



Movement Disorders

日本語版 Vol.7 No.2 May 2019

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神経再生医療学講座 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

福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘

愛媛大学医学部附属病院 薬物療法・神経内科 特命教授

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

編集委員
(五十音順)

協和発酵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。本資材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

Jose A. Obeso, MD, PhD
CINAC, Hospitales de Madrid
and CEU-San Pablo University
Madrid, Spain
E-mail: jaobeso@movementdisorders.org

Deputy Editor

A. Jon Stoessl
Vancouver, British Columbia, Canada

Assistant Editor

Maria Stamelou
Athens, Greece

Managing Editor

Julie Nash
Phone: 919-650-1459
E-mail: julie@jeditorial.com

Associate Editors

M. Angela Cenci
Lund, Sweden

Jordan J. Elm
Charleston, South Carolina, USA

Christine Klein
Luebeck, Germany

Connie Marras
Toronto, Ontario, Canada

Maria C. Rodriguez-Oroz
San Sebastian, Spain

John Rothwell
London, United Kingdom

Mark Stacy
Greenville, North Carolina, USA

David G. Standaert
Birmingham, Alabama, USA

David Vaillancourt
Gainesville, Florida, USA

Daniel Weintraub
Philadelphia, Pennsylvania, USA

CME & Hot Topics Editor

Vikas Kotagal, MD
Ann Arbor, Michigan

Gaps & Controversies Editors

Roberto Erro
Salerno, Italy
Alfonso Fasano
Toronto, Ontario, Canada

Francesca Morgante
London, United Kingdom

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
Alfonso Fasano
Toronto, Ontario, Canada
Susan Fox
Toronto, Ontario, Canada
Victor Fung
Westmead, Australia
Jennifer G. Goldman
Chicago, Illinois, USA
Zvi Israel
Jerusalem, Israel
Dimitri Kraic
Chicago, Illinois, USA
Kishore R. Kumar
Sydney, Australia
Simon Lewis
Sydney, Australia
Santiago Perez Lloret
Buenos Aires, Argentina
Katja Lohmann
Luebeck, Germany
Tiago A. Mestre
Ottawa, Ontario, Canada

Mike McDermott
Rochester, New York, USA
Hideki Mochizuki
Osaka, Japan
Francesca Morgante
London, United Kingdom
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
Andrew Singleton
Bethesda, Maryland, 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 ©2018 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 Hakko Kirin Co., Ltd. for the purpose of furthering medical education in Japan.

Japanese edition 2019
ISSN 1881-901X

© 2019 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、ご意見等がございましたら、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.7 No.2 May 2019

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
神経再生医療学講座 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 福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘 愛媛大学医学部附属病院
薬物療法・神経内科 特命教授

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

Contents

■ MRI ガイド下集束超音波照射による α -シヌクレイン遺伝子サイレンシングベクターの非侵襲的送達	2
■ 前駆期/早期パーキンソン病患者の血液細胞におけるミトコンドリア機能障害と解糖亢進	4
■ International Parkinson and Movement Disorder Society によるパーキンソン病の臨床診断基準の妥当性検証	6
■ Movement Disorder Society による早期パーキンソン病の臨床的確定例の診断基準	8
■ 本態性振戦の治療における MRI ガイド下集束超音波照射視床破壊術: 2年間の転帰に関する研究	10
■ <i>LRRK2</i> 遺伝子変異および <i>GBA</i> 遺伝子変異を保有するパーキンソン病患者の生存率	12
■ 脳脊髄液中 α -シヌクレイン分子種のレビー小体型認知症診断用バイオマーカーとしての可能性	14
■ α -シヌクレイン遺伝子 p.A53T 変異を有するパーキンソン病と孤発性パーキンソン病患者における ^{123}I -FP-CIT SPECT [(123I)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl)nortropane SPECT] 画像の比較	16
■ パーキンソン病患者における軽度認知障害の検出: 各種神経心理学的検査の比較	18
■ パーキンソン病における言語療法: 無作為化比較試験 (RCT)	20
■ 神経メラニン感受性 MRI で検出される黒質色素沈着の生涯変化	22
■ パーキンソン病における <i>OPRM1</i> 遺伝子と衝動制御障害との示唆的な関連性	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)】

MRI ガイド下集束超音波照射による α -シヌクレイン遺伝子サイレンシングベクターの非侵襲的送達

Noninvasive Delivery of an α -Synuclein Gene Silencing Vector With Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound

* **Kristiana Xhima, Fadl Nabbouh, Kullervo Hynynen, PhD, Isabelle Aubert, PhD and Anurag Tandon, PhD

* Sunnybrook Research Institute, Toronto, Ontario, Canada

* Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Movement Disorders, Vol. 33, No. 10, 2018, pp.1567-1579

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者ではレビー小体病変の進展が特徴的に認められる。このレビー小体病変の進展には、自己をテンプレートとするプリオン様の機序で増幅されるミスフォールド α -シヌクレインの細胞間伝播およびその蓄積が関与する可能性が高い。 α -シヌクレイン遺伝子のサイレンシングにより、 α -シヌクレイン凝集の拡大に必要とされる基質を減少させることで、長期間持続する疾患修飾効果が得られる可能性がある。

目的

ウイルスベクターは血液-脳関門の透過性が低く、中枢神経系疾患の遺伝子治療では、ウイルスベクターを罹患脳領域に直接注入する必要がある。また、複数の脳領域

に対する両側性の送達が必要な場合には、侵襲性がさらに高まる。本研究では、低強度の MRI ガイド下集束超音波照射とマイクロバブル静脈内投与を組み合わせ、ウイルスベクターの非侵襲的な送達方法について検証した。この手法では、脳非透過性治療用高分子が標的脳領域に一時的に到達しやすくなる。

方法

ヒト α -シヌクレイン発現トランスジェニックマウスに対し、脳の4領域 (海馬, 黒質, 嗅球, 背側運動核) を標的とする MRI ガイド下集束超音波照射を実施し、これに並行して、マイクロバブルと、 α -シヌクレイン遺伝子を標的とする短鎖ヘアピン型 RNA 配列を含むアデノ随伴ウイルスベクター (血清型 9) を静脈内投与した。

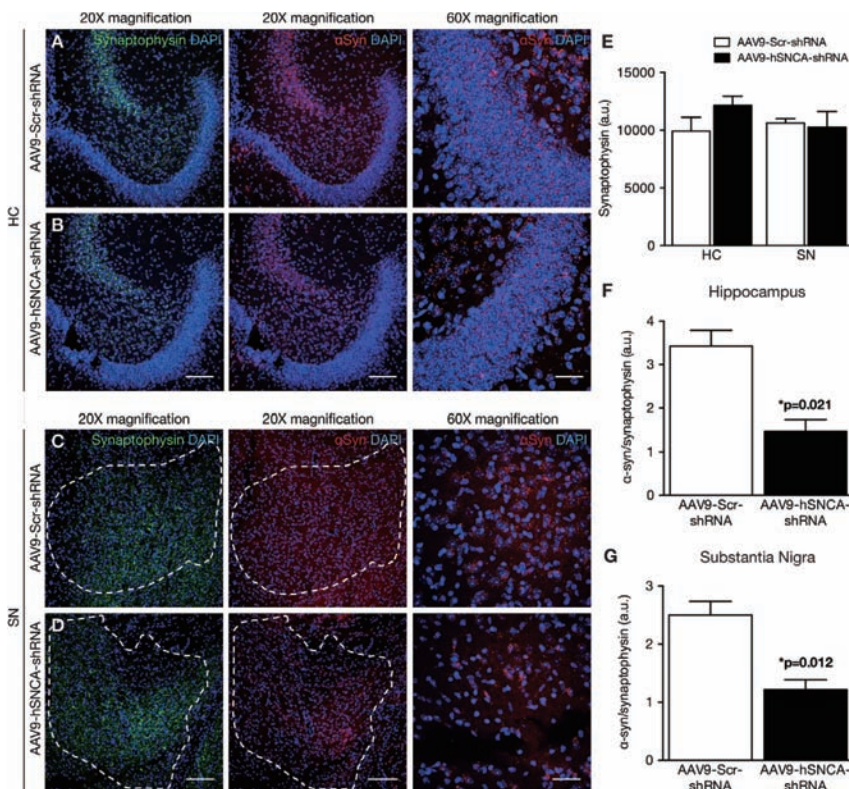


Figure 2 海馬および黒質への AAV9-hSNCA-shRNA の集束超音波照射 (FUS) 送達後における α -シヌクレイン (α -syn) のノックダウン。(A ~ D) AAV9-hSNCA-shRNA または AAV9-Scr-shRNA の FUS 送達後における α -syn, シナプトフィジンおよび 4' 6' -diamidino-2-phenylindole (DAPI) 免疫標識脳切片の代表的な低倍率 (20 倍) および高倍率 (60 倍) 共焦点像。平均 α -syn 免疫活性は、海馬 (HC) (A, B, F) および黒質 (SN) (C, D, G) において、AAV9-hSNCA-shRNA 投与マウス (黒色バー) で AAV9-Scr-shRNA 投与マウス (白色バー) に比べて有意に低下していた。C, D の破線の輪郭線は、チロシンヒドロキシラーゼ (TH) 陽性細胞の存在領域を示す。 α -syn (赤色) 免疫蛍光シグナルの測定値は、同じ関心領域におけるシナプトフィジン (緑色) 免疫蛍光シグナルに対する割合で示す。シナプトフィジン (緑色) 免疫活性は、海馬 (A, B, E) および黒質 (C, D, E) を標的とする FUS を実施した AAV9-hSNCA-shRNA (黒色バー) および AAV9-Scr-shRNA (白色バー) 投与マウス間で有意差はなかった。統計解析: 対応のある両側 Student *t* 検定。データは平均値 \pm 平均値の標準誤差で示す。各群 4 匹。シナプトフィジンは緑色, α -syn は赤色, DAPI は青色。スケールバー: (A ~ D) 倍率 20 倍: 100 μ m, 倍率 60 倍: 20 μ m。

結果 -----
 処置の1ヵ月後、 α -シヌクレインの免疫活性は標的脳領域で低下していたのに対し、シナプトフィジンやチロシンヒドロキシラーゼといった他のニューロンマーカーに変化はなく、細胞死およびグリア活性化は処置前のレベルのままであった。

結論 -----
 これらの結果から、MRIガイド下集束超音波照射により、

α -シヌクレインを標的とするウイルスベクターを複数の脳領域に効果的、非侵襲的かつ同時に送達可能であることが実証された。重要な点として、特に、前駆期PDの診断基準となるマーカーの特定により早期診断が改善していることから、今回の治療戦略は、選択したニューロン経路上のレビー小体病変の進行を変化させるうえで有用である可能性がある。

(監訳：梶 龍児)

● **KEY WORD** ● パーキンソン病, 遺伝子治療, アデノ随伴ウイルス, 抑制性 RNA, 血液 - 脳関門

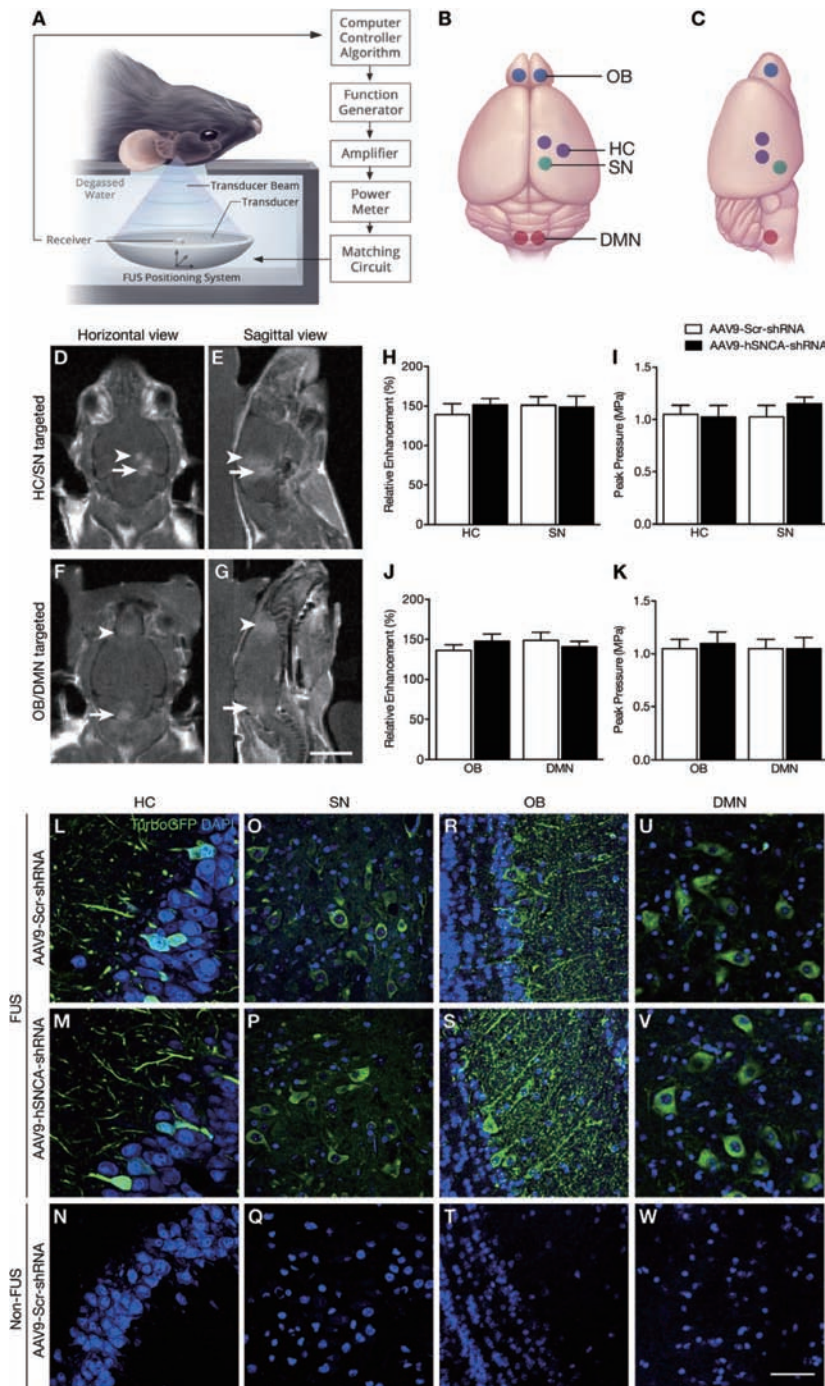


Figure 1 MRIガイド下集束超音波照射 (focused ultrasound; FUS) による血液 - 脳関門 (blood-brain barrier; BBB) の開口と、標的脳領域に対するFUS介在性 AAV9-hSNCA-shRNA および AAV9-Scr-shRNA 送達後の導入遺伝子の発現。(A) FUSの実験設定の模式図。(B, C) FUSによるBBBの破壊を目的に選択した海馬 (hippocampus; HC), 黒質 (substantia nigra; SN), 嗅球 (olfactory bulb; OB), 迷走神経背側運動核 (dorsal motor nucleus of the vagus; DMN) の焦点 (それぞれ紫色, 緑色, 青色, 赤色の点で示す)。(D, E, F, G) FUS後, T1強調MRI撮像により, マウス1コホートのHCおよびSN (D, E), 別の1コホートのOBおよびDMN (F, G)の選択した焦点におけるBBB透過性の上昇を確認した。(H, I, J, K) HC/SNを標的とするコホートおよびOB/DMNを標的とするコホートの両者において, 増強レベル (H, J) およびBBB開口の誘発に要した平均ピーク圧力 (I, K) について, AAV9-hSNCA-shRNA (黒色バー) およびAAV9-Scr-shRNA (白色バー) 投与マウス間で有意差はなかった。(L~W) turbo緑色蛍光蛋白質 (turbo green fluorescent protein; turboGFP) の免疫蛍光染色のため, AAV9-hSNCA-shRNA およびAAV9-Scr-shRNA 投与マウスから調製した脳切片の代表的な共焦点像 (倍率60倍)。両者のウイルス投与群で, ウイルス介在性 turboGFPは, FUS処理側のHC (L, M) およびSN (O, P), 両側のOB (R, S) およびDMN (U, V)に限局していた。これに対し, 対側脳半球のHC (N) およびSN (Q), 未処置のOB (T) およびDMN (W)ではturboGFPは検出されなかった。統計解析: 対応のある両側Student *t*検定。データは平均値±平均値の標準誤差で示す。各群4匹。TurboGFPは緑色, 4'-6'-diamidino-2-phenylindole (DAPI)は青色。スケールバー: (D~G) 5 mm, (L~W) 20 μ m。

前駆期／早期パーキンソン病患者の血液細胞におけるミトコンドリア機能障害と解糖亢進

Mitochondrial Dysfunction and Increased Glycolysis in Prodromal and Early Parkinson's Blood Cells

***Amy M. Smith, PhD, Constanze Depp, MSc, Brent J. Ryan, PhD, Geoffrey I. Johnston, PhD, Javier Alegre-Abarrategui, MD, PhD, Samuel Evetts, MSc, Michal Rolinski, MRCP, PhD, Fahd Baig, MRCP, PhD, Claudio Ruffmann, MD, PhD, Anna Katharina Simon, PhD, Michele T. M. Hu, FRCP, PhD and Richard Wade-Martins, PhD

*Oxford Parkinson's Disease Centre, University of Oxford, Oxford, UK

**Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, Oxford, UK

Movement Disorders, Vol. 33, No. 10, 2018, pp.1580–1590

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の疾患メカニズムは神経変性過程を主体とするが、末梢での疾患メカニズムについても認識が高まりつつある。本研究では、新規 PD 患者と PD 発症リスクが非常に高い REM 睡眠行動異常症 (REM-sleep behavior disorder; RBD) 患者の末梢血単核細胞 (peripheral blood mononuclear cells; PBMC) を検討し、患者から採取しやすい細胞で疾患過程を検討した。PD 患者の脳における細胞病理が PBMC により再現される可能性があるとの仮説を立て、これらの細胞のミトコンドリア機能障害と酸化ストレスを検討した。

方法

特徴が十分明らかにされた Oxford Discovery コホートの PD 患者、RBD 患者、年齢および性別をマッチさせた対照被験者において、PBMC を単離して検討した。すべての被験者で詳細な臨床評価を実施した。

結果

最初に PBMC の特徴を検討したところ、PD 患者では

CD14+ 単球および C-C モチーフケモカイン受容体 2 発現単球が増加していた。PD 患者の PBMC では、ミトコンドリア機能障害と酸化ストレスが亢進しており、特に PD 患者の単球でミトコンドリア活性酸素種 (reactive oxygen species; ROS) の増加がみられた。これに伴い、PD 患者の血液細胞では、抗酸化物質であるスーパーオキシドジスムターゼも減少しており、重要なことに、RBD 患者でも同様の結果が認められた。このミトコンドリア機能障害は、糖取り込みまたは単球活性化とは無関係であり、PD 患者および RBD 患者の両者の血液細胞において、同時にみられる解糖の亢進と関連していた。

結論

本研究から、PD 患者および RBD 患者の血液細胞では、疾患の早期に機能的生体エネルギー異常が生じることが実証された。

(監訳：近藤 智善)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 末梢血単核細胞, ミトコンドリア機能障害, 解糖, REM 睡眠行動異常症

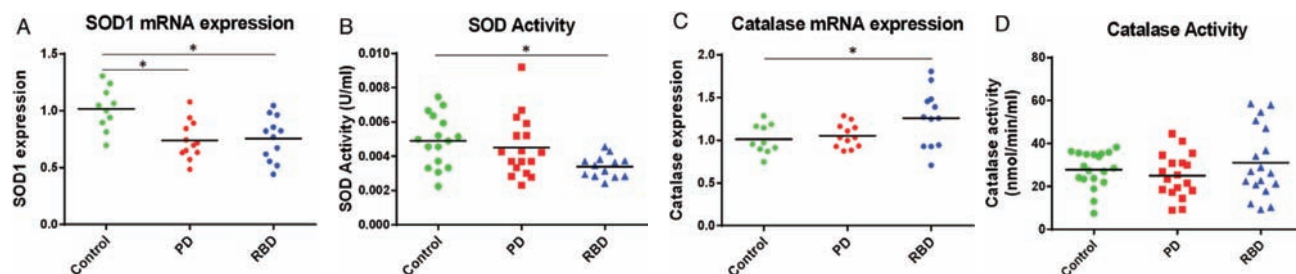


Figure 3 PD 患者および RBD 患者の PBMC では、スーパーオキシドジスムターゼ (superoxide dismutase; SOD) の発現および機能が対照被験者に比べて低下している。(A) PBMC の SOD1 mRNA 発現を逆転写酵素 qPCR で定量した。SOD1 発現レベルは、PD 患者および RBD 患者の PBMC では、対照被験者に比べて有意に低かった (≥ 10 例, Mann-Whitney 検定または一元配置分散分析 (ANOVA))。 (B) 全 SOD 活性は、RBD 患者の PBMC では、対照被験者に比べて有意に低かった。一元配置 ANOVA による解析 (≥ 13 例)。 (C) RBD 患者の PBMC は、対照被験者に比べ、カタラーゼ mRNA 発現が増加していた (≥ 10 例)。ただし、カタラーゼ活性には差が認められなかった (D, 18 例)。

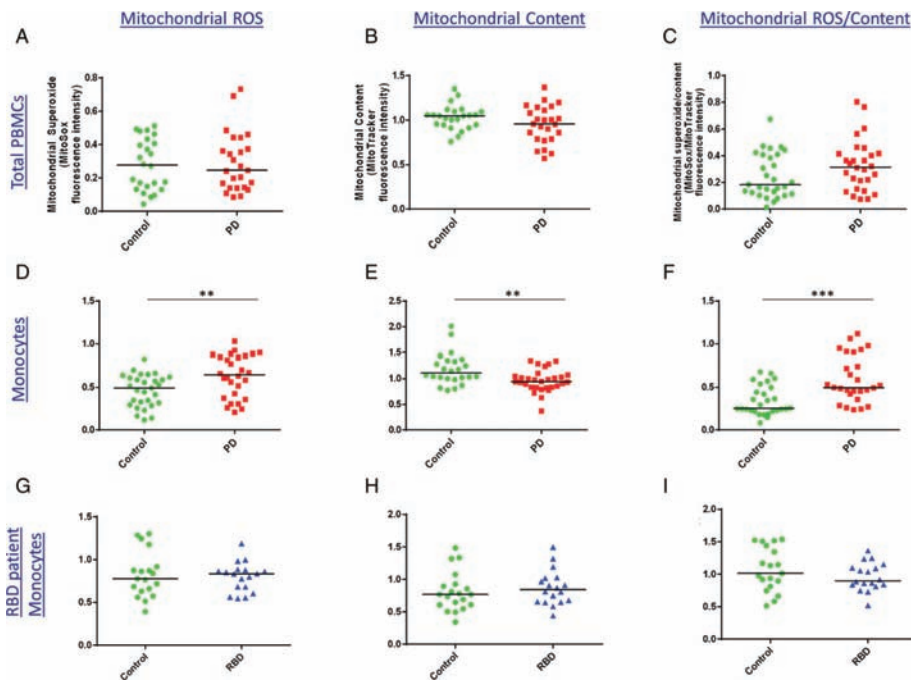


Figure 2 PD 患者の単球におけるミトコンドリア活性酸素種 (ROS) の増加とミトコンドリア含量の減少。対照被験者および PD 患者の末梢血単核細胞 (PBMC) 検体におけるミトコンドリア ROS 産生 (MitoSox) およびミトコンドリア含量 (MitoTracker) をフローサイトメトリーで評価した。(A ~ C) 全 PBMC では有意差は認められなかった。(D ~ F) しかし、単球サブセットで検討すると、PD 患者の単球は、対照被験者に比べ、ミトコンドリア ROS 産生が高く、ミトコンドリア含量が低かった。データは、ロテノン処理陽性対照細胞に対する相対値で示す (25 例、Mann-Whitney 検定による解析)。(G ~ I) 対照被験者および PD 発症リスクが高い REM 睡眠行動異常症 (RBD) 患者で測定したミトコンドリア ROS およびミトコンドリア含量 (対照被験者 19 例、RBD 患者 18 例)。

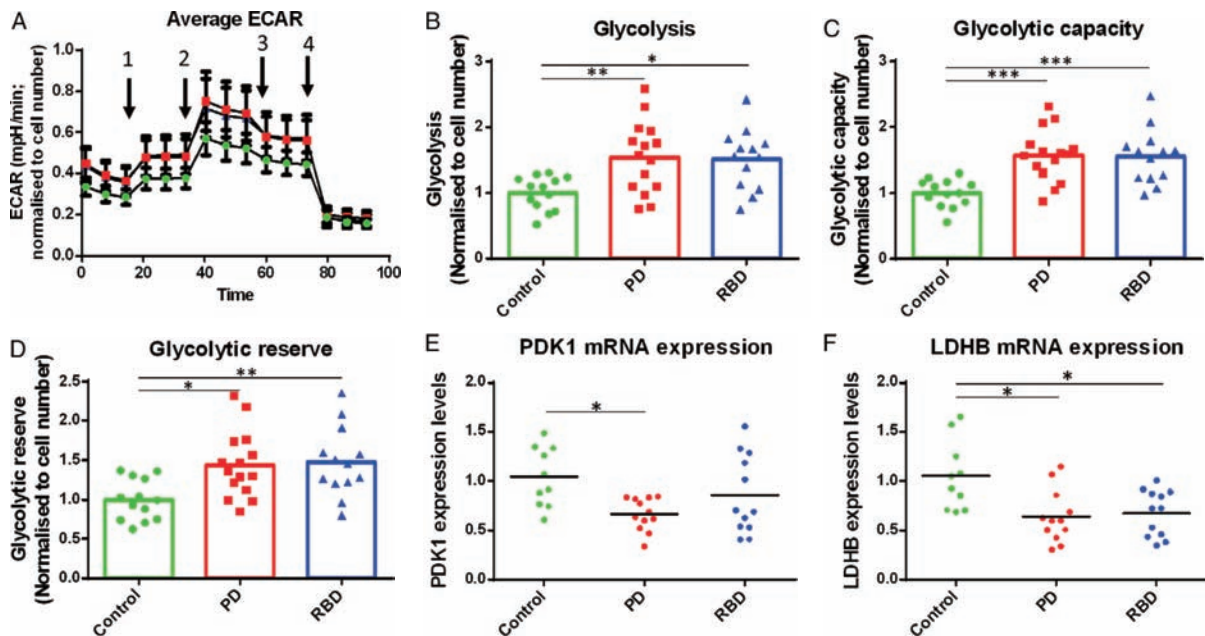


Figure 4 解糖は、PD 患者および RBD 患者の PBMC で対照被験者に比べて亢進している。(A ~ D) 対照被験者、PD 患者、RBD 患者の PBMC を Seahorse Extracellular Flux Analyzer で解析し、解糖速度を測定した。(A) 平均値の経時変化 (緑色:対照被験者、赤色:PD 患者、青色:RBD 患者)。矢印は、オリゴマイシン、FCCP、アンチマイシン A +ロテノン、2-デオキシグルコースの順次注入を示す。(B ~ D) 解糖の評価項目 (細胞外酸化速度) は、PD 患者および RBD 患者の PBMC で、年齢および性別をマッチさせた対照被験者に比べて高値であった。データは 3 回の独立した実験から求め、各実験における対照値の平均に対して標準化した (対照被験者 14 検体、PD 患者 15 検体、RBD 患者 13 検体、一元配置 ANOVA による解析)。(E, F) ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ 1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1; *PDK1*) および乳酸デヒドロゲナーゼ B (lactate dehydrogenase B; *LDHB*) の解糖遺伝子を、PD 患者、RBD 患者、対照被験者の PBMC において逆転写酵素 PCR で定量した。一元配置 ANOVA による解析。

International Parkinson and Movement Disorder Society によるパーキンソン病の臨床診断基準の妥当性検証

Validation of the MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease

*Ronald B. Postuma, MD, MSc, Werner Poewe, MD, Irene Litvan, MD, Simon Lewis, MD, Anthony E. Lang, OC, MD, FRCPC, Glenda Halliday, PhD, Christopher G. Goetz, MD, Piu Chan, MD, PhD, Elizabeth Slow, MD FRCPC, Klaus Seppi, MD, Eva Schaffer, MD, Silvia Rios-Romenets, MD, Taomian Mi, MD PhD, Corina Maetzler, PhD, Yuan Li, MD PhD, Beatrice Heim, MD, Ian O. Bledsoe, MD and Daniela Berg, MD

*Department of Neurology, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

Movement Disorders, Vol. 33, No. 10, 2018, pp.1601–1608

背景

2015年、International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の臨床診断基準を公表した。この診断基準は、専門医による臨床診断過程の体系化/再現と、研究および臨床場面における診断の標準化への支援を目的としたものである。本診断基準の精度は、専門医による臨床診断との比較において、これまで検証されていない。本研究の目的は、MDSによる診断基準の妥当性をゴールドスタンダードである専門医による臨床診断と比較して検証すること、また、このMDSによる診断基準の診断一致率/精度を1988年のUnited Kingdom Brain Bank基準と比較することである。

方法

パーキンソニズムを呈する患者626例 (PD患者434例、非PD患者192例) を8施設で登録した。神経内科専門医1名がMDSによる診断基準に関係なく、各患者をPDまたは非PDとして診断した (ゴールドスタンダード、臨床診断)。次に、別の神経内科医がMDSによる診断基準の各項目について有無を判定した。専門医のゴールドスタンダードと本診断基準の結果を比較して、MDSによる診断基準の総合的精度/一致率、感度および特異度を算出した。

結果

PDと診断された患者434例のうち、94.5%はMDSの診断基準による「PDのほぼ確実例 (probable PD)」に合致した (偽陰性率: 5.5%)。非PD患者192例のうち、88.5%はMDSによる診断基準で非PDとして特定された (偽陽性率: 11.5%)。「PDのほぼ確実例 (probable PD)」に関する全体の診断精度は92.6%であった。また、MDSの診断基準による「PDの臨床的確定例 (clinically established PD)」に合致したのは、PD患者の59.3%、非PD患者ではわずか1.6%であった。これに比較し、United Kingdom Brain Bank基準は感度 (89.2%, $p = 0.008$)、特異度 (79.2%, $p = 0.018$) および全体の診断精度 (86.4%, $p < 0.001$) が低かった (Fisherの直接確率検定)。診断精度に年齢または性別による差は認められなかった。特異度は、罹病期間が長いほど改善した。

結論

MDSによる診断基準は、ゴールドスタンダードである専門医による診断との比較において、高い感度および特異度を示し、感度および特異度はともにUnited Kingdom Brain Bank基準よりも高かった。

(監訳: 宇川 義一)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 診断, 基準

Table 2 支持基準

	PD (n = 434)	non-PD parkinsonism (n = 192)
Total number supportive criteria	2.14 ± 1.05	0.71 ± 0.80
Excellent levodopa response (%)	73.4 (n = 364)	19.9 (n = 151)
Dyskinesia (%)	34.0 (n = 382)	7.0 (n = 157)
Asymmetric rest tremor (%)	56.5	13.6
Positive test (%)	67.6	38.3
Olfaction (%)	67.4	36.6
MIBG scintigraphy (%)	100 (n = 1)	44.4 (n = 9)

連続変数は平均値±標準偏差で示す。欠測値が3%を超える変数については例数を提示している（例として、診断基準の要件ではない診断的検査が挙げられる）。

PD = パーキンソン病, MIBG = metaiodobenzylguanidine

Table 3 絶対的な除外基準

	PD (n = 434)	Non-PD parkinsonism (n = 192)
Total number absolute exclusions	0.037 ± 0.22	0.93 ± 0.88
Any absolute exclusion (%)	3.2	64.1
Cerebellar abnormalities (%)	0.2	14.2
Vertical supranuclear gaze palsy (%)	1.2	29.2
Frontotemporal dementia (%)	0.2	1.1
Leg-only parkinsonism (%)	0.5	2.6
Dopamine blocker/depletor (%)	0.5	4.2
Absent levodopa response (%)	1.3 (n = 393)	33.8 (n = 157)
Cortical sensory loss (%)	0	13.1
Normal dopamine imaging (%)	0 (n = 42)	13.0 (n = 23)

連続変数は平均値±標準偏差で示す。欠測値が3%を超える変数については例数を提示している（例として、診断基準の要件ではない診断的検査が挙げられる）。

PD = パーキンソン病

Movement Disorder Society による早期パーキンソン病の臨床的確定例の診断基準

Movement Disorder Society Criteria for Clinically Established Early Parkinson's Disease

***Daniela Berg, MD, Charles H. Adler, MD, PhD, Bastiaan R. Bloem, MD, PhD, Piu Chan, MD, PhD, Thomas Gasser, MD, Christopher G. Goetz, MD, Glenda Halliday, PhD, Anthony E. Lang, OC, MD, FRCPC, Simon Lewis, MD, Yuan Li, MD, PhD, Inga Liepelt-Scarfone, PhD, Irene Litvan, MD, Kenneth Marek, MD, Corina Maetzler, Taomian Mi, MD, PhD, José Obeso, MD, PhD, Wolfgang Oertel, MD, C. Warren Olanow, MD, FRCPC, Werner Poewe, MD, Silvia Rios-Romenets, MD, Eva Schäffer, MD, Klaus Seppi, MD, Beatrice Heim, MD, Elizabeth Slow, MD, FRCPC, Matthew Stern, MD, Ian O. Bledsoe, Günther Deuschl, MD and Ronald B. Postuma, MD, MSc

* Department of Neurology, Christian-Albrechts-University of Kiel, Kiel, Germany

** Department of Neurodegeneration, Hertie-Institute for Clinical Brain Research, Tübingen, Germany

Movement Disorders, Vol. 33, No. 10, 2018, pp.1643-1646

背景

International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) は 2015 年、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の臨床診断基準を公表した。その妥当性を検証した最近の研究では、高い精度が示唆されている。一方で、今後の研究が必要とされる領域の 1 つとして、早期 / 新規発症 PD に関する臨床試験のための、特異度の高い診断基準の策定が挙げられる。

目的

本研究の目的は、「早期 PD の臨床的確定例 (clinically established early PD)」の診断基準を作成し、検証することである。

方法

早期 PD に対する特異度を高める目的で、MDS による PD の診断基準を修正した。具体的には、診断基準において、罹病期間に関するすべての構成要素を削除し、相

対的な (レッドフラッグの) 除外基準を絶対的な除外基準へと変更した。続いて、患者 626 例の妥当性検証試験から、罹病期間 5 年未満の患者を選択し、「早期 PD の臨床的確定例」の診断基準の感度 / 特異度を推定した。

結果

今回作成した診断基準では、まず患者のパーキンソニズムを確認し、続いて「早期 PD の臨床的確定例」の診断を排除する各除外基準 18 項目を評価する。PD 患者 212 例および非 PD 患者 152 例で検討したところ、特異度は 95.4%、感度は 69.8% と推定された。

結論

本稿では、新規発症 PD に関する特異度の高い診断基準を報告した。本診断基準は、臨床試験において自由に利用可能である。

(監訳：高橋 良輔)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 診断, 基準

Table 1 研究対象集団および MDS による診断基準の精度

	PD, n = 212	Non-PD parkinsonism, n = 152
Age	65.3 ± 11.2	67.6 ± 10.0
Sex (% female)	32.1	40.1
Disease duration from diagnosis (y)	1.9 ± 1.4	1.8 ± 1.4
Meets MDS clinically established early PD (%)	68.9	4.6
Meets MDS probable criteria (%)	92.8	13.2
Meets MDS clinically established (%)	46.7	1.3

注：今回の「早期 PD の臨床的確定例」の新しい診断基準は、個々の基準の文言が 2015 年の MDS による診断基準とは異なっており、「早期 PD の臨床的確定例」について提示した診断精度は推定値とみなす必要がある。MDS = International Parkinson and Movement Disorder Society

下記の基準は、早期 PD（罹病期間 5 年未満）に関する研究のために、特にデザインされたものである（早期 PD の診断基準は、特異度の最適化が必要とされている）。最初の必須基準はパーキンソニズムの所見であり、これは安静時振戦と筋強剛のうち少なくとも 1 つを伴う寡動と定義される。すべての中核的徴候の検討は、International Parkinson and Movement Disorders Society による Unified Parkinson Disease Rating Scale に従う。パーキンソニズムと診断されたが、これらの所見のいずれかが存在する場合は「早期 PD の臨床的確定例」の診断を除外する。

- 1. 小脳性歩行、四肢運動失調、小脳性眼球運動異常〔例、持続注視誘発眼振、粗大矩形波眼球運動（macro square wave jerks）、測定過大のサッケード（hypermetric saccades）〕などの明白な小脳異常
- 2. 下方垂直性核上性注視麻痺、または下方垂直性サッケードの選択的緩徐化
- 3. 行動型（behavioral variant）前頭側頭型認知症のほぼ確実例または原発性進行性失語と診断されている
- 4. 下肢に限局するパーキンソン徴候
- 5. 薬剤性パーキンソニズムと矛盾しない用量および時間経過におけるドパミン受容体遮断薬またはドパミン枯渇薬（dopamine-depleting agent）の投与
- 6. 少なくとも中等度の病態であるにもかかわらず、高用量のレボドパに対する観察可能な反応がない
- 7. 明白な皮質性感覚消失（すなわち、皮膚書字覚障害、正常な一次感覚領域を伴う立体認知障害）、明らかな四肢観念運動失行、または進行性失語
- 8. シナプス前ドパミン作動系の機能的神経画像検査の正常所見
- 9. 車椅子の日常的使用が必要となるような歩行障害
- 10. 高度の発声障害 / 構音障害（ほぼ常に発音不明瞭）、および / または高度の嚥下障害（ソフト食、NG チューブまたは胃瘻栄養を要する）がみられる
- 11. 吸気呼吸障害：日中または夜間の吸気性喘鳴および / または頻回の吸気性ため息
- 12. 高度の自律神経障害：以下を含む：
 - a) 起立性低血圧 - 立位後 3 分以内に収縮期血圧の少なくとも 30 mm Hg の低下または拡張期血圧の少なくとも 15 mm Hg の低下がみられ、自律神経障害の妥当な説明となる脱水、薬物投与または他の疾患が存在しない、または
 - b) 高度の尿閉または尿失禁がみられ（女性では、長期または少量の腹圧性尿失禁は除く）、単なる機能的尿失禁ではない場合。男性では、尿閉の原因は前立腺疾患ではなく、勃起障害を伴う必要がある
- 13. バランス障害による反復性（>年 1 回）の転倒
- 14. 首下がりがり（disproportionate anterocollis）（ジストニア性）および / または手足の拘縮
- 15. PD の一般的な非運動症状が全く認められない。これらの非運動症状には、睡眠障害〔睡眠維持困難の不眠症、日中の過度の傾眠（excessive daytime somnolence）、REM 睡眠行動異常症の症状〕、自律神経障害〔便秘、日中の尿意切迫、起立時症状（symptomatic orthostasis）〕、嗅覚低下、精神障害（抑うつ、不安または幻覚）が含まれる
- 16. 説明のつかない錐体路徴候。錐体路障害による脱力および / または明らかかつ病的な反射亢進〔軽度の反射非対称（reflex asymmetry）および単独の趾伸筋足底反応を除く〕として定義される
- 17. 両側性で対称性のパーキンソニズム。患者または介護者が左右差のない両側性の症状の発現を報告し、かつ、客観的検査でも左右差が認められない
- 18. パーキンソニズムの原因となることが知られており、その患者の症状と妥当に関連付けられる別の病態が実証されているか、または、評価を担当した専門医が十分な診断的評価に基づき、PD 以外の別の症候群である可能性のほうが高いとの見解を示している

Figure 1 「早期 PD の臨床的確定例」の診断基準

本態性振戦の治療における MRI ガイド下集束超音波照射視床破壊術：2 年間の転帰に関する研究

Magnetic Resonance–Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Treatment of Essential Tremor: A 2-Year Outcome Study

*Ying Meng, MD, Benjamin Solomon, Alexandre Boutet, MD, Maheleth Llinas, BSc, Nadia Scantlebury, PhD, Yuexi Huang, PhD, Kullervo Hynynen, PhD, Clement Hamani, MD, PhD, Alfonso Fasano, MD, PhD, Andres M. Lozano, MD, PhD, Nir Lipsman, MD, PhD and Michael L. Schwartz, MD, MSc

* Division of Neurosurgery, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada

Movement Disorders, Vol. 33, No. 10, 2018, pp.1647–1650

背景

MRI ガイド下集束超音波照射は、侵襲性を最小限に抑えた新たな熱アブレーション技術であり、内科的治療に不応性の本態性振戦に対して使用される。本治療法の効果について追跡調査が実施されているが、1 年間以上の効果や効果の予測因子についての研究は充分でない。

目的

本研究の目的は、治療後 2 年時点の転帰、および病変体積と治療後 1 年時点の転帰との関連性を評価することである。

方法

一側 MRI ガイド下集束超音波照射視床破壊術を受けた患者 37 例のデータを検討した。転帰の主要評価項目は、Clinical Rating Scale for Tremor の治療側の振戦サブスコアとした。多変量線形回帰分析により、当初の病変体積と 1 年後の転帰との関連性をモデル化し、その際、他の臨床関連変数で補正した。

結果

治療後 1 年以内に臨床的ベネフィットの減少傾向が認められたものの、2 年後時点の治療側の振戦スコアは依然として試験開始時よりも有意に改善していた (43.4%, 95% 信頼区間: 27.8 ~ 59.0%, 反復測定分散分析および Bonferroni の修正による事後の対比較)。また、当初の病変体積は 1 年後の転帰と有意に関連していた (多変量線形回帰分析, 年齢, 罹病期間および skull density ratio で補正)。

結論

今回の知見から、MRI ガイド下集束超音波照射視床破壊術により、内科的治療に不応性の本態性振戦において、振戦の持続的な軽減効果が長期的にも得られることが示された。また、この治療法の今後改善すべき点も指摘した。

(監訳: 野元 正弘)

● KEY WORD ● MRI ガイド下集束超音波照射, 視床破壊術, 本態性振戦

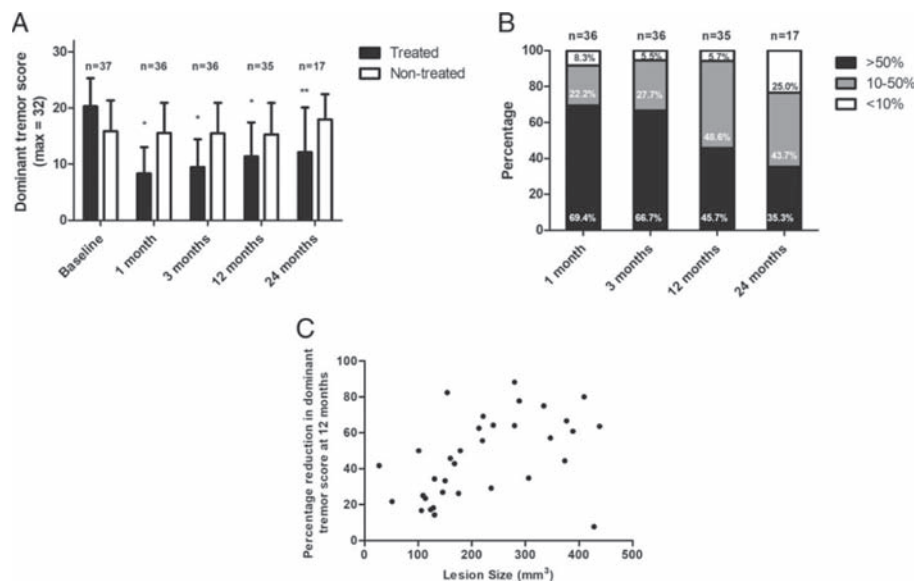


Figure 1 (A) 治療側および非治療側における振戦スコアの経時的変化。統計学的検定は治療側について実施した：* $p < 0.001$ および ** $p < 0.05$, 反復測定分散分析および Bonferroni の修正による多重比較の事後解析。エラーバーは標準偏差を示す。(B) 追跡調査時に「改善良好 ($\geq 50\%$)」, 「部分的改善 (10 ~ 50%)」, 「改善なし ($\leq 10\%$)」であった患者の割合。(C) 病変体積と治療後 12 カ月時点における治療側振戦スコアの低下率との相関。

LRRK2 遺伝子変異および GBA 遺伝子変異を保有するパーキンソン病患者の生存率

Survival Rates Among Parkinson's Disease Patients Who Carry Mutations in the LRRK2 and GBA Genes

****Avner Thaler, MD, PhD, Tal Kozlovski, MSc, Tanya Gurevich, MD, Anat Bar-Shira, PhD, Mali Gana-Weisz, PhD, Avi Orr-Urtreger, MD, PhD, Nir Giladi, MD and Anat Mirelman, PhD

*Movement Disorders Unit, Neurological Institute, Tel-Aviv Medical Center, Tel-Aviv, Israel

**Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

***Sagol School of Neuroscience, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

Movement Disorders, Vol. 33, No. 10, 2018, pp.1656-1660

背景

LRRK2 遺伝子の G2019S 変異によるパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の症状は、GBA 変異を伴う PD (GBA-PD) 患者に比べて軽度であるが、遺伝子に基づく患者生存率に関する研究はこれまで実施されていない。

目的

LRRK2 変異を伴う PD (LRRK2-PD) 患者、GBA-PD 患者、孤発性 PD (idiopathic Parkinson's disease; iPD) 患者間で死亡率を比較する。

方法

LRRK2 遺伝子の G2019S 変異と、アッシュケナーズ系ユダヤ人によくみられる 7 種類の GBA 変異 [軽度の症状を呈する GBA 変異 (mGBA) および重度の症状を呈する GBA 変異 (sGBA) に分類] について患者をスクリーニングした。患者の運動症状の発症について評価すると

もに、死亡日を確認し、各患者群の死亡率を算出した。

結果

全体では、iPD 患者 1,086 例中 380 例、LRRK2-PD 患者 159 例中 49 例、mGBA-PD 患者 148 例中 56 例、sGBA-PD 患者 49 例中 13 例が解析時点までに死亡した。LRRK2-PD 患者は、iPD 患者に比べて生存期間が長い傾向にあったが、一方で GBA 変異の有無は死亡率に影響しなかった。多変量解析では、遺伝子変異の有無により死亡率を予測することはできなかった。

結論

PD 患者の生存率は GBA 変異の有無には関連しないと考えられるが、一方で LRRK2 変異に伴い生存率が上昇する可能性がある。

(監訳：望月 秀樹)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 生存, LRRK2, GBA

Table 1 患者背景

A								
	IPD	LRRK2	mGBA	sGBA	IPDvsLRRK2	IPDvs mGBA	IPDvs sGBA	
#	1088	159	148	43				
deaths	380	49	56	13				
Age at Onset	61.15 (11.29)	58.45 (10.95)	59.62 (10.84)	58.10 (10.72)	0.04	0.18	0.12	
Age at death	78.25 (8.29)	79.07 (8.02)	78.39 (7.72)	75.92 (9.24)	0.71	0.93	0.55	
Disease duration till death	12.30 (6.51)	13.37 (7.65)	13.11 (6.50)	12.79 (5.59)	0.18	0.25	0.73	
sex(% m)	63.91	50.31	62.16	55.11	0.12	0.79	0.94	
UPDRS	32.95 (18.11)	33.44 (15.03)	43.94 (23.42)	45.93 (27.33)	0.87	0.02	0.09	
UPDRS III	20.76 (11.79)	20.61 (10.29)	23.05 (15.00)	26.04 (16.44)	0.93	0.02	0.24	
MoCA	24.24 (4.12)	25.25 (2.99)	23.50 (4.18)	23.90 (3.25)	0.06	0.33	0.74	
UPSIT	19.56 (7.44)	22.71 (3.34)	15.95 (4.99)	15.00 (5.65)	0.06	0.05	0.03	

B								
	IPD	LRRK2	mGBA	sGBA	IPDvsIBS	LRRK2vsIBS	mGBAvsIBS	sGBAvsIBS
male	77.61 (8.42)	79.73 (7.97)	78.07 (6.37)	78.22 (7.39)	<0.01	0.22	0.02	0.17
female	79.78 (7.79)	78.19 (8.20)	79.19 (9.76)	70.75 (12.01)	<0.01	<0.01	0.04	0.07

数値は平均値 (SD) で示す。パート A は各群および iPD を比較する 2 標本 *t* 検定, パート B は各群および Israeli Bureau of Statistics (IBS) 推定平均値を比較する片側 *t* 検定の結果である。表の各パートの *p* 値は, 多重比較について Benjamini-Hochberg (BH) 法で補正している。パート B は各患者サブグループの平均死亡時年齢を示す。

IPD = 孤発性パーキンソン病, mGBA = 軽度の症状を呈する GBA 変異, sGBA = 重度の症状を呈する GBA 変異, m = 男性

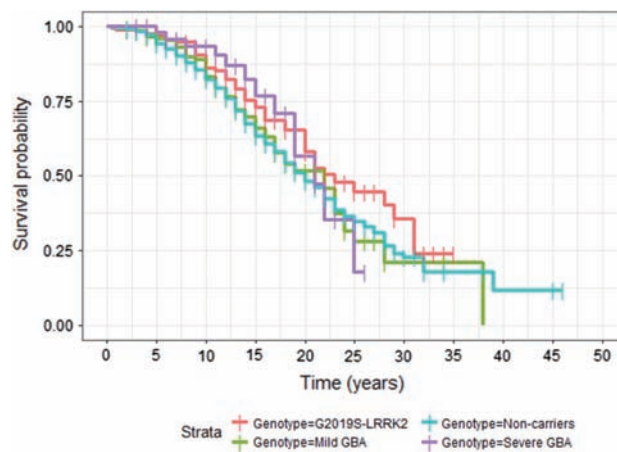


Figure 1 各患者群のKaplan-Meier生存曲線。罹病年数に対する累積生存確率を示す。青色の線はiPD患者である。本解析から、iPD群とmGBA-PD群(緑色)およびsGBA-PD群(紫色)の間には生存確率の差がないのに対し、LRRK2-PD群(赤色、 $p = 0.079$ 、ログラック検定およびBenjamini-Hochberg (BH) 法による多重比較の補正)では生存期間の延長傾向がみられることが明らかである。

脳脊髄液中 α -シヌクレイン分子種のレビー小体型認知症診断用バイオマーカーとしての可能性

α -Synuclein Species as Potential Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Dementia With Lewy Bodies

*Inger van Steenoven, MSc, Nour K. Majbour, MSc, Nishant N. Vaikath, MSc, Henk W. Berendse, MD, PhD, Wiesje M. van der Flier, PhD, Wilma D.J. van de Berg, PhD, Charlotte E. Teunissen, PhD, Afina W. Lemstra, MD, PhD and Omar M.A. El-Agnaf, PhD

*Department of Neurology and Alzheimer Center, Amsterdam Neuroscience, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Movement Disorders, Vol. 33, No. 11, 2018, pp.1724-1733

背景

本研究の目的は、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中の様々な α -シヌクレイン分子種について、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD)、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) および認知機能正常例 (対照) と、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) との鑑別における有用性を検討することである。

方法

著者らが最近発表した ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法を用い、DLB 患者 (42 例)、AD 患者 (39 例)、PD 患者 (46 例) および対照被験者 (78 例) を対象に、総 α -シヌクレイン、オリゴマー α -シヌクレインおよびリン酸化 α -シヌクレインの CSF 中濃度を測定した。年齢および性別で補正した一般線形モデルにより、 α -シヌクレイン濃度の群間差を評価した。変数減少法 (backward-elimination) のロジスティック回帰分析を用い、様々な CSF 中 α -シヌクレイン分子種および AD バイオマーカーを組み合わせた鑑別の有用性を検討した。

結果

CSF 中の総 α -シヌクレイン濃度は、DLB および PD では、AD および対照に比べて低値であった ($p < 0.001$)。これとは対照的に、CSF 中のオリゴマー α -シヌクレイン濃度は、DLB および PD において、AD ($p < 0.05$) および対照 ($p < 0.001$) に比べて高値であった。リン酸化 α -シヌクレインについて群間差は認められなかった。DLB および PD において、CSF 中の総 α -シヌクレイン濃度は、タウおよびリン酸化タウと正の相関を示したが (いずれも $r > 0.40$, $p < 0.01$, Pearson の相関係数)、アミロイド β_{1-42} との相関は認められなかった。DLB と対照との鑑別におけるバイオマーカーの最適組み合わせは、アミロイド β_{1-42} 、タウ、総 α -シヌクレイン、オリゴマー α -シヌクレイン、年齢および性別であった (AUC: 0.90)。DLB と AD との鑑別において、タウとオリゴマー α -シヌクレインを組み合わせた場合、AUC は 0.83 であった。DLB と PD との鑑別において、CSF 中 α -シヌクレイン分子種の有用性は認められなかった。

Table 2 様々な CSF 中バイオマーカーに関するロジスティック回帰分析

	Predictors	DLB		
		OR for DLB (95% CI)	P	Accuracy of model
Controls	A β 1-42	0.42 (0.21-0.77)	< 0.01	AUC: 0.90 (0.84-0.96) Sens: 68% PPV: 84% Spec: 93% NPV: 85%
	t-tau	3.61 (1.67-8.89)	< 0.01	
	t- α -syn	0.30 (0.11-0.68)	< 0.01	
	o- α -syn	4.55 (1.91-12.87)	< 0.01	
	Age	0.91 (0.81-1.00)	< 0.05	
	Sex	0.19 (0.04-0.64)	< 0.05	
AD	t-tau	0.21 (0.09-0.43)	< 0.001	AUC: 0.84 (0.75-0.93) Sens: 81% PPV: 79% Spec: 74% NPV: 77%
	o- α -syn	2.90 (1.24-7.97)	< 0.05	
PD	A β 1-42	0.43 (0.20-0.82)	< 0.05	AUC: 0.84 (0.75-0.93) Sens: 74% PPV: 85% Spec: 88% NPV: 79%
	t-tau	3.65 (1.76-8.86)	< 0.01	
	Sex	0.23 (0.05-0.85)	< 0.05	

CSF 中バイオマーカー (予測因子) は解析前に z 変換した。したがって、オッズ比 (odds ratio; OR) は、アミロイドおよび t- α -syn の 1 標準偏差 (SD) の低下またはタウおよび o- α -syn の 1 SD の増加あたりの DLB のオッズの上昇を示す。

A β 1-42 = アミロイド β_{1-42} , AD = アルツハイマー病 (Alzheimer's disease), α -syn = α -シヌクレイン, AUC = 曲線下面積, DLB = レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies), NPV = 陰性適中率, o- α -syn = オリゴマー α -シヌクレイン, OR = オッズ比, PD = パーキンソン病 (Parkinson's disease), PPV = 陽性適中率, Sens = 感度, Spec = 特異度, t- α -syn = 総 α -シヌクレイン, t-tau = 総タウ蛋白質

結論 -----
 CSF 中 α -シヌクレイン分子種は、DLB 診断用バイオマーカーパネルの一部として役立つ可能性がある。CSF 中オ

リゴマー α -シヌクレインおよび総 α -シヌクレインの両者の評価が DLB の診断に役立つ。

(監訳：山本 光利)

KEY WORD バイオマーカー, CSF, α -シヌクレイン, レビー小体型認知症

Table 1 診断群別の背景因子および CSF 中バイオマーカー

	DLB (n = 41)	PD (n = 46)	AD (n = 35)	Controls (n = 78)
Age (y), mean \pm SD	66.5 \pm 6.1	62.8 \pm 10.1 ⁹	67.8 \pm 6.3	64.4 \pm 6.9
Sex (male), n (%)	35 (85.4%) ^{7,10}	28 (60.9%) ⁸	33 (94.3%) ⁷	41 (52.6%)
Disease duration (y), ¹ median (IQR)	3 (2-4)	4 (2-9)	4 (3-5)	NA
MMSE, ² median (IQR)	23 (19-26) ^{7,10}	29 (28-30) ⁸	23 (18-25) ⁷	29 (28-30)
A β ₁₋₄₂ (pg/mL), mean \pm SD	695 \pm 275 ^{6,9,11}	917 \pm 211 ³	486 \pm 194 ⁶	926 \pm 266
t-tau (pg/mL), median (IQR)	325 (224-431) ^{7,8,10}	189 (157-275) ⁸	588 (398-787) ⁶	247 (174-308)
p-tau (pg/mL), median (IQR)	53 (35-66) ⁸	38 (28-51) ⁸	75.0 (62-99) ⁶	45 (35-57)
t- α -syn (ng/mL), ³ mean \pm SD	1.4 \pm 0.4 ^{6,8}	1.4 \pm 0.3 ^{6,8}	2.0 \pm 0.5	1.8 \pm 0.6
o- α -syn (pg/mL), ⁴ mean \pm SD	108 \pm 34 ⁶	120 \pm 49 ^{6,8}	89 \pm 30	72 \pm 37
pSer129- α -syn (pg/mL), ⁵ mean \pm SD	232 \pm 79	258 \pm 52	220 \pm 61	235 \pm 54

データは平均値 \pm SD, 中央値 [四分位範囲 (interquartile range; IQR)], または例数 (%) で示す。背景因子の群間差は、事後の Bonferroni 検定を伴う分散分析 (年齢, χ^2 検定 (性別), 事後の Mann-Whitney *U* 検定を伴う Kruskal-Wallis 検定 (MMSE, 罹病期間) で解析した。CSF 中バイオマーカー濃度の群間差は、年齢および性別で補正した一般線形モデル (general linear model; GLM) で評価した。t-tau および p-tau は対数変換したが、生データを提示している。

A β ₁₋₄₂ = アミロイド β ₁₋₄₂, AD = アルツハイマー病 (Alzheimer's disease), DLB = レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies), MMSE = Mini-Mental State Examination, NA = 該当せず, PD = パーキンソン病 (Parkinson's disease), pSer129- α -syn = セリン 129 リン酸化 α -シヌクレイン蛋白質, p-tau = スレオニン 181 リン酸化タウ, o- α -syn = オリゴマー α -シヌクレイン, t- α -syn = 総 α -シヌクレイン, t-tau = 総タウ蛋白質

¹AD : 35 例, DLB : 40 例, PD : 45 例

²対照 : 78 例, AD : 34 例, DLB : 40 例, PD : 46 例

³対照 : 77 例, AD : 34 例, DLB : 41 例, PD : 46 例

⁴対照 : 78 例, AD : 35 例, DLB : 41 例, PD : 42 例

⁵対照 : 75 例, AD : 33 例, DLB : 38 例, PD : 45 例

⁶*p* < 0.001, 対照との比較。

⁷*p* < 0.05, 対照との比較。

⁸*p* < 0.001, AD との比較。

⁹*p* < 0.05, AD との比較。

¹⁰*p* < 0.001, PD との比較。

¹¹*p* < 0.05, PD との比較。

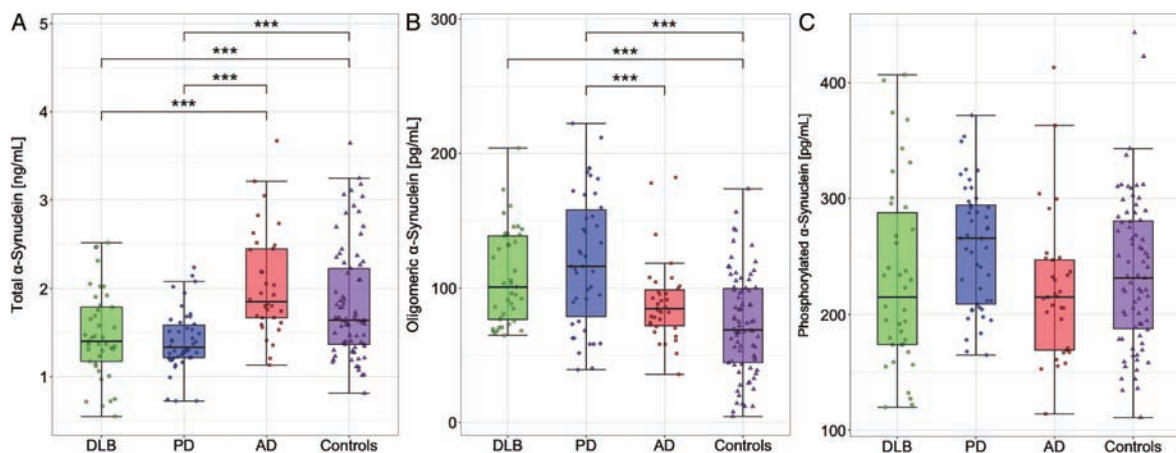


Figure 1 DLB, PD, AD および対照における CSF 中 α -syn 分子種濃度の箱ひげ図。CSF 中の (A) t- α -syn 濃度, (B) o- α -syn 濃度, (C) pSer129- α -syn 濃度。各ボックス内の線は中央値, 各ボックスの下端および上端はそれぞれ 25 および 75 パーセンタイルを示す。ひげの下端は 5 パーセンタイル, 上端は 95 パーセンタイルを示す。群間差は、年齢および性別で補正した一般線形モデル (general linear model; GLM) で評価した。**p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001。

α -シヌクレイン遺伝子 p.A53T 変異を有するパーキンソン病と孤発性パーキンソン病患者における ^{123}I -FP-CIT SPECT [(123) I-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane SPECT] 画像の比較

^{123}I -FP-CIT SPECT [(123) I-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane single photon emission computed tomography] Imaging in a p.A53T α -Synuclein Parkinson's Disease Cohort Versus Parkinson's Disease

***Christos Koros, MD, PhD, Athina Simitsi, MD, MSc, Andreas Prentakis, MD, Ion Beratis, PhD, Dimitra Papadimitriou, MD, PhD, Dionysia Kontaxopoulou, MSc, Stella Fragkiadaki, MSc, Nikolaos Papagiannakis, MD, John Seiby1, MD, PhD, Kenneth Marek, MD, PhD, Sokratis G. Papageorgiou, MD, PhD, Xenia Gericola Trapali, MD, PhD, Maria Stamelou, MD, PhD and Leonidas Stefanis, MD, PhD

*1st Neurology Clinic, Eginition Hospital, Athens University Medical School, Athens, Greece

**2nd Neurology Clinic, Attikon Hospital, Athens University Medical School, Athens, Greece

Movement Disorders, Vol. 33, No. 11, 2018, pp.1734–1739

背景

α -シヌクレイン遺伝子 (SNCA) の p.A53T 点変異はまれではあるが、常染色体優性遺伝性パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の原因として重要である。

目的

本研究の目的は、症候性 p.A53T SNCA 変異を有する PD 患者における線条体ドパミン作動性ニューロンの脱落を、孤発性 PD 患者と比較、評価することである。

方法

Parkinson's Progression Markers Initiative データベース

において、著者らの施設で ^{123}I -FP-CIT SPECT [(123) I-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane SPECT] 画像検査を受けた症候性 p.A53T SNCA 変異を有する PD 患者 11 例のデータを、年齢、性別および罹病期間をマッチさせた孤発性 PD 患者 33 例のデータと比較した。

結果

p.A53T 変異を有する PD 患者では、孤発性 PD 患者と比較して、より症状優位側の対側および同側で尾状核結合比が有意に低下し ($p = 0.002$ および $p = 0.006$, 独立標

Table 1 p.A53T 変異を有する PD 患者および孤発性 PD 患者の背景因子、運動機能所見および画像検査所見

Feature	p.A53T PD (n = 11)	PD (n = 33)	P value
Demographics and motor, mean \pm SD			
Age, y	50.18 \pm 9.09	50.79 \pm 9.25	.85 > .05 ^{a,c}
Disease duration, y	3.55 \pm 2.33	2.79 \pm 1.42	.296 > .05 ^{a,d}
Education, y	11.82 \pm 4.26	13.48 \pm 2.37	.221 > .05 ^{a,d}
MDS-UPDRS III in "On"	23.36 \pm 15.06	20.61 \pm 9.2	.577 > .05 ^{a,c}
L-dopa equivalent daily dose	652.64 \pm 532.83	234.21 \pm 342.16	.005 < .05 ^{a,d}
Sex (male/female), frequency	6 (54.5%)/5 (45.5%)	18 (54.5%)/15 (45.5%)	1 > .05 ^{a,e}
Datascan binding ratios, mean \pm SD			
Ipsilateral caudate	1.3 \pm 0.99	2.06 \pm 0.67	.006 < .0125 ^{b,c}
Ipsilateral putamen	0.57 \pm 0.37	0.85 \pm 0.39	.034 > .0125 ^{b,d}
Contralateral caudate	0.97 \pm 0.65	1.67 \pm 0.6	.002 < .0125 ^{b,c}
Contralateral putamen	0.53 \pm 0.29	0.6 \pm 0.19	.526 > .0125 ^{b,c}
Ipsilateral/contralateral caudate ratio	1.33 \pm 0.41 (n = 9, missing values = 2) ^f	1.27 \pm 0.29	.771 > .0125 ^{b,d}
Ipsilateral/contralateral putamen ratio	1.35 \pm 0.9 (n = 9, missing values = 2) ^f	1.4 \pm 0.34	.101 > .0125 ^{b,d}
Ipsilateral caudate/putamen ratio	2.33 \pm 0.54 (n = 9, missing values = 2) ^f	2.63 \pm 0.75	.319 > .0125 ^{b,d}
Contralateral caudate/putamen ratio	2.24 \pm 0.94 (n = 9, missing values = 2) ^f	2.91 \pm 0.95	.007 < .0125 ^{b,d}

^a $p = 0.05$

^b $p = 0.0125$ (Bonferroni の修正による多重有意性検定)

^c独立標本の t 検定

^dMann-Whitney U 検定

^eFisher の直接確率検定

^f患者 11 例中 2 例では線条体のドパミン作動性ニューロンの脱落が非常に高度であり、算出比は信頼できないと判断し、比較対象から除外した。

本の *t* 検定), 対側の尾状核 / 被殻シグナル比も低下していた ($p = 0.007$, Mann-Whitney *U* 検定)。線条体における放射性リガンド取り込みの非対称性は, p.A53T 変異を有する PD 患者および孤発性 PD 患者の両群で同程度であった。神経心理学的評価と尾状核ドパミン作動性ニューロンの脱落との間に, 相関は認められなかった。

結論

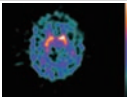

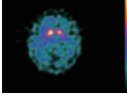


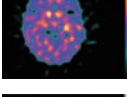
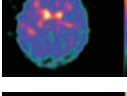
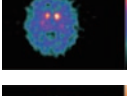
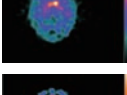
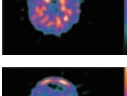

p.A53T SNCA 変異を有する PD 患者では, 孤発性 PD 患

者との比較において, より高度の黒質線条体のニューロン脱落を示す所見が認められ, 特に尾状核で明らかである。被殻結合比に有意差はみられなかったが, その原因として, p.A53T SNCA 関連 PD における床効果 (floor effect) または尾状核の神経線維が真の選択的標的であることが考えられる。

(監訳: 坪井 義夫)

KEY WORD パーキンソン病, α -シヌクレイン, ^{123}I -FP-CIT SPECT, 尾状核, 神経心理学的検査

Table 2 p.A53T 変異を有する PD 患者コホートの ^{123}I -FP-CIT SPECT [(123I)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane SPECT] 画像および関連臨床データ。

p.A53T PD cohort	Age	Sex	Disease duration, y	MDS-UPDRS III score in "on"	Type	Most affected side at onset	Mean putaminal SBR (Striatal Binding Ratio)	Mean caudate SBR	^{123}I -FP-CIT SPECT image
1	51	Male	3	37	Akinetic	L	1.025	1.425	
2	46	Male	6	35	Akinetic-tremor	R	0.585	1.145	
3	54	Male	0.5	5	Akinetic	R	0.92	2.075	
4	51	Male	0.5	22	Akinetic-tremor	R	1	2.52	
5	35	Male	1	5	Akinetic	L	0.7	1.79	
6	54	Male	6	42	Akinetic-tremor	R	0.21	0.46	
7	56	Female	6	16	Akinetic	R	0.39	0.88	
8	47	Female	2	17	Akinetic-tremor	L	0.46	1.065	
9	38	Female	3	7	Akinetic	L	0.44	0.99	
10	69	Female	6	47	Akinetic-tremor	L	0.265	0	
11	51	Female	5	24	Akinetic	L	0.1	0.12	

パーキンソン病患者における軽度認知障害の検出： 各種神経心理学的検査の比較

Detecting Mild Cognitive Deficits in Parkinson's Disease: Comparison of Neuropsychological Tests

*Jeroen Hoogland, MD, Lennard L. van Wanrooij, Judith A. Boel, MSc, Jennifer G. Goldman, MD, MS, Glenn T. Stebbins, PhD, John C. Dalrymple-Alford, PhD, Connie Marras, MD, PhD, Charles H. Adler, MD, PhD, Carme Junque, PhD, Kenn F. Pedersen, MD, PhD, Brit Mollenhauer, MD, Cyrus P. Zabetian, MD, MS, Paul J. Eslinger, PhD, Simon J. G. Lewis, MD, Ruey-Meci Wu, PhD, Martin Klein, PhD, Maria C. Rodriguez-Oroz, MD, PhD, Davide M. Cammisuli, PhD, Paolo Barone, MD, PhD, Roberta Biundo, PhD, Rob M. A. de Bie, MD, PhD, Ben A. Schmand, PhD, Alexander I. Tröster, PhD, David J. Burn, MD, PhD, Irene Litvan, MD, PhD, J. Vincent Filoteo, PhD, Gert J. Geurtsen, PhD, and Daniel Weintraub, MD, on behalf of the IPMDS Study Group "Validation of Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease"

*Department of Neurology, Academic Medical Center Amsterdam, The Netherlands

Movement Disorders, Vol. 33, No. 11, 2018, pp.1750-1759

背景 -----
数多くの神経心理学的検査および様々なバージョンの検査法がパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の研究に使用されているが、軽度認知障害の相対的な検出力および結果の研究間での比較可能性は不明である。本研究の目的は、PD 患者の認知機能低下を様々な研究を通じて一貫して検出できる神経心理学的検査を特定することである。

方法 -----
標準化された神経心理学的検査 30 種類のデータを解析した。これらのデータは、国際研究 20 件で得られたもので、各検査法あたり最大 2,908 例の非認知症の PD 患者を対象とした。検査 17 種類からなるサブセットでは、健常対照被験者のデータも得られており、各検査法あたり最大 1,247 例の健常対照被験者を対象とした。標準化スコアを用いた 2 段階のメタアナリシス法により、PD 患者の検査成績を基準値データと比較した。

結果 -----
PD 患者群と、各 PD 患者群と同じ施設の健常対照群との差に関するプール推定値により、一般的に評価される認知機能 5 領域 (注意または作業記憶、遂行機能、言語、

記憶、視空間認知機能) にわたる 14 種類の検査スコアで、PD 患者の有意な認知機能低下が特定された (z スコアおよび固定効果・変量効果メタアナリシスモデル)。しかし、このうち 7 種類の検査では、健常対照被験者の成績が、公表されている平均値を統計学的に上回っていた。施設別の健常対照被験者を直接評価した場合は対照的に、公表基準値のみに基づいて解析した場合、PD 患者の認知機能に説明できない顕著な研究間のばらつきがみられ、確定的な結果は得られなかった。

結論 -----
複数の認知機能領域にわたる標準化された神経心理学的検査により、PD 患者の認知機能低下は、施設別の健常対照被験者との比較において、一貫して検出可能である。しかし、PD 患者の相対的な検査成績には、公表基準値のみを使用した場合と比較し、施設別の健常対照群の設定と健常対照被験者の背景因子が大きく影響した。国際共同研究で実施でき、認知機能低下への感度および治療的介入への反応性が高く、個別の認知機能検査よりも優れた、一連の認知機能検査法を特定するためには、さらに研究が必要である。

(監訳：服部 信孝)

● KEY WORD ● パーキンソン病, MCI, 軽度認知障害, 認知機能, 神経心理学的

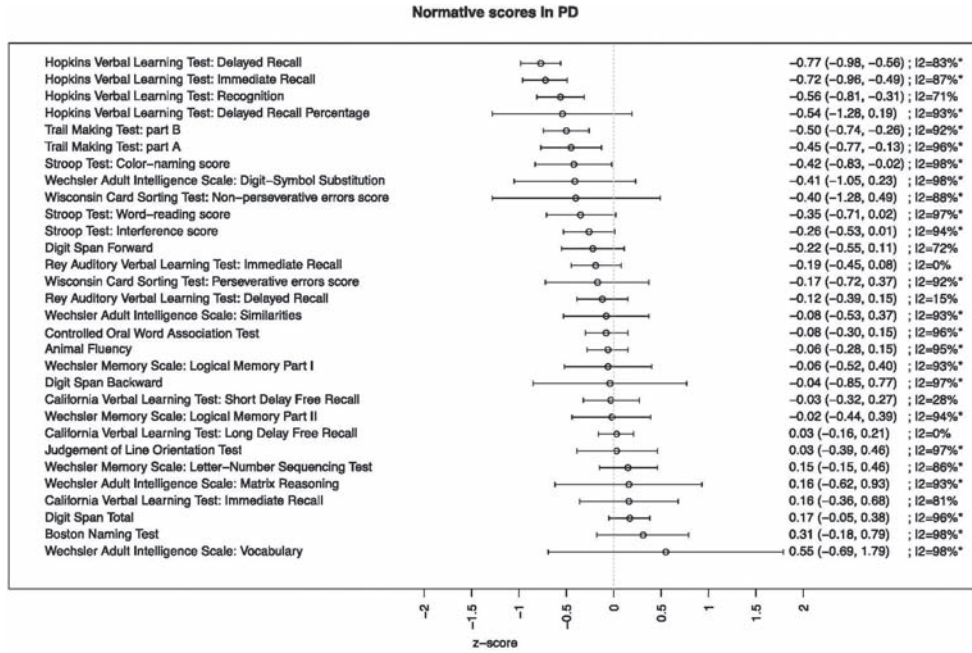


Figure 2 全 PD 患者における各検査のプール結果 (解析 A)。推定値に続く星印は、不均一性指数の下限が 50%を超えていたことを示す (すなわち、最終推定値のばらつきは少なくとも半分が、研究間のばらつきによるものであった)。

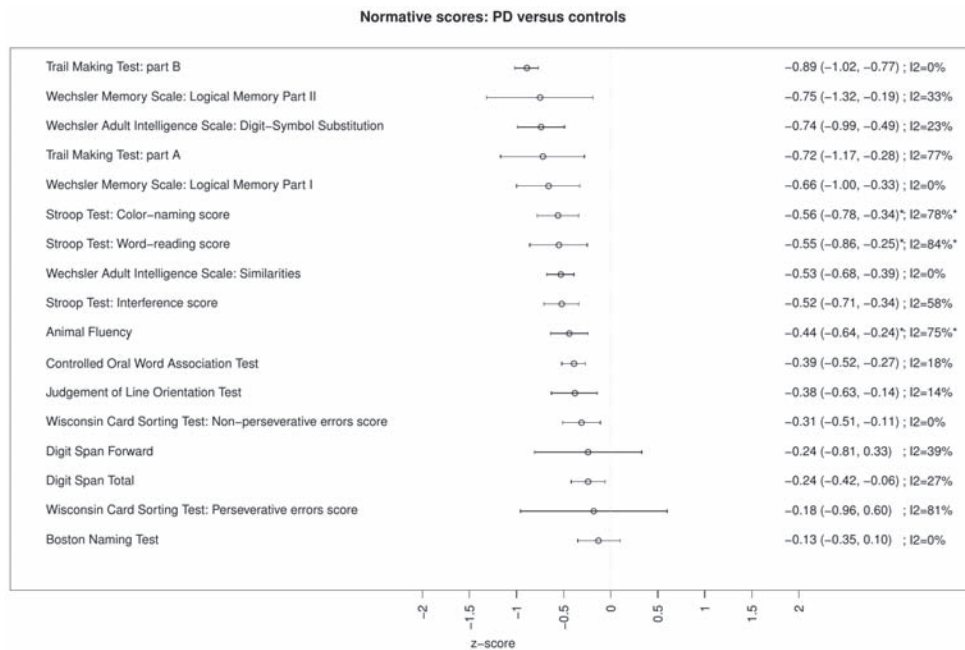


Figure 3 各検査の PD 患者と健常対照被験者 (healthy control; HC) を比較したプール結果 (解析 B)。推定値に続く星印は、不均一性指数の下限が 50%を超えていたことを示す。

パーキンソン病における言語療法：無作為化比較試験（RCT）

Speech Treatment in Parkinson's Disease: Randomized Controlled Trial (RCT)

****Lorraine Ramig, PhD, CCC-SLP, Angela Halpern, MS, CCC-SLP, Jennifer Spielman, MA, CCC-SLP, Cynthia Fox, PhD, CCC-SLP and Katherine Freeman, DrPH

*University of Colorado-Boulder, Boulder, Colorado, USA

**National Center for Voice and Speech-Denver, Denver, Colorado, USA

***Columbia University-New York City, New York, New York, USA

****LSVT Global, Inc.-Tucson, Tucson, Arizona, USA

Movement Disorders, Vol. 33, No. 11, 2018, pp.1777-1791

背景

パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）患者の多く（89%）が言語障害を発症する。

目的

本無作為化比較試験では2種類のPD向け言語療法を評価した。この2種類の言語療法は、治療強度が高く、実施の際、患者に高い努力を求めるという点でマッチしていたが、治療標的（下位器官）は異なり、発声（呼吸器－喉頭部）または構音（口腔顔面－調音器官）を標的とした。

方法

発声を標的としたLee Silverman Voice Treatment（LSVT）（LSVT LOUD）群、構音を標的としたLSVT（LSVT ARTIC）群、未治療（UNTXPD）群にPD患者を無作為に割り付け、1ヵ月間治療を実施した。PD専門の言語療法士（speech clinician）が治療を担当した。転帰の主要評価項目は、読字および自由発話の音圧レベル（sound pressure level; SPL）、副次的評価項目は、患者自己報告によるModified Communication Effectiveness Index（CETI-M）であり、試験開始時、1ヵ月後および7ヵ月後時点において評価した。健常対照被験者は年齢および性別をマッチさせた。

結果

試験開始時、PD患者群（64例）は、健常対照群（20例）との比較において、SPL（ $p < 0.05$, t 検定）およ

びCETI-M（ $p = 0.0001$, Wilcoxonの順位和検定）が有意に不良であった。SPLの1ヵ月後および7ヵ月後時点の群間比較では、LSVT LOUD群（22例）において、LSVT ARTIC群（20例, $p < 0.05$ ）およびUNTXPD群（22例, $p < 0.05$ ）よりも顕著な改善が認められた（一元配置反復測定分散分析およびDuncanの多重範囲検定）。1ヵ月後および7ヵ月後時点のLSVT ARTIC群およびUNTXPD群間において、SPLの有意差は認められなかった（ $p > 0.05$ ）。CETI-Mの1ヵ月後時点の群間比較では、LSVT LOUD群とLSVT ARTIC群でUNTXPD群よりも顕著な改善が認められた（ $p = 0.02$, $p = 0.02$, Bonferroni法を取り入れたKruskal-Wallis検定）。7ヵ月後時点においてCETI-Mの群間差は有意ではなかった（ $p = 0.08$ ）。LSVT LOUD群の群内におけるCETI-Mの改善は7ヵ月後まで持続した（ $p = 0.0011$, Wilcoxonの符号付き順位検定）。

結論

SPLでは、LSVT LOUDにより1ヵ月後および7ヵ月後時点において、LSVT ARTICおよびUNTXPDと比較して顕著な改善が認められた。CETI-Mでは、LSVT LOUDおよびLSVT ARTICにより1ヵ月後時点において、UNTXPDとの比較で改善が認められた。7ヵ月後時点でCETI-Mの改善が持続していたのはLSVT LOUDのみであった。

（監訳：梶 龍児）

● KEY WORD ● 言語療法, RCT, パーキンソン病, 発声, 構音

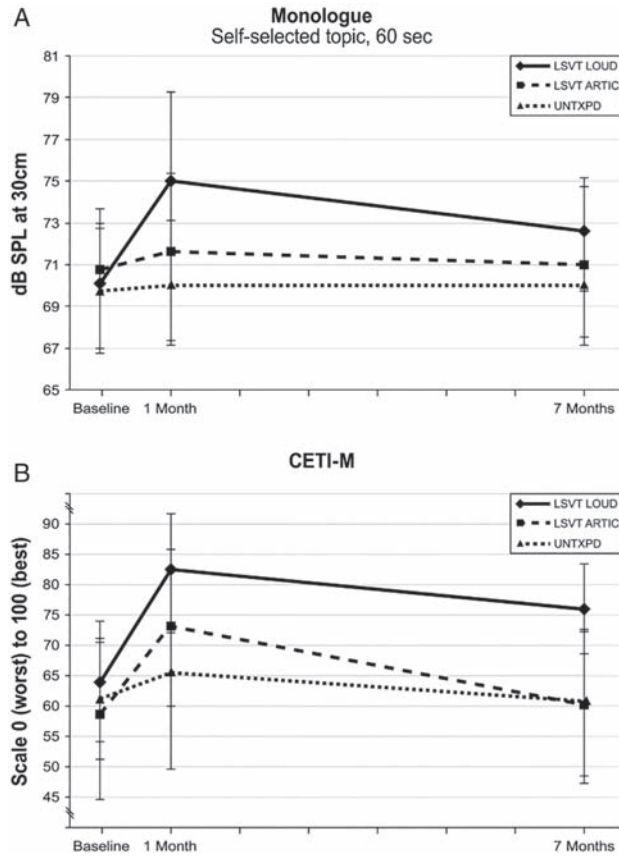


Figure 2 (A) 試験開始時, 1 カ月後および 7 カ月後時点における LSVT LOUD 群, LSVT ARTIC 群および UNTXPD 群の SPL (基準距離: 30 cm, 単位: dB) の平均値および標準偏差 (standard deviation; SD)。最も代表的な自由発話として, モノローグ形式課題についてプロットした。(B) 試験開始時, 1 カ月後および 7 カ月後時点における LSVT LOUD 群, LSVT ARTIC 群および UNTXPD 群の CETI-M (尺度: 0 ~ 100) の中央値および四分位範囲 (25 ~ 75 パーセントイル)。

神経メラニン感受性 MRI で検出される黒質色素沈着の生涯変化

Life Span Pigmentation Changes of the Substantia Nigra Detected by Neuromelanin-Sensitive MRI

***Yue Xing, PhD, MD, Abdul Sapuan, MSc, Rob A. Dineen, PhD and Dorothee P. Auer, PhD, MD

*Radiological Sciences, Division of Clinical Neuroscience, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK

**Sir Peter Mansfield Imaging Centre, University of Nottingham, Nottingham, UK

Movement Disorders, Vol. 33, No. 11, 2018, pp.1792-1799

背景

神経メラニンは強いイオン・キレート特性を有する色素であり、黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta; SNpc) のドパミン作動性ニューロンで選択的に認められる。パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は、MRI で検出される神経メラニンの著しい減少を特徴とするが、神経メラニンが神経保護的または神経毒性的な役割を演じているのかは依然議論されている。組織学的研究では、加齢に伴う神経メラニンの増加が実証されているが、この結果は in vivo では確認されておらず、また、神経メラニンが中年期以降、減少、安定化または増加するかは不明である。

方法

本研究の目的は、5～83歳の健常被験者134例における神経メラニン感受性3T MRIのプール・データセットを用い、SNpcの色素沈着の生理学的変化を明らかにすることである。神経メラニン関連の輝度(局所コントラスト比)および校正後の高信号体積を、線形および非線形回帰モデルで解析し、年齢の効果を明らかにした。左右、性別および黒質内部の領域(前部対後部)の効果も評価した。

結果

輝度に対する年齢の効果は二次回帰曲線で最も良好に表現され、SNpcで観察された分散の81.5%が説明可能であった。輝度は小児期から思春期に著しく上昇し、中年期にプラトーに達し、老年期に低下した。高信号体積についても年齢による同様の効果が認められたが、それほど顕著ではなかった。また、SNpcのコントラストには前後方向の勾配がみられること、47歳超の女性では神経メラニンを豊富に含む標準化体積が大きいことが示されたが、左右差は有意でなかった。

結論

本研究では、生涯を通じた様々な年齢の被験者を対象に、最適化された神経メラニン感受性MRIを実施したところ、強い年齢効果が実証され、SNpcの色素沈着関連のコントラストには小児期から老年期において逆U字形の変遷が認められた。診断に色素消失を利用する際には、SNpcの色素沈着におけるこのような生理学的な加齢性変化を考慮する必要がある。また、本研究は、正常および病的な脳の発達および加齢における神経メラニンの機序に関し、系統的研究への道を開くものである。

(監訳：宇川 義一)

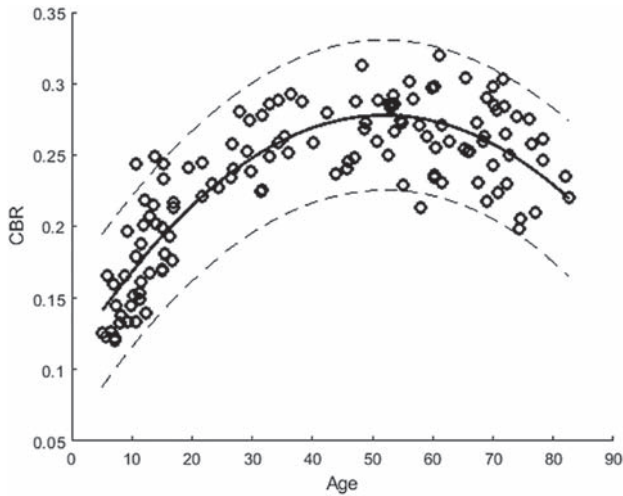


Figure 1 健常被験者における黒質のコントラスト・背景ノイズ比 (contrast-to-background noise ratio; CBR) と年齢との相関 (白色の円) (破線は 95%信頼区間を示す)

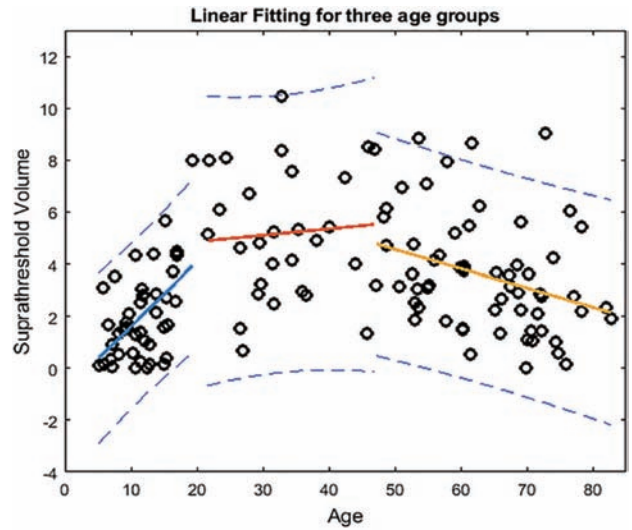


Figure 2 神経メラニン (neuromelanin; NM) を豊富に含む領域の標準化体積 (閾値上の高信号を示す体積) に対する年齢の線形効果。3つの年齢サブグループについて示す。(図示の都合上、Y軸は、実際の標準化した閾値上体積の 100 倍の値である)。

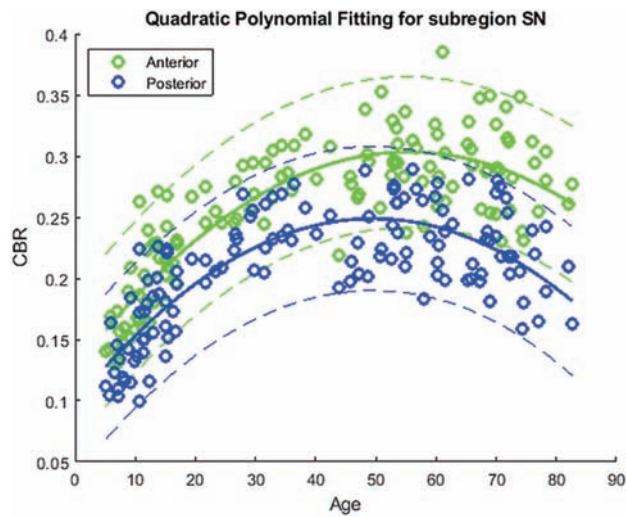


Figure 3 健常被験者における前部および後部黒質のコントラスト・ノイズ比。前部黒質の CBR (緑色の円) および後部黒質の CBR (青色の円) と年齢との間には、同様の関連パターンが認められる (緑色および青色の曲線)。破線は 95%信頼区間を示す。

パーキンソン病における *OPRM1* 遺伝子と衝動制御障害との示唆的な関連性

Suggestive Association Between *OPRM1* and Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease

****Florence Cormier-Dequaire, MD, Samir Bekadar, Msc, Mathieu Anheim, MD, Said Lebbah, MD, Antoine Pelissolo, MD, Paul Krack, MD, Lucette Lacomblez, MD, Eugénie Lhomméc, MD, Anna Castrioto, MD, Jean-Philippe Azulay, MD, Luc Defebvre, MD, Alexandre Kreisler, MD, Franck Durif, MD, Ana Marques-Raquel, MD, Christine Brefel-Courbon, MD, David Grabli, MD, Emmanuel Roze, PhD, Pierre-Michel Llorca, MD, Fabienne Ory-Magne, MD, Isabelle Benatru, MD, Solene Ansquer, MD, David Maltête, MD, Melissa Tir, MD, Pierre Krystkowiak, MD, Christine Tranchant, MD, Ouhaïd Lagha-Boukbiza, MD, Bénédicte Lebrun-Vignes, MD, Graziella Mangone, MD, Marie Vidailhet, MD, Fanny Charbonnier-Beaupel, PhD, Olivier Rascol, MD, Suzanne Lesage, PhD, Alexis Brice, MD, Sophie Tezenas du Montcel, PhD, and Jean-Christophe Corvol, MD, the BADGE-PD study group

*Sorbonne Universités, UMR_S1127, ICM, F-75013, Paris, France

**INSERM, UMR_S1127, Paris, France

***CNRS, UMR_7225, Paris, France

****Assistance Publique Hôpitaux de Paris, CHU Pitié-Salpêtrière, Department of Neurology, CIC-1422, NS-PARK/FCRIN network, Paris, France

Movement Disorders, Vol. 33, No. 12, 2018, pp.1878-1886

背景

衝動制御障害は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) のドパミン補充療法に関連して高い頻度で見られる。遺伝的研究では、一般集団およびPD患者集団において、衝動制御障害の高い遺伝率が示唆されている。本研究の目的は、PDにおける衝動制御障害および関連行動に関連する遺伝子多様体 (バリエント) の候補を特定することである。

方法

衝動制御障害および関連行動を伴うPD患者 (症例群), またはレボドパ換算1日用量300 mg超の顕著なドパミンアゴニスト投与を12ヵ月間受けたにもかかわらず衝動制御障害および関連行動を伴わないPD患者 (対照群) を対象に、多施設共同の症例対照研究を実施した。行動障害はArdouin Scaleで評価した。24の候補遺伝子における50の多様体 (バリエント) を、性別およびPD発症年齢で補正した多変量ロジスティック回帰分析により検討した。

結果

解析対象は症例群172例および対照群132例であった。症例群は対照群との比較において、年齢が低く (60±8対63±8歳, $p < 0.001$), 病的賭博の家族歴がより高頻

度に認められた (12%対5%, $p = 0.03$) (質的変数ではPearsonの χ^2 検定, 量的変数では2標本 t 検定またはWilcoxonの順位和検定)。多重検定について補正後, 衝動制御障害または関連行動と有意に関連する遺伝子多様体 (バリエント) は認められなかったが, 関連性が上位であった2つの多様体 (バリエント) はほぼ有意であった [*OPRM1* rs1799971, オッズ比 (odds ratio; OR): 0.49, 95%信頼区間 (confidence interval; CI): 0.32 ~ 0.76, $p = 0.0013$ (性別および診断時年齢で補正したロジスティック回帰モデル), Bonferroniの修正後 $p = 0.065$; *DAT1* 40塩基対の反復配列多型 (variable number tandem repeat; VNTR), OR: 1.82, 95% CI: 1.24 ~ 2.68, $p = 0.0021$ (性別および診断時年齢で補正したロジスティック回帰モデル), Bonferroniの修正後 $p = 0.105$]。

結論

本研究の結果から, オピオイド受容体遺伝子 *OPRM1* とPDにおける衝動制御障害および関連行動との新たな関連性が示唆され, また, 既知の *DAT1* との関連性も確認された。独立した研究で本結果を再現する必要があるが, 今回の結果は, 衝動制御障害の分子機構の理解に役立つ新知見となる可能性がある。

(監訳: 近藤 智善)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 衝動制御障害, 遺伝的関連研究, オピオイド受容体

Table 2 関連解析の結果

Gene	rs	OR	95%CI	P	Adjusted P	Gene	rs	OR	95%CI	P	Adjusted P
<i>OPRM1</i>	rs1799971	0.49	0.32-0.76	0.0013	0.065	<i>TPH1</i>	rs1800532	1.18	0.86-1.63	0.3108	1.000
<i>DAT1</i>	VNTR	1.82	1.24-2.68	0.0021	0.105	<i>C8B</i>	rs683916	0.83	0.58-1.19	0.3132	1.000
<i>CA12</i>	rs9989288	1.50	1.08-2.07	0.0147	0.735	<i>DRD2</i>	rs6277	0.85	0.61-1.18	0.3248	1.000
<i>MOSC1</i>	rs2984657	0.68	0.48-0.97	0.0347	1.000	<i>MEF2C</i>	rs4518438	0.85	0.61-1.18	0.3297	1.000
<i>MOSC1</i>	rs1109103	0.71	0.50-1.01	0.0552	1.000	<i>MEF2C</i>	rs17487515	1.17	0.85-1.62	0.3378	1.000
<i>CA12</i>	rs16946963	1.40	0.99-1.99	0.0601	1.000	<i>DRD1</i>	rs265981	0.85	0.61-1.20	0.3548	1.000
<i>MEF2C</i>	rs679232	0.73	0.52-1.03	0.0757	1.000	<i>GRIN2B</i>	rs1806201	0.85	0.58-1.23	0.387	1.000
<i>MEF2C</i>	rs7712452	0.73	0.52-1.03	0.0759	1.000	<i>FOSB</i>	rs2276469	0.87	0.62-1.21	0.3963	1.000
<i>DRD3</i>	rs6280	0.74	0.52-1.04	0.0836	1.000	<i>C8B</i>	rs591730	0.87	0.62-1.21	0.3964	1.000
<i>GRIN2B</i>	rs7301328	0.74	0.52-1.04	0.084	1.000	<i>CA12</i>	rs1043239	1.14	0.83-1.58	0.4124	1.000
<i>CA12</i>	rs2046484	1.32	0.95-1.82	0.0951	1.000	<i>HTR1B</i>	rs6296	1.15	0.81-1.63	0.4277	1.000
<i>MEF2C</i>	rs165945	0.75	0.54-1.06	0.1068	1.000	<i>C8B</i>	rs725330	1.14	0.82-1.57	0.4395	1.000
<i>MEF2C</i>	rs11744850	0.77	0.55-1.06	0.1119	1.000	<i>TPH2</i>	rs1352250	1.12	0.82-1.55	0.4755	1.000
<i>FOSB</i>	rs1049739	0.79	0.56-1.10	0.1637	1.000	<i>SCL6A2</i>	rs998424	0.89	0.63-1.24	0.491	1.000
<i>NPTX2</i>	rs705318	0.80	0.57-1.11	0.1825	1.000	<i>CA12</i>	rs7166946	1.10	0.79-1.54	0.5662	1.000
<i>COMT</i>	rs4680	1.25	0.90-1.74	0.183	1.000	<i>CCRN4L</i>	rs938836	0.91	0.66-1.25	0.5664	1.000
<i>FOSB</i>	rs2282695	1.25	0.90-1.73	0.1873	1.000	<i>DBH</i>	rs1611115	1.12	0.73-1.72	0.6024	1.000
<i>MEF2C</i>	rs700592	0.81	0.59-1.12	0.1969	1.000	<i>MEF2C</i>	rs3850651	0.93	0.66-1.31	0.6658	1.000
<i>ARC</i>	rs10097505	0.81	0.59-1.12	0.2042	1.000	<i>BDNF</i>	rs6265	1.08	0.71-1.65	0.7129	1.000
<i>MEF2C</i>	rs770463	1.23	0.89-1.72	0.2151	1.000	<i>OPRK1</i>	rs702764	1.10	0.60-2.00	0.7607	1.000
<i>CA12</i>	rs4984241	1.23	0.89-1.70	0.2185	1.000	<i>DBH</i>	rs1108580	0.95	0.69-1.32	0.7776	1.000
<i>TPH2</i>	rs6582078	1.19	0.86-1.65	0.285	1.000	<i>C8B</i>	rs617283	1.03	0.74-1.43	0.8682	1.000
<i>C8B</i>	rs2480413	1.19	0.86-1.65	0.299	1.000	<i>HTR2A</i>	rs6313	1.03	0.73-1.44	0.8791	1.000
<i>ANKK1</i>	rs1800497	1.18	0.86-1.62	0.3064	1.000	<i>HTR2A</i>	rs6311	1.01	0.72-1.42	0.9499	1.000
<i>CA12</i>	rs1075456	1.18	0.86-1.63	0.309	1.000	<i>CA12</i>	rs1043256	1.01	0.73-1.39	0.9724	1.000

OR = オッズ比, 95%CI = 95%信頼区間, Adjusted P = Bonferroni の修正後の p 値 (性別および診断時年齢で補正したロジスティック回帰モデル)

Table 3 症例群および対照群における *DAT1* の反復配列多型 (variable number tandem repeat; VNTR) の分布

Genotype	Cases	Controls	Total	P
<i>DAT1</i>				
10 10	73 (42.4%)	73 (55.3%)	146 (48%)	0.004
VNTR				
10 X	77 (44.8%)	55 (41.7%)	132 (43.4%)	
X X	22 (12.8%)	4 (3%)	26 (8.6%)	
Total	172 (56.6%)	132 (43.4%)	304 (100%)	

X 遺伝子型は 3, 7, 9 または 11 回の反復に対応する。p 値は Pearson の χ^2 検定による。

Table 4 症例群および対照群における *OPRM1* rs1799971 多型の分布

Genotype	Cases	Controls	Total	P
<i>OPRM1</i> rs1799971				
A A	133 (77.3%)	79 (59.8%)	212 (69.7%)	0.004
A G	33 (19.2%)	47 (35.6%)	80 (26.3%)	
G G	6 (3.5%)	6 (4.5%)	12 (3.9%)	
Total	172 (56.6%)	132 (43.4%)	304 (100%)	

p 値は Pearson の χ^2 検定による。

Table 5 最終モデル

	Estimate	OR	95%CI	P
<i>OPRM1</i> rs17999 (G)	-0.75	0.47	0.3-0.73	0.0009
VNTR <i>DAT1</i> (X)	0.64	1.90	1.28-2.82	0.0014
Sex (male)	-0.39	0.68	0.41-1.12	0.1314
Age at diagnosis	-0.04	0.96	0.93-0.99	0.0092

rs1799971 の遺伝子型, 反復配列多型 (variable number tandem repeat; VNTR), 性別および診断時年齢を含む最終回帰モデル。

95%CI = 95%信頼区間

Movement Disorders Vol. 33 No. 10**Editorial**

Focal ultrasound strikes a new tune for targeted drug delivery

Kelvin C. Luk

Movement Disorders March 2018 33: 1513-1514

What's wrong with mitochondria in Parkinson's disease?

J. Timothy Greenamyre

Movement Disorders March 2018 33: 1515-1517

Testing the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease

Anette Schrag

Movement Disorders March 2018 33: 1518-1520

Reviews

Frequency of mood and anxiety fluctuations in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: A systematic review

Rachel M. J. van der Velden, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1521-1527

Opicapone for the treatment of Parkinson's disease: A review of a new licensed medicine

Margherita Fabbri, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1528-1539

Historical Review

History and future challenges of the subthalamic nucleus as surgical target: Review article

Jorge Guridi, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1540-1550

Viewpoint

Importance of low diagnostic Accuracy for early Parkinson's disease

Thomas G. Beach, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1551-1554

Meta-analysis of amantadine efficacy for improving preclinical research reliability

Philip Stanley, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1555-1557

Hot Topics

Sleep dysfunction in Parkinson's disease: Novel molecular mechanism and implications for therapy

Marija Dulovic, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1558-1559

Th17 lymphocyte spearheads the immune attack in Parkinson's disease: New evidence for neuronal death

Aparna Wagle Shukla, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1560

2017–2018 Articles of the Year Winners

Q&A with Alberto Espay

Alberto J. Espay

Movement Disorders March 2018 33: 1561-1563

Q&A with Dr. Yun Joong Kim

Yun Joong Kim

Movement Disorders March 2018 33: 1564-1566

Research Articles

★Noninvasive delivery of an α -synuclein gene silencing vector with magnetic resonance-guided focused ultrasound

Kristiana Xhima, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1567-1579

★Mitochondrial dysfunction and increased glycolysis in prodromal and early Parkinson's blood cells

Amy M. Smith, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1580-1590

Rare genetic variation in mitochondrial pathways influences the risk for Parkinson's disease

Johannes J. Gaare, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1591-1600

★Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease

Ronald B. Postuma, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1601-1608

Longer β oscillatory episodes reliably identify pathological subthalamic activity in Parkinsonism

Marc Deffains, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1609-1618

An mGlu4-Positive Allosteric Modulator Alleviates Parkinsonism in Primates

Delphine Charvin, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1619-1631

Inhaling xenon ameliorates L-dopa-induced dyskinesia in experimental parkinsonism

Jérôme Baufretton, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1632-1642

Brief Reports

★Movement disorder society criteria for clinically established early Parkinson's disease

Daniela Berg, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1643-1646

★Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment of essential tremor: A 2-year outcome study

Ying Meng, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1647-1650

SPG11-related parkinsonism: Clinical profile, molecular imaging and L-dopa response

Ingrid Faber, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1650-1656

★Survival rates among Parkinson's disease patients who carry mutations in the LRRK2 and GBA genes

Avner Thaler, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1656-1660

Movement Disorders Vol. 33 No. 11**Editorial**

Automatic and voluntary motor inhibition: Intact processes for tic suppression?

Juan Francisco Martin-Rodríguez, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1667-1669

The treatment of levodopa-induced dyskