデミックの影響を評価する。

方法

2020年1月16日～2020年5月15日を対象に、病院1,468施設および患者5,210,432例の入院（計30,872例のCOVID-19症例を含む）に関する診療報酬請求データベースを用い、横断研究を実施した。

結果

2019年と比較し、2020年ではPD患者の入院が72.7%まで減少した。COVID-19症例の頻度は、64,434例

のPD患者集団〔検査で確定されたCOVID-19症例（COVID-19⁺）：693例〕で非PD患者集団よりも有意に高く（1.1%対0.6%、 $p < 0.001$ 、対応のない t 検定または χ^2 検定、年齢で補正）、特に高齢者（65歳以上）で顕著であった。COVID-19のリスクである併存疾患に関し、COVID-19⁺PD入院患者はCOVID-19⁺非PD入院患者よりも有病率が高く、特に高血圧と慢性腎臓病が多くみられた。COVID-19⁺PD患者は非COVID-19症例（COVID-19⁻）PD患者よりも、高齢で男性の頻度が高かった（対応のない t 検定または χ^2 検定、年齢で補正）。COVID-19による入院患者死亡率は、PD患者で非PD患者よりも大幅に高く（35.4%対20.7%、 $p < 0.001$ 、対応のない t 検定または χ^2 検定、年齢で補正）、特に75～79歳の患者で顕著であった。注目すべき点として、PD患者の全入院患者死亡率は、2019年より2020年で有意に高かった（5.7%対4.9%、 $p < 0.001$ 、対応のない t 検定または χ^2 検定、年齢で補正）。

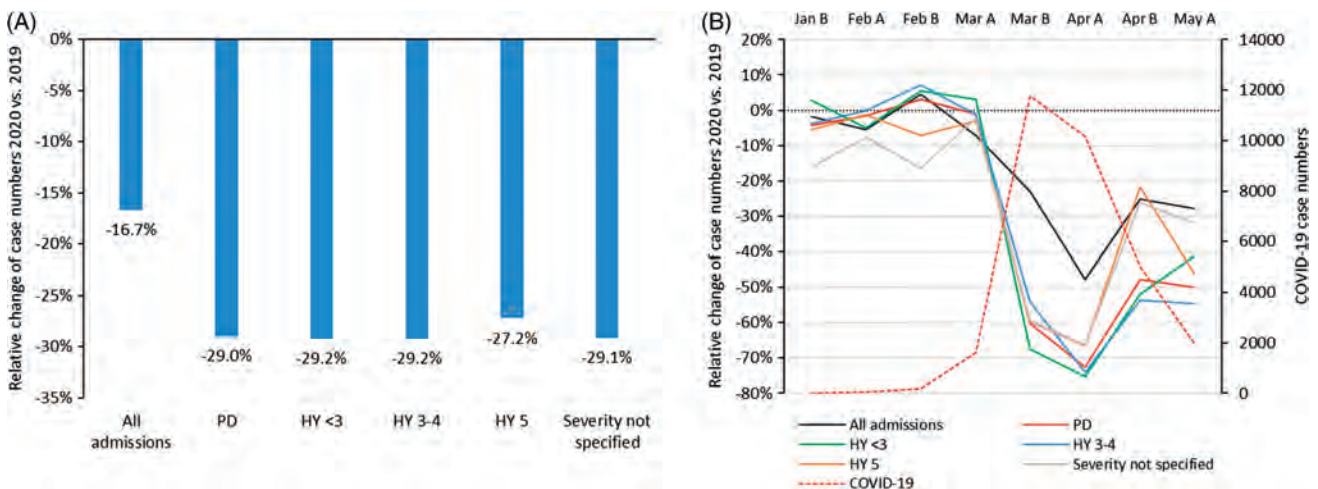


Figure 1 2020年1月16日～2020年5月15日におけるPD症例数（疾患重症度も示す）とCOVID-19症例数の相対的变化。(A) 2020年と2019年の期間全体の比較。(B) 2020年と2019年の半月ごとの比較。Jan B = 2020年1月16日～1月31日, Feb A = 2020年2月1日～2月15日。PD = パーキンソン病, HY = Hoehn and Yahr, COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症。

結論 -----
 PD の入院患者では、非 PD の入院患者と比較して、COVID-19 がより高い頻度で見られ、COVID-19 関連死亡率も高い。PD 患者における COVID-19 のリスクおよ

び死亡率に対する関連併存疾患の意義を評価するには、より包括的な研究が必要である。

(監訳：坪井 義夫)

KEY WORD ● パーキンソン病, 疫学, 入院, COVID-19 のリスク因子, COVID-19 の死亡率

Table 1 2020年1月16日～2020年5月15日におけるPDおよび非PD入院患者の年齢群別のCOVID-19症例の頻度

Age group (years)	Case numbers PD		COVID-19 frequency in PD (%)	Case numbers Non-PD		COVID-19 frequency in non-PD (%)	Frequency difference PD vs. non-PD		COVID-19 diagnosis odds PD vs. non-PD		
	COVID-19+	COVID-19+ and -		COVID-19+	COVID-19+ and -		P	$\chi^2(1)$	OR	95% CI	
Total	693	64,434	1.1	30,179	5,145,998	0.6	<0.001	264.341	1.843	1.709	1.988
<30	0	10	0.0	1266	926,197	0.1	0.907	0.014	0.000	0.000	0.000
30-39	0	53	0.0	1411	434,053	0.3	0.678	0.173	0.000	0.000	0.000
40-49	1	317	0.3	2219	359,937	0.6	0.494	0.469	0.510	0.072	3.635
50-54	5	681	0.7	2012	301,185	0.7	0.832	0.045	1.100	0.456	2.654
55-59	7	1417	0.5	2557	386,205	0.7	0.435	0.609	0.745	0.354	1.567
60-64	20	2522	0.8	2573	410,073	0.6	0.292	1.109	1.266	0.814	1.969
65-74	97	12,029	0.8	5180	835,349	0.6	0.009	6.774	1.303	1.065	1.594
75-79	151	14,758	1.0	3811	511,675	0.7	<0.001	15.469	1.378	1.170	1.622
≥80	412	32,647	1.3	9150	981,324	0.9	<0.001	38.388	1.358	1.230	1.500

PD = パーキンソン病, COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症, CI = 信頼区間, OR = オッズ比, LB = 下限, UB = 上限。

Table 2 PDを伴うまたは伴わない全COVID-19症例の患者背景および併存疾患と、COVID-19を伴うまたは伴わないPD入院患者のPDの重症度

Characteristics and comorbidities	COVID-19+ non-PD		COVID-19+ PD		COVID-19+ PD survivors		COVID-19+ PD non-survivors		COVID-19- PD 2019		P value		
	COVID-19+	COVID-19-	COVID-19+	COVID-19-	COVID-19+	COVID-19-	COVID-19+	COVID-19-	COVID-19+	COVID-19-	PD vs. non-PD	Non-survivors vs. survivors	COVID-19+ vs. COVID-19- PD
N	30,179	693	448	245	80,794								
Male (n, %)	16,373	54.3%	419	60.5%	258	57.6%	161	65.7%	48,080	59.5%	0.001	0.010	<0.001
Age (M, SD)	67.4	6.9	80.8	13.5	79.4	12.1	82.2	14.9	78.5	11.2	<0.001	0.006	<0.001
<30 years	1266	4.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	18	0.0%	<0.001	n.a.	n.a.
30-39 years	1411	4.7%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	50	0.1%	<0.001	n.a.	n.a.
40-49 years	2219	7.4%	1	0.1%	1	0.2%	0	0.0%	419	0.5%	<0.001	0.459	<0.001
50-54 years	2012	6.7%	5	0.7%	5	1.1%	0	0.0%	878	1.1%	<0.001	0.096	<0.001
55-59 years	2557	8.5%	7	1.0%	6	1.3%	1	0.4%	1699	2.1%	<0.001	0.205	<0.001
60-64 years	2573	8.5%	20	2.9%	19	4.2%	1	0.4%	3095	3.8%	<0.001	0.003	<0.001
65-74 years	5180	17.2%	97	14.0%	78	17.4%	19	7.8%	15,419	19.1%	0.027	<0.001	<0.001
75-79 years	3811	12.6%	151	21.8%	95	21.2%	56	22.9%	20,121	24.9%	<0.001	0.527	<0.001
≥80 years	9150	30.3%	412	59.5%	244	54.5%	168	68.6%	39,095	48.4%	<0.001	<0.001	<0.001
Vitamin D deficiency (E55)	444	1.5%	20	2.9%	14	3.1%	6	2.4%	2682	3.3%	0.002	0.543	<0.001
Hypertension (I10)	13,711	45.4%	375	54.1%	237	52.9%	138	56.3%	43,055	53.3%	<0.001	0.283	<0.001
Cardiovascular disease (I25)	5082	16.8%	148	21.4%	92	20.5%	56	22.9%	17,636	21.8%	0.001	0.368	0.001
Cerebrovascular disease (I69)	964	3.2%	32	4.6%	18	4.0%	14	5.7%	3886	4.8%	0.033	0.176	0.009
Diabetes type 2 (E11)	6607	21.9%	160	23.1%	97	21.7%	63	25.7%	19,084	23.6%	0.447	0.123	<0.001
COPD (J44)	1999	6.6%	34	4.9%	19	4.2%	15	6.1%	4857	6.0%	0.069	0.144	<0.001
Chronic kidney disease (N18)	5035	16.7%	155	22.4%	87	19.4%	68	27.8%	16,960	21.0%	<0.001	0.001	<0.001
Inpatient mortality	6241	20.7%	245	35.4%	0	0.0%	245	100.0%	4104	5.1%	<0.001	n.a.	<0.001
HY <3	n.a.	n.a.	80	11.5%	58	12.9%	22	9.0%	12,369	15.3%	n.a.	0.064	<0.001
HY 3-4	n.a.	n.a.	202	29.1%	131	29.2%	71	29.0%	26,878	33.3%	n.a.	0.928	<0.001
HY 5	n.a.	n.a.	50	7.2%	27	6.0%	23	9.4%	4406	5.5%	n.a.	0.027	<0.001
Severity not specified	n.a.	n.a.	361	52.1%	232	51.8%	129	52.7%	37,141	46.0%	n.a.	0.786	<0.001

PD = パーキンソン病, COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症, M = 平均値, SD = 標準偏差, COPD = 慢性閉塞性肺疾患, HY = Hoehn and Yahr, n.a. = 該当せず。p < 0.05 は太字で示す (対応のないt検定または χ^2 検定, 年齢で補正)。

グルコセブロシダーゼ遺伝子の多様体（バリエーション）を保有するパーキンソン病患者の GCCase, スフィンゴ脂質, α -シヌクレインの CSF プロファイルには遺伝子変異が影響を及ぼす

The Mutation Matters: CSF Profiles of GCCase, Sphingolipids, α -Synuclein in PDGBA

Stefanie Lerche, PhD,^{1,2} Claudia Schulte, Isabel Wurster, MD, Gerrit Machetanz, Benjamin Roeben, MD, Milan Zimmermann, MD, Christian Deuschle, Ann-Kathrin Hauser, Judith Böhringer, MD, Ingeborg Krägeloh-Mann, MD, Katharina Waniek, PhD, Ingolf Lachmann, PhD, Xuan-Mai T. Petterson, MS, Ruby Chiang, Hyejung Park, Bing Wang, Inga Liepelt-Scarfone, PhD, Walter Maetzler, MD, Douglas Galasko, MD, Clemens R. Scherzer, MD, Thomas Gasser, MD, Michelle M. Mielke, PhD, Samantha J. Hutten, PhD, Brit Mollenhauer, MD, S. Pablo Sardi, PhD, Daniela Berg, MD, and Kathrin Brockmann, MD

¹Center of Neurology, Department of Neurodegeneration and Hertie-Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Tübingen, Germany

²German Center for Neurodegenerative Diseases, University of Tübingen, Tübingen, Germany

Movement Disorders, Vol. 36, No. 5, 2021, pp.1216-1228

背景

グルコセブロシダーゼ遺伝子の多様体（バリエーション）を保有するパーキンソン病患者（PD patients carrying a glucocerebrosidase gene variant; PD_{GBA}）を対象に、グルコセブロシダーゼ（glucocerebrosidase; GCCase）経路に特異的な治療法の臨床試験が進められている。遺伝子多様

体（バリエーション）の患者由来生体液に対する影響を確認できるマーカーがあれば、遺伝子のみに基づいて患者を層別化することが可能となり、また、生化学的な読み出し情報（read-out）となりうるターゲットエンゲージメントマーカー（標的に対する作用を確認するマーカー）が必要とされている。

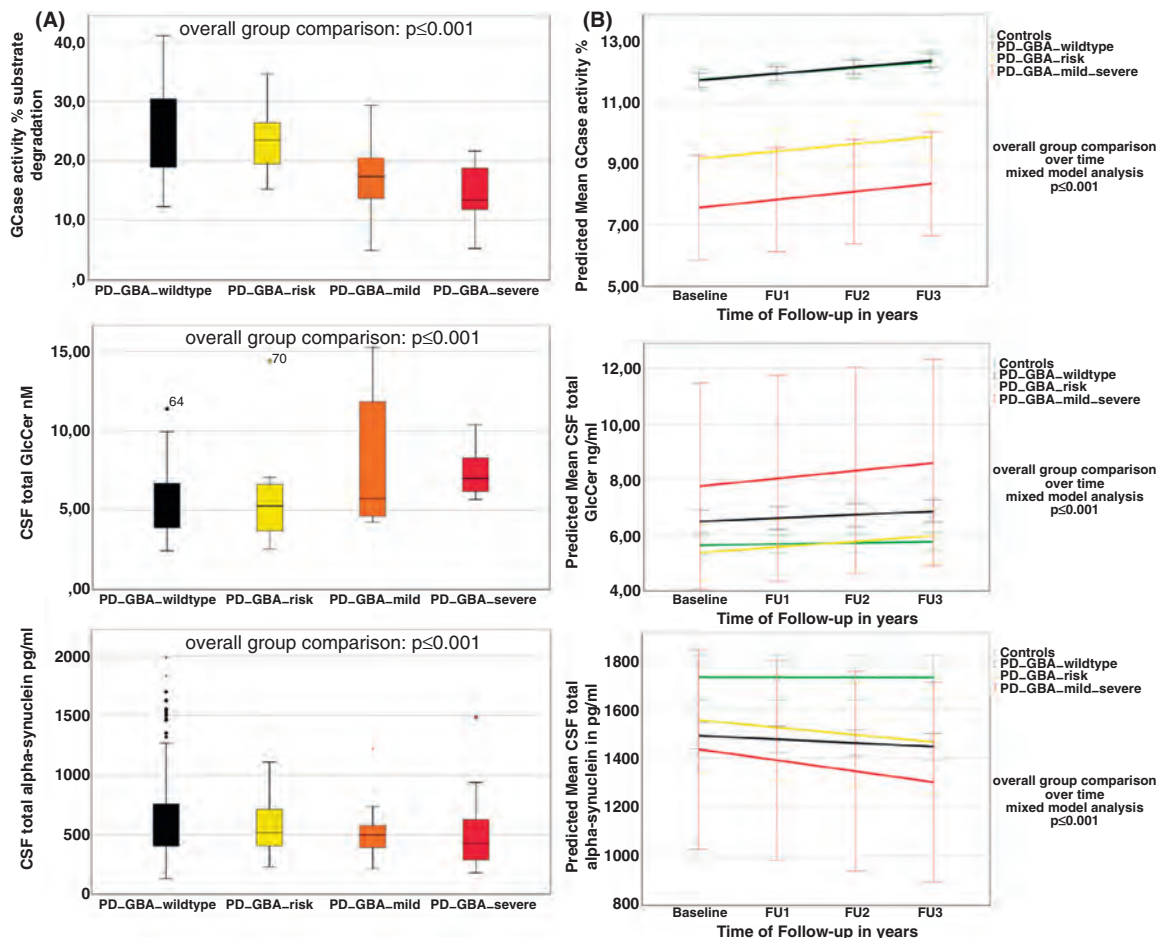


Figure 1 TUEPAC-MIGAP コホートの横断的解析 (A) および PPMI コホートの経時的解析 (B) における各群のリソソーム GCCase 活性レベル、総グルコシルセラミドの CSF 中濃度、総 α -シヌクレインの CSF 中濃度の概要。A: TUEPAC-MIGAP コホートにおける横断的な群比較のボックスプロット（年齢、性別、罹病期間を適宜、共変量とする単変量分散分析および事後の Tukey 検定）。B: PPMI コホートの経時的な混合モデル解析による群および時点別の予測平均値および 95% 信頼区間。

目的 -----
 GCCase 経路に特異的なバイオマーカープロファイルについて、横断的および経時的に探索する。横断的解析には Tuebingen Parkinson Cohort – Markers in GBA-Associated Parkinson (TUEPAC-MIGAP) コホートおよび Parkinson’s Progression Markers Initiative (PPMI) コホート、経時的解析には PPMI コホートを用いた。

方法 -----
 リソソーム GCCase の酵素活性、グルコシルセラミド (GCCase の上流基質) の脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中濃度、セラミド (GCCase の下流産物)、ラクトシルセラミド、スフィンゴシン、スフィンゴミエリン (副産物) の CSF 中濃度、総 α -シヌクレインの CSF 中濃度について、PD_{GBA} および野生型 GBA 遺伝子を保有する PD 患者 (PD patients with GBA wild type; PD_{GBA_wildtype}) との間で比較した。

結果 -----
 TUEPAC-MIGAP コホートおよび PPMI コホートの横断的解析および PPMI コホートの経時的解析の結果：(1) GCCase 活性は PD_{GBA} で PD_{GBA_wildtype} に比べて有意に低かった (年齢、性別、罹病期間を適宜、共変量とする単変量分散分析)。(2) GCCase の上流基質 (グルコシルセラミド

分子種) の CSF 中濃度は PD_{GBA} で PD_{GBA_wildtype} に比べて高かった。(3) 総 α -シヌクレインの CSF 中濃度は PD_{GBA} で PD_{GBA_wildtype} に比べて低かった。これらの所見はいずれも、高度の変異を伴う PD_{GBA} [すなわち、重度リスクの PD_{GBA} (PD_{GBA_severe})] で最も顕著であった。TUEPAC-MIGAP コホートの横断的解析および PPMI コホートの経時的解析では、GCCase の下流産物 (セラミド) の CSF 中濃度は PD_{GBA_severe} で高かった。TUEPAC-MIGAP コホートの横断的解析では、副産物のスフィンガニンおよびスフィンゴシン-1-リン酸が PD_{GBA_severe} で高く、PPMI の経時的解析では、副産物のラクトシルセラミドおよびスフィンゴミエリンが PD_{GBA_severe} で高かった。

解釈 -----
 これらの所見から、GBA 変異が患者のバイオマーカープロファイルに対し、重要な機能上の影響を及ぼすことが確認された。遺伝的特徴と生化学的プロファイルとの共通点を示すことで、臨床試験における遺伝子変異の状態のみに基づく患者の層別化が可能となる。重要な点として、すべての所見が高度の変異を伴う PD_{GBA} で最も顕著であった。

(監訳：服部 信孝)

● KEY WORD ● GBA, GCCase, セラミド, α -シヌクレイン, CSF

Table 3 総 α -シヌクレインの CSF 中濃度

	TUEPAC-MIGAP						
	PD _{GBA_wildtype} (n = 414)	PD _{GBA} (n = 102)	P-value	PD _{GBA_risk} (n = 54)	PD _{GBA_mild} (n = 22)	PD _{GBA_severe} (n = 26)	P-value
GBA Variant, n (%)				E326K, 36 (66) T369M, 16 (30) R39C, 1 (2) T297S, 1 (2)	N370S, 21 (96) S271G, 1 (4)	L444P, 17 (65) IVS2 + 1 g > a, 3 (12) W184R, 2 (8) G202R, 1 (4) R359X, 1 (4) D409H, 1 (4) C.1265-1319del, 1 (4)	
Male, n (%)	265 (64)	71 (70)	0.299	38 (70)	15 (68)	18 (69)	0.981
Age, y	66 ± 10	64 ± 10	0.043	65 ± 9	65 ± 10	59 ± 10 ^{§§#}	0.023
Age at onset, y	60 ± 10	56 ± 10	0.002	58 ± 10	57 ± 10	51 ± 10 ^{§§#}	0.016
Disease duration, y	6 ± 4	8 ± 5	0.006	7 ± 5	8 ± 5	8 ± 6	0.730
Hoehn & Yahr	2.1 ± 0.7	2.3 ± 0.7	≤ 0.001 ^a	2.2 ± 0.7	2.5 ± 0.6 ^{°°}	2.2 ± 0.6 ^{§§§}	0.004 ^b
UPDRS III	26 ± 11	28 ± 12	≤ 0.001 ^a	28 ± 11	32 ± 16	26 ± 10	0.238 ^b
MoCA	25 ± 4	24 ± 5	≤ 0.001 ^a	24 ± 5	25 ± 5 ^{°°°}	24 ± 5 ^{§§§} ^{###}	≤ 0.001 ^b
BDI	9 ± 7	10 ± 7	0.006 ^a	10 ± 7	10 ± 6	12 ± 9	0.322
CSF α -synuclein, pg/mL	614 ± 298	537 ± 235	≤ 0.001 ^a	564 ± 216	506 ± 205 [°]	508 ± 293 [§]	0.050 ^b
	PPMI						
	Controls (n = 179)	PD _{GBA_wildtype} (n = 373)	PD _{GBA} (n = 34)	P-value	PD _{GBA_risk} (n = 22)	PD _{GBA_mild} (n = 8) PD _{GBA_severe} (n = 4)	P-value
CSF α -synuclein, pg/mL	1700 ± 760	1518 ± 680	1484 ± 602	0.001	1553 ± 520	1356 ± 738	0.295

データは平均値 ± 標準偏差を示す。上付き記号 1 つ：p ≤ 0.05, 上付き記号 2 つ：p ≤ 0.01, 上付き記号 3 つ：p ≤ 0.001 (年齢、性別、罹病期間を適宜、共変量とする単変量分散分析)。

TUEPAC-MIGAP コホート：^ap 値は年齢および罹病期間で補正した。^bp 値は年齢で補正した。PPMI コホート：^bp 値は年齢および性別で補正した。

TUEPAC-MIGAP コホート：[§]PD_{GBA-severe} 対 PD_{GBA_risk}, ^{##}PD_{GBA-severe} 対 PD_{GBA_mild}, [°]PD_{GBA_mild} 対 PD_{GBA_risk}

淡蒼球における高周波数の電位振動現象 (oscillation) : パーキンソン病の病態生理学的バイオマーカーか？

High-Frequency Oscillations in the Pallidum: A Pathophysiological Biomarker in Parkinson's Disease?

Luke A. Johnson, PhD,¹ Joshua E. Aman, PhD, Ying Yu, PhD, David Escobar Sanabria, PhD, Jing Wang, PhD, Meghan Hill, PhD, Rajiv Dharnipragada, PhD, Remi Patriat, PhD, Mark Fiecas, PhD, Laura Li, MD, Lauren E. Schrock, MD, Scott E. Cooper, MD, Matthew D. Johnson, PhD, Michael C. Park, MD, PhD, Noam Harel, PhD, and Jerrold L. Vitek, MD, PhD

¹Department of Neurology, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA

Movement Disorders, Vol. 36, No. 6, 2021, pp.1332-1341

背景 -----
ベータ周波数帯域 (13 ~ 35 Hz) の異常な電位振動現象 (oscillation) を伴うニューロンの活動は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の運動症状に関与すると考えられている。この一方で、高周波数帯域 (100 Hz 超) の電位振動現象 (oscillation) も病態生理学的な意義をもつことを示すエビデンスが増えつつある。

目的 -----
以前の研究では、視床下核 (subthalamic nucleus; STN) における高周波数の電位振動現象 (high-frequency oscillation; HFO) がドパミン作動性薬剤投与時および随意運動時に増加することが確認され、これらの脳内リズムが脳基底核の正常な機能に関与することが示唆されている。本研究の目的は、淡蒼球内節 (internal globus pallidus; GPi) でも類似するシグナル伝達が生じているかを検討することである。GPi は、PD に対する脳深部刺激術 (deep brain stimulation; DBS) の標的として多く使用されつつある神経核である。

方法 -----
PD 患者 5 例における体外に導出した (externalized) DBS リードにより、ドパミン作動性薬剤オン時およびオフ時に GPi の自発性および運動関連フィールド電位を

記録した。また、アカゲザル 3 匹でも、神経毒性のある 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine (MPTP) によるパーキンソンニズム誘発前および誘発後において、GPi の自発的および運動関連フィールド電位を記録した。

結果 -----
PD 患者では、200 ~ 300 Hz を中心とする電位振動現象 (oscillation) の明確なピークが特定され、運動時に増加した。PD 患者の運動時にみられる HFO の変化は、寡動の強さと負の相関を示した。アカゲザルにおける HFO は、未処置状態ではほとんどみられなかったが、神経毒性のある MPTP 処置後に出現した。PD 患者では、薬剤オン時、自発性の HFO が有意に減弱した。

結論 -----
本研究の結果から、GPi における過剰かつ運動により変化する HFO は PD の病態生理学的特徴であるという仮説を支持するエビデンスが得られた。本研究の結果は、HFO の機能的役割が STN と GPi では異なる可能性を示唆し、また、HFO と正常状態下および疾患状態下の運動制御との関連性をさらに検討するべきであることを後押しするものである。

(監訳：野元 正弘)

● **KEY WORD** ● 淡蒼球内節, 脳深部刺激術, 局所フィールド電位, 高周波数の電位振動現象 (oscillation), パーキンソン病

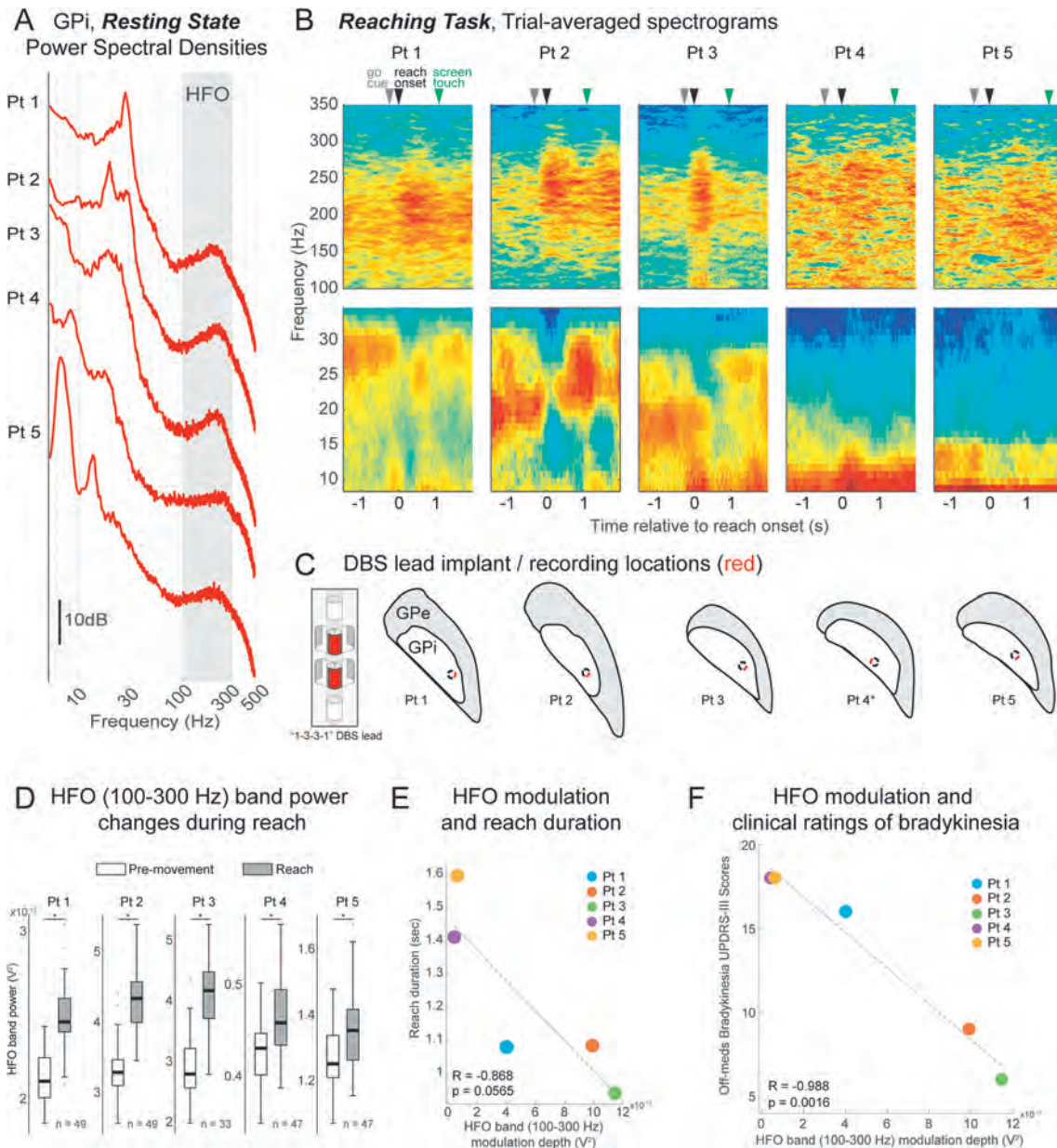


Figure 1 PD 患者の GPI の DBS リードで記録した安静時および運動時の HFO。(A) DBS リードを体外に導出 (externalization) した患者 5 例の GPI で観察された安静時の電位振動現象 (oscillation)。パワースペクトル密度の中央値を示す (「Methods」セクション参照)。(B) スクリーンタッチ (touch screen-reaching) 課題実施中の GPI の電位振動現象 (oscillation)。各患者の高周波数帯域 (100 ~ 350 Hz, 上段) および低周波数帯域 (8 ~ 35 Hz, 下段) における、手を伸ばす動作開始 (reach onset) 時 (t = 0) を起点とするスペクトログラム (課題試行で平均化)。手を伸ばす動作開始時 (黒色矢印) を起点とし、開始合図 (go cue) 時 (灰色矢印) およびスクリーン上の初回標的タッチ (screen touch) 時 (緑色矢印) の時間の中央値を示す。解析対象とした課題試行回数 (50 回中) は (D) に示す。(C) 左側: Abbott 社の指向性「1-3-3-1」リードの模式図。本研究では、垂直に隣接するセグメントから双極性のペアの記録 (赤色) を使用した。右側: 各患者の DBS リードの埋め込み位置。術前 MRI および術後 CT スキャンで推定した。横断像の再構成図を示し、記録セグメントの方向を赤色で示す。患者 1 ~ 3 では右 GPI, 患者 4 および 5 では左 GPI において記録した。左 GPI の図は見やすくするために左右反転させている。* 患者 4 を除くすべての患者で後側部の記録を解析に用いた (「Supplemental Methods」セクション参照*)。(D) 開始合図前の 1 秒間の運動前時間において算出した HFO (100 ~ 300 Hz) の帯域パワーと手を伸ばす動作開始時の 1 秒間において算出した HFO (100 ~ 300 Hz) の帯域パワーとの比較。すべての患者で、手を伸ばす動作中に HFO の帯域パワーの有意な上昇が認められた (* $p < 0.05$, Wilcoxon 順位和検定)。(E) 手を伸ばす動作中の HFO の帯域パワーの変化の程度と手を伸ばす動作時間との関連性。患者を通じ、HFO の帯域パワーの変化と手を伸ばす動作時間との間に、統計学的有意性には達しないものの、高い負の線形相関が認められた ($Rho = -0.868$, $p = 0.0565$, Pearson 相関分析)。(F) HFO のパワーにおける運動に伴う変化と寡動の臨床評価との関連性。患者を通じ、HFO の帯域パワーの変化と薬剤オフ時の Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) の寡動サブスコアとの間に、高い負の線形相関が認められた ($Rho = -0.988$, $p = 0.0016$, Pearson 相関分析)。

※日本語版注釈: Supplemental Methods はオンライン版 (wileyonlinelibrary.com) の Supporting Information で閲覧可能です。

パーキンソン病における non-motor fluctuation : Non-Motor Fluctuation Assessment 質問票の妥当性検証

Non-Motor Fluctuations in Parkinson's Disease: Validation of the Non-Motor Fluctuation Assessment Questionnaire

Galit Kleiner, MD,^{1,2} Hubert H. Fernandez, MD, Kelvin L. Chou, MD, Alfonso Fasano, MD, PhD, Kevin R. Duque, MD, Diana Hengartner, MD, Albie Law, BA, CCRA, Adam Margolius, MD, Yu-Yan Poon, RN, Michel Sáenz Farret, MD, Philip Saleh, MD, MSc, Joaquin A. Vizcarra, MD, Glenn T. Stebbins, PhD, Alberto J. Espay, MD, MSc, and PSG NoMoFA Study Group

¹Jeff and Diane Ross Movement Disorders Clinic/ATC, Baycrest Center for Geriatric Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada

²Division of Neurology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Movement Disorders, Vol. 36, No. 6, 2021, pp.1392-1400

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では、運動症状と同様に、睡眠、気分、認知機能、自律神経、その他の非運動症状について、変動 (fluctuation) がみられる可能性がある。

目的

Non-Motor Fluctuation Assessment (NoMoFA) 質問票は、レボドパ投与 PD 患者における non-motor fluctuation の有無および重症度を把握するための患者評価による質問票であり、本研究ではその最終版について妥当性を検証する。

方法

米国およびカナダ各地の運動障害センター 5 施設で PD

の被験者を募集した。NoMoFA の内部整合性、床効果および天井効果、再検査信頼性、併存的妥当性を評価した。古典的テスト理論および項目反応理論の手法を用いて項目削減に関する情報を入手し、Delphi 法の過程を通じて最終的な質問票を作成した。

結果

被験者 200 例およびそのケアパートナーが本研究に参加した [年齢: 66.4 ± 9.6 歳, 罹病期間: 9 ± 5.5 年, オフ時の Hoehn and Yahr (H&Y) 分類の中央値: 3 (範囲: 1 ~ 5), オン時の Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) の平均スコア: 27.4 ± 14.9]。NoMoFA は、PD 被験者により十分に受け入れ

Table 2 非運動症状 (non-motor symptom; NMS) の発現率と固定した NMS および non-motor fluctuation (NMF) の割合

NMS	Frequency of NMS (%)	Static NMS (%)	Fluctuating NMS (NMF) (%)
Low energy/fatigue	86.4	50.5	49.5
Word finding difficulty	76.0	64.8	35.2
Loss of train of thought	73.0	62.5	37.5
Pain	69.7	64.3	35.7
Restlessness	66.0	61.5	38.5
Poor short-term memory	65.5	84.9	15.1
Urinary symptoms	62.8	84.8	15.2
Distraction (difficulty completing task)	60.5	71.0	29.0
Excessive daytime sleepiness	59.6	65.3	34.7
Constipation	54.0	87.4	12.6
Difficulty handling stressful situations	51.8	77.0	23.0
Altered sensations	47.7	77.4	22.6
Changes in vision	46.7	85.5	14.5
Difficulty planning an activity	44.5	73.5	26.5
Excessive worry	41.5	82.9	17.1
Shortness of breath	38.5	87.0	13.0
Loneliness/isolation	34.5	86.4	13.6
Sadness/helplessness	31.2	84.9	15.1
Apathy/loss of interest	30.2	86.8	13.2
Excess sweating	29.0	88.0	12.0
Poor decision making	24.1	92.5	7.5
Palpitations	22.5	90.0	10.0
Impulsiveness	22.1	92.0	8.0
Hallucinations	21.0	88.0	12.0
Fear/feeling scared	19.5	88.5	11.5
Confusion	19.0	87.5	12.5
Compulsions/uncontrollable urges	18.5	94.5	5.5
Disorientation	17.5	88.5	11.5

られた。評価項目 28 項目中 8 項目で床効果が認められた。Cronbach の α 係数は 0.894 であった。8 項目は、項目合計相関 (item-to-total correlation) がカットオフ値の 0.4 未満であったが、これらの項目を除外しても Cronbach の α 係数は改善しなかった。再検査信頼性は許容範囲内であった [級内相関係数 (intraclass correlation coefficient; ICC) : 0.73, 95% 信頼区間 : 0.64 ~ 0.80]。併存的妥当性は十分に高く、NoMoFA スコアと PD 重症度の他の評価尺度とを比較した Spearman の rho 値はすべて有意で

あり、正または負の相関の方向性は予測通りであった。Delphi 法で結果を検討した最終委員会により、余分な重複を避けるために 1 項目が削除された。

結論 -----
27 項目の自己回答式質問票である NoMoFA 最終版は有効かつ信頼性が高く、PD の固定した非運動症状および non-motor fluctuation の両者を把握できる。

(監訳：望月 秀樹)

● **KEY WORD** ● non-motor fluctuation, 非運動症状, 質問票, 妥当性検証, パーキンソン病

Table 3 NoMoFA の評価項目の臨床測定特性

Item	Missing	Skewness	80th %tile	Corrected item-total correlation	Cronbach's alpha if item deleted	Factor 1 loading	Factor 2 loading	Item response theory (IRT) discrimination	Test-retest weighted kappa
Loss of train of thought	0	0.266	2	0.418	0.893		0.685	1.094	0.488
Distraction (difficulty completing task)	0	0.651	2	0.539	0.891		0.639	1.063	0.446
Difficulty planning an activity	0	1.054	2	0.510	0.892		0.422	1.443	0.393
Disorientation	1	2.649	1	0.362	0.895		0.433	0.720	0.370
Confusion	0	2.399	1	0.495	0.892	0.387		1.508	0.415
Word finding difficulty	0	0.200	2	0.520	0.892		0.655	1.049	0.464
Excessive worry	0	0.927	2	0.670	0.888	0.637		2.314	0.559
Fear (feeling scared)	0	2.236	1	0.527	0.892	0.590		2.216	0.294
Restlessness	0	0.468	2	0.574	0.890	0.517		1.401	0.461
Sadness/hopelessness	1	1.474	2	0.574	0.890	0.732		2.738	0.395
Loneliness/isolation	0	1.459	1	0.586	0.890	0.691		2.592	0.439
Hallucinations	0	2.269	1	0.431	0.893		0.497	0.755	0.673
Poor decision making	1	2.274	1	0.504	0.892		0.430	2.234	0.440
Impulsiveness	1	2.268	1	0.411	0.894		0.375	1.342	0.297
Compulsions/uncontrollable urges	0	2.427	1	0.434	0.893		0.398	1.325	0.455
Poor short-term memory	0	0.345	2	0.496	0.892		0.644	1.072	0.532
Difficulty handling stressful situations	2	0.670	2	0.633	0.889	0.543		1.567	0.454
Apathy/loss of interest	2	1.605	2	0.535	0.891	0.582		1.915	0.298
Low energy/fatigue	1	-0.128	3	0.513	0.891	0.468		1.499	0.413
Excessive daytime sleepiness	2	0.549	2	0.453	0.893	0.362		1.112	0.480
Pain	2	0.212	3	0.334	0.896	0.362		0.528	0.431
Altered sensations	1	0.811	2	0.286	0.896			0.648	0.370
Shortness of breath	0	1.319	2	0.383	0.894	0.440		0.924	0.621
Changes in vision	1	0.710	2	0.364	0.895		0.314	1.917	0.524
Excess sweating	0	1.757	1	0.303	0.896			1.260	0.546
Palpitations	0	2.304	1	0.411	0.894	0.485		1.493	0.401
Urinary symptoms	1	0.331	2	0.356	0.895		0.315	1.447	0.545
Constipation	2	0.538	2	0.327	0.896	0.310		2.012	0.576

パーキンソン病の発症リスクと進行に関する決定因子としての2型糖尿病

Type 2 Diabetes as a Determinant of Parkinson's Disease Risk and Progression

Harneek Chohan, MSc,¹ Konstantin Senkevich, MD, PhD,^{2,3} Radhika K. Patel, Jonathan P. Bestwick, MSc, Benjamin M. Jacobs, BM, BCh, Sara Bandres Ciga, PhD, Ziv Gan-Or, MD, PhD, and Alastair J. Noyce, MRCP, PhD

¹Preventive Neurology Unit, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, UK

²Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montréal, Quebec, Canada

³Montreal Neurological Institute, McGill University, Montréal, Quebec, Canada

Movement Disorders, Vol. 36, No. 6, 2021, pp.1420-1429

背景

2型糖尿病 (type 2 diabetes; T2DM) およびパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は高齢者集団によくみられる。これまでの系統的レビューおよびメタアナリシスで糖尿病と PD 発症リスクとの関連性が探索されてきたが、相反する結果が示されている。

目的

本研究の目的は、観察データおよび遺伝的な要約データのメタアナリシスにより、PD の決定因子としての T2DM について検討することである。

方法

6つのデータベースを検索し、観察研究の系統的レビューとメタアナリシスを実施した。T2DM と PD の発症リスクおよび進行との関連性を検討した。最高レベルの質の研究を選択した。続いて、ゲノムワイド関連研究で得られた要約データを用い、メンデルランダム化 (Mendelian randomization; MR) 解析により、T2DM に対する遺伝的易罹病性が、PD の発症リスクおよび進行に及ぼす因果的効果を検討した。

結果

今回の観察研究のメタアナリシスでは、プールした効果

の推定値から、T2DM が PD 発症リスクの上昇と関連することが示され [オッズ比 (odds ratio; OR) : 1.21, 95% 信頼区間 (confidence interval; CI) : 1.07 ~ 1.36], また、T2DM が運動症状 [標準化した平均値の差 (standardized mean difference; SMD) : 0.55, 95% CI : 0.39 ~ 0.72] および認知機能低下 (SMD: -0.92, 95% CI: -1.50 ~ -0.34) のより速やかな進行と関連するというある程度のエビデンスが得られた。MR 解析では、PD の発症リスクに対する糖尿病の因果的効果を支持するエビデンス [逆分散法による重み付け (inverse-variance weighted method; IVW) を用いた OR: 1.08, 95% CI: 1.02 ~ 1.14, $p = 0.010$] と、運動症状の進行に対する効果を示すある程度のエビデンス (IVW を用いた OR: 1.10, 95% CI: 1.01 ~ 1.20, $p = 0.032$) が得られたが、認知機能低下の進行に対する効果は認められなかった。

結論

従来の観察研究および遺伝的データのメタアナリシスにより、PD の発症リスクに対する T2DM の効果を示す説得力のあるエビデンスと、PD の進行における T2DM の役割を裏付ける新たなエビデンスが認められた。

(監訳: 山本 光利)

KEY WORD パーキンソン病, 2型糖尿病

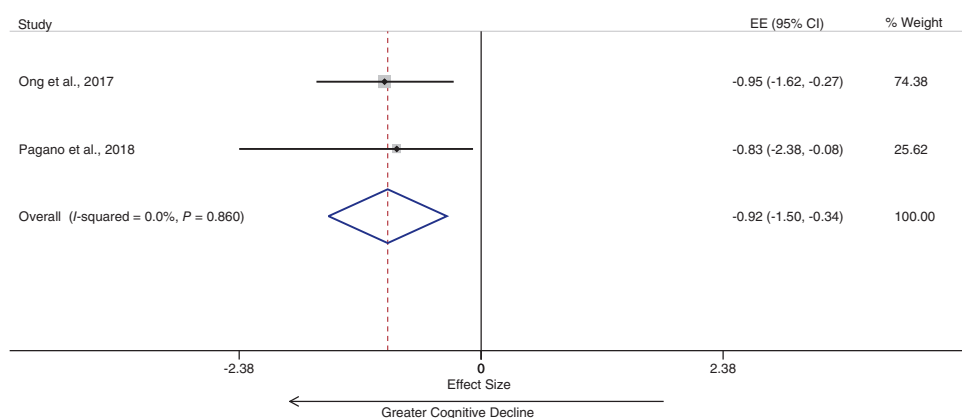


Figure 4 糖尿病は PD 患者のより顕著な認知機能低下と関連する。EE = 効果の推定値, CI = 信頼区間。

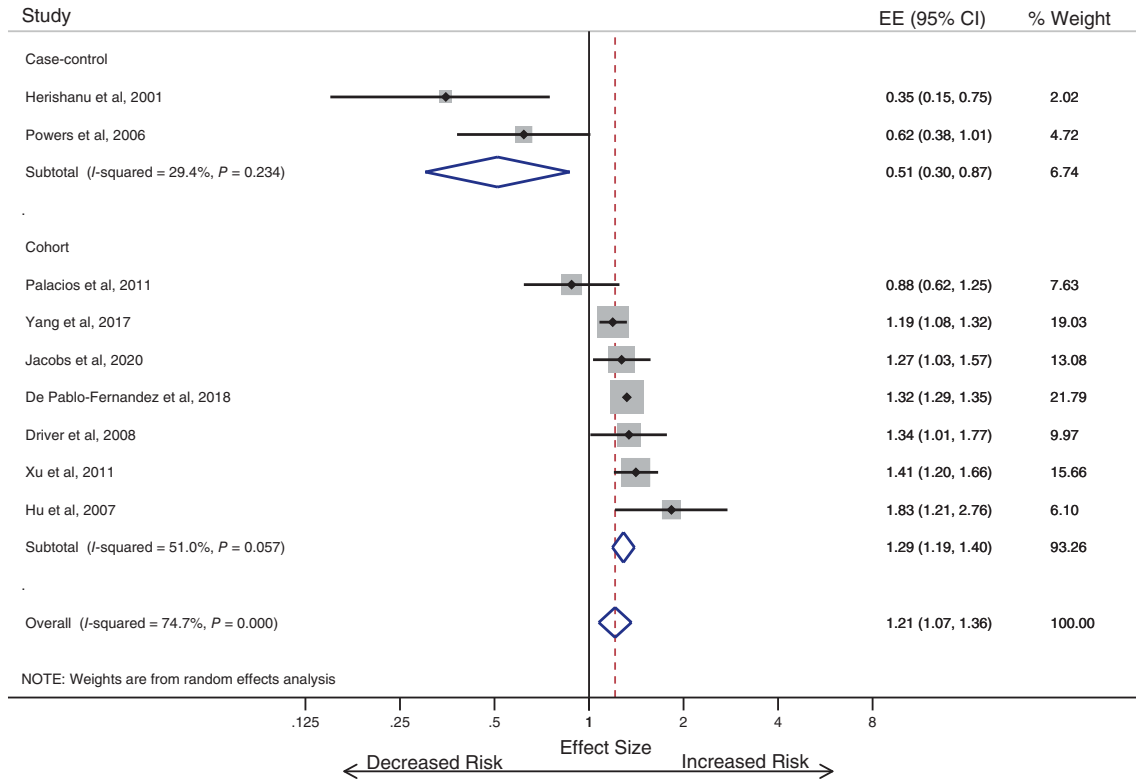


Figure 2 2型糖尿病はPD発症リスクの上昇と関連する (T2DM 特異的解析)。EE = 効果の推定値, CI = 信頼区間。

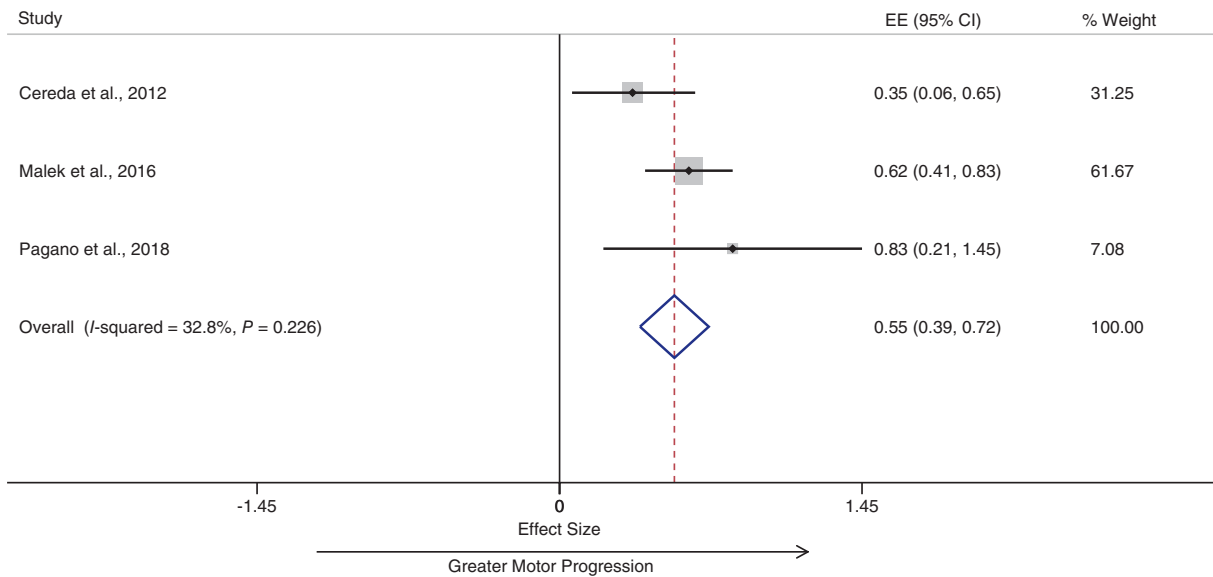


Figure 3 糖尿病はPD患者のより顕著な運動症状の進行と関連する。EE = 効果の推定値, CI = 信頼区間。

本態性振戦患者の小脳半球では登上線維が側方に伸びて多くのプルキンエ細胞樹状突起と交差する

Increased Climbing Fiber Lateral Crossings on Purkinje Cell Dendrites in the Cerebellar Hemisphere in Essential Tremor

Yueh-Chi Wu, MD,^{1,2} Elan D. Louis, MD, MS, John Gionco, BA, Ming-Kai Pan, MD, PhD, Phyllis L. Faust, MD, PhD, and Sheng-Han Kuo, MD

¹Department of Neurology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, New York, USA

²Initiative for Columbia Ataxia and Tremor, Columbia University, New York, New York, USA

Movement Disorders, Vol. 36, No. 6, 2021, pp.1440-1445

背景

登上線維はプルキンエ細胞を1:1の関係で神経支配し、適切な小脳機能を維持している。本態性振戦 (essential tremor; ET) 患者では、登上線維がプルキンエ細胞樹状突起の平行線維領域にまで異常に伸長していることが確認されているが、プルキンエ細胞との関連における登上線維の構造は詳細には検討されていない。

目的

本研究の目的は、ET患者における登上線維の構造をプルキンエ細胞との関連において検討することである。

方法

ET患者15例および対照被験者15例の剖検小脳において、1本の登上線維が交差するプルキンエ細胞の細胞体および樹状突起の数を定量した。

結果

ET患者では、登上線維が交差するプルキンエ細胞の細胞体および樹状突起の数が対照被験者よりも多く、プルキンエ細胞に対する登上線維の配線に異常がみられる可能性が浮上した。興味深いことに、登上線維-プルキンエ細胞の交差の増加は、振戦の重症度と正の相関を示した。

結論

ET患者では、プルキンエ細胞の樹状突起に対する登上線維の交差が増加している。この異常な構造配置が、同期的脳活動および振戦に寄与している可能性がある。

(監訳：宇川 義一)

● KEY WORD ● 本態性振戦, 小脳, 登上線維, プルキンエ細胞, 病理

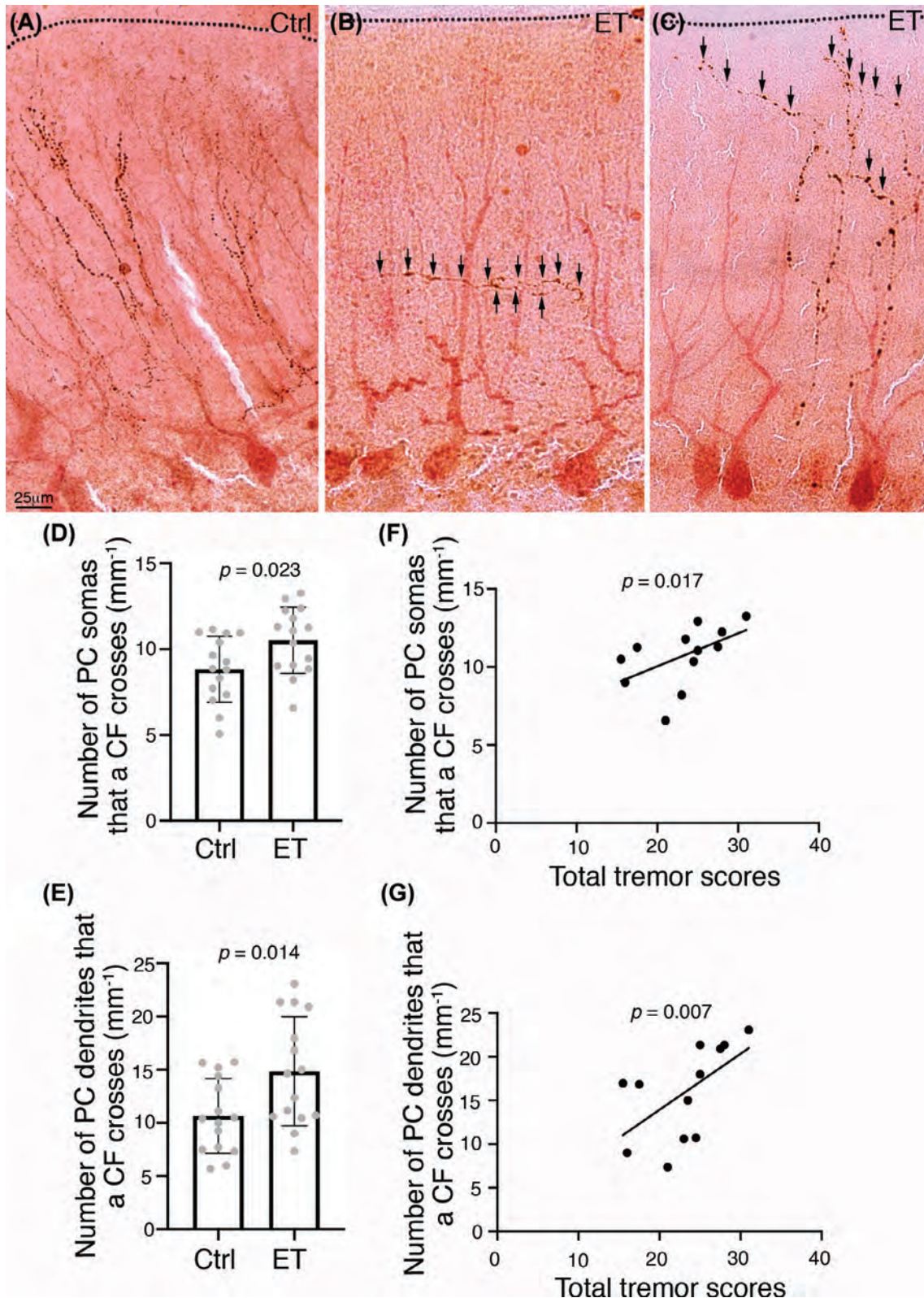


Figure 1 ET患者の小脳皮質における登上線維の病変。(A~C) コカイン・アンフェタミン調節転写産物 (cocaine and amphetamine-regulated transcript; CART) で標識した登上線維 (climbing fiber; CF) (褐色) およびカルピンジンで標識したプルキンエ細胞 (Purkinje cell; PC) (赤色) の代表的画像。対照被験者 1 例 (A) および ET 患者 2 例 (B, C)。矢印は CART で標識した登上線維の交差, 破線は小脳皮質の軟膜表面を示す。スケールバー: 25 μ m。(D, E) ET 患者では, 対照被験者と比較し, 登上線維がより多くのプルキンエ細胞の細胞体および樹状突起と交差している (Student の独立標本の *t* 検定)。エラーバーは標準偏差を示す。(F, G) 登上線維が交差するプルキンエ細胞の細胞体数または樹状突起数は振戦の重症度と相関を示す (Pearson 相関係数)。

Movement Disorders Vol. 36 No. 4**Special COVID-19 Articles****Letters: New Observations**

Outcomes of SARS-CoV-2 Infections in Patients with Neurodegenerative Diseases in the LEOSS Cohort

Meret K. Huber, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 791–793

Seroprevalence of SARS-CoV-2 in Parkinson's Disease Patients: A Case–Control Study

Mehri Salari, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 794–795

Regular Issue Articles**Editorial**

Machine Learning Will Extend the Clinical Utility of Adaptive Deep Brain Stimulation

Wolf-Julian Neumann and Maria C. Rodriguez-Oroz

Movement Disorders March 2021 36: 796–799

Obituary

Viviane Labrie in Memoriam: Recollections of a Star Who Left Us Far Too Early

Bryan Killinger, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 800–802

Reviews

Guidelines for Speech Recording and Acoustic Analyses in Dysarthrias of Movement Disorders

Jan Ruzs, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 803–814

Nuclear Genes Associated with Mitochondrial DNA Processes as Contributors to Parkinson's Disease Risk

Amica C. Müller-Nedebeck, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 815–831

Gaps & Controversies

From iPSC Cells to Rodents and Nonhuman Primates: Filling Gaps in Modeling Parkinson's Disease

Tiago F. Outeiro, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 832–841

Viewpoints

GP2: The Global Parkinson's Genetics Program

The Global Parkinson's Genetics Program

Movement Disorders March 2021 36: 842–851

Is Pre-Symptomatic Immunosuppression Protective in CSF1R-Related Leukoencephalopathy?

Philip W. Tipton, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 852–856

Hypoxia Conditioning as a Promising Therapeutic Target in Parkinson's Disease?

Johannes Bartscher, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 857–861

Hot Topics

Hot Topic: Epigenetics in Parkinson's Disease: A New Frontier for Disease-Modifying Therapies

Makayla K. Portley and Sonja W. Scholz

Movement Disorders March 2021 36: 862

Research Articles

Closed-Loop Deep Brain Stimulation for Essential Tremor Based on Thalamic Local Field Potentials

Shenghong He, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 863–873

★Neuromelanin-Sensitive Magnetic Resonance Imaging Using DANTE Pulse

Sonoko Oshima, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 874–882

★In Vivo Assessment of Neuroinflammation in 4-Repeat Tauopathies

Carla Palleis, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 883–894

★Immunohistochemical Detection of Synuclein Pathology in Skin in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Parkinsonism

Ahmed Al-Qassabi, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 895–904

★Motor Onset Topography and Progression in Parkinson's Disease: The Upper Limb Is First

Mariana H.G. Monje, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 905–915

Dynamics of Top-Down Control and Motor Networks in Parkinson's Disease

Li Chen, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 916–926

Levodopa-Induced Dyskinesia Are Mediated by Cortical Gamma Oscillations in Experimental Parkinsonism

Christopher Güttler, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 927–937

The Vasomotor Response to Dopamine Is Altered in the Rat Model of L- dopa-Induced Dyskinesia

Samuel Booth, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 938–947

Is Levodopa Response a Valid Indicator of Parkinson's Disease?

W.R. Wayne Martin, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 948–954

Hypomethylation of SNCA in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder Associated With Phenoconversion

Yuan Li, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 955–962

Soluble CD163 Changes Indicate Monocyte Association With Cognitive Deficits in Parkinson's Disease

Sara Konstantin Nissen, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 963–976

★MIND and Mediterranean Diets Associated with Later Onset of Parkinson's Disease

Avril Metcalfe-Roach, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 977–984

Pre-ataxic Changes of Clinical Scales and Eye Movement in Machado–Joseph Disease: BIGPRO Study

Camila Maria de Oliveira, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 985–994

Brief Reports

Dentate Nucleus Neuronal Density: A Postmortem Study of Essential Tremor Versus Control Brains

Whitney G. Hartstone, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 995–999

A Distinct EEG Marker of Celiac Disease-Related Cortical Myoclonus

Emily Swinkin, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 999–1005

The Rostock International Parkinson's Disease (ROPAD) Study: Protocol and Initial Findings

Volha Skrahina, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 1005–1010

STN-DBS Increases Proactive but Not Retroactive Interference During Verbal Learning in PD

Dejan Georgiev, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 1010–1015

★Defective Somatosensory Inhibition and Plasticity Are Not Required to Develop Dystonia

Anna Latorre, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 1015–1021

Modeling Brain Pathology of Niemann-Pick Disease Type C Using Patient-Derived Neurons

Lena F. Burbulla, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 1022–1027

Movement Disorders Vol. 36 No. 5**Special COVID-19 Articles****Research Articles**

★Clinical Profiles and Mortality of COVID-19 Inpatients with Parkinson's Disease in Germany

Raphael Scherbaum, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 1049–1057

Regular Issue Articles

Obituary

Paul Bejjani In Memoriam
Marwan Hariz, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1058–1060

Scientific Perspectives

Dissolving the Complex Role Aggregation Plays in Neurodegenerative Disease
Katherine R. Croce and Ai Yamamoto
 Movement Disorders March 2021 36: 1061–1069

Reviews

The Role of Cholesterol in α -Synuclein and Lewy Body Pathology in *GBA1* Parkinson's Disease
Patricia García-Sanz, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1070–1085

Genotype–Phenotype Relations for Isolated Dystonia Genes: MDSGene Systematic Review
Lara M. Lange, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1086–1103

An Update on the Phenotype, Genotype and Neurobiology of ADCY5-Related Disease
Arianna Ferrini, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1104–1114

Viewpoints

Parkinson's Kinesia Paradoxa Is Not a Paradox
Jacques Duysens and Jorik Nonnekes
 Movement Disorders March 2021 36: 1115–1118

Is Adult-Onset Dystonia a Rare Disease? Time for Population-Based Studies
Giovanni Defazio and Alfredo Berardelli
 Movement Disorders March 2021 36: 1119–1124

Hot Topics

Call the Plumber: Impaired Meningeal Lymphatic Drainage in Parkinson's Disease
Naomi P. Visanji and Anthony E. Lang
 Movement Disorders March 2021 36: 1125

Research Articles

Global and Regional Changes in Perivascular Space in Idiopathic and Familial Parkinson's Disease
Erin K. Donahue, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1126–1136

Involvement of Autophagy in Levodopa-Induced Dyskinesia
Michael Feyder, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1137–1146

Striatal Dopamine Induced ERK Phosphorylation Is Altered in Mouse Models of Monogenic Dystonia
Chiara Melis, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1147–1157

Impaired Pre-Motor Circuit Activity and Movement in a *Drosophila* Model of *KCNMA1*-Linked Dyskinesia
Patrick Kratschmer, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1158–1169

Differentially Expressed Circular RNAs in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Parkinson's Disease
Stylianos Ravanidis, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1170–1179

Brain Motor Network Changes in Parkinson's Disease: Evidence from Meta-Analytic Modeling
Damian M. Herz, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1180–1190

Visual Dysfunction Predicts Cognitive Impairment and White Matter Degeneration in Parkinson's Disease
Angeliki Zarkali, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1191–1202

A Modified Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale
Marie-Therese Grötsch, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1203–1215

★The Mutation Matters: CSF Profiles of GCase, Sphingolipids, α -Synuclein in PD_{GBA}
Stefanie Lerche, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1216–1228

A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Lovastatin in Early-Stage Parkinson's Disease
Chin-Hsien Lin, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1229–1237

Brief Reports

A Report of Tamoxifen and Parkinson's Disease in a US Population and a Review of the Literature
Carmen M. Avram, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1238–1242

Development of SARA_{home}, a New Video-Based Tool for the Assessment of Ataxia at Home
Marcus Grobe-Einsler, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1242–1246

Impaired Inhibitory Control of Saccadic Eye Movements in Cervical Dystonia: An Eye-Tracking Study
Federico Carbone, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1246–1250

The Parkinson's Disease DNA Variant Browser
Jonggeol J. Kim, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1250–1258

Composite UHDRS Correlates With Progression of Imaging Biomarkers in Huntington's Disease
Carlos Estevez-Fraga, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1259–1263

Gabapentin Relieves Vertigo of Periodic Vestibulocerebellar Ataxia: 3 Cases and Possible Mechanism
J. Thaddeus Coin and Jeffery M. Vance
 Movement Disorders March 2021 36: 1264–1267

Profiling the Biochemical Signature of GBA-Related Parkinson's Disease in Peripheral Blood Mononuclear Cells
Micol Avenali, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1267–1272

Movement Disorders Vol. 36 No. 6

Special COVID-19 Articles

Letters: New Observation

Behind the Mask: Recognizing Facial Features of Parkinson's Disease During the COVID-19 Pandemic
Carolina Soares, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1285–1286

Parkinson's Disease and Post-COVID-19 Syndrome: The Parkinson's Long-COVID Spectrum
Valentina Leta, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1287–1289

Regular Issue Articles

Editorial

Counting What Counts: How to Reach Outcomes That Truly Matter to Parkinson's Patients
Soania Mathur
 Movement Disorders March 2021 36: 1290–1292

Reviews

Translating Evidence to Advanced Parkinson's Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis
Frouke A.P. Nijhuis, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1293–1307

The Phenomenon of Exquisite Motor Control in Tic Disorders and its Pathophysiological Implications
Christos Ganos, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1308–1315

MDS Commissioned Review

Transitional Care for Young People with Neurological Disorders: A Scoping Review with A Focus on Patients with Movement Disorders
Eavan McGovern, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 1316–1324

Viewpoints

Palliative Care and Parkinson's Disease: Time to Move Beyond Cancer
Benzi M. Kluger, et al.
Movement Disorders March 2021 36: 1325–1329

Hot Topics

Interviewing Mice and the Functions of Striatal Dopamine
Daniel K. Leventhal and Roger L. Albin
Movement Disorders March 2021 36: 1330–1331

Research Articles

★High-Frequency Oscillations in the Pallidum: A Pathophysiological Biomarker in Parkinson's Disease?
Luke A. Johnson, et al.
Movement Disorders March 2021 36: 1332–1341

Fosmetpantenate Randomized Controlled Trial in Pantothenate Kinase–Associated Neurodegeneration
Thomas Klopstock, et al.
Movement Disorders March 2021 36: 1342–1352

Increased Risk of Parkinson's Disease in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders
Tomi Kuusimäki, et al.
Movement Disorders March 2021 36: 1353–1361

Differential Inhibition of LRRK2 in Parkinson's Disease Patient Blood by a G2019S Selective LRRK2 Inhibitor
Jessica M. Bright, et al.
Movement Disorders March 2021 36: 1362–1371

Body Mass Index Is Significantly Associated With Disease Severity in Spinocerebellar Ataxia Type 2 Patients
Luis E. Almaguer-Mederos, et al.
Movement Disorders March 2021 36: 1372–1380

Linking Penetrance and Transcription in DYT-THAP1: Insights from a Human iPSC-Derived Cortical Model
Hauke Baumann, et al.
Movement Disorders March 2021 36: 1381–1391

★Non-Motor Fluctuations in Parkinson's Disease: Validation of the Non-Motor Fluctuation Assessment Questionnaire
Galit Kleiner, et al.
Movement Disorders March 2021 36: 1392–1400

Voice Analysis with Machine Learning: One Step Closer to an Objective Diagnosis of Essential Tremor
Antonio Suppa, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 1401–1410

White Matter Hyperintensities, Dopamine Loss, and Motor Deficits in De Novo Parkinson's Disease
Seong Ho Jeong, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 1411–1419

★Type 2 Diabetes as a Determinant of Parkinson's Disease Risk and Progression

Harneek Chohan, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 1420–1429

Brief Reports

Euglycemia Indicates Favorable Motor Outcome in Parkinson's Disease

Ioanna Markaki, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 1430–1434

Impulsivity Markers in Parkinsonian Subthalamic Single-Unit Activity

Federico Micheli, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 1435–1440

★Increased Climbing Fiber Lateral Crossings on Purkinje Cell Dendrites in the Cerebellar Hemisphere in Essential Tremor

Yueh-Chi Wu, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 1440–1445

Higher Concentration of Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein in Wilson Disease Patients With Neurological Manifestations

Jie Lin, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 1446–1450

Cytokines and Gaucher Biomarkers in Glucocerebrosidase Carriers with and Without Parkinson Disease

Jasmin Galper, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 1451–1455

Intronic Haplotypes in the *GBA* Gene Do Not Predict Age at Diagnosis of Parkinson's Disease

Marco Toffoli, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 1456–1460

Movement Disorders 日本語版 Vol. 9 No. 4

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

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 8-4-2 野村不動産西新宿ビル 8階

電話 03-4520-9011 (代表), FAX 03-4520-9059

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。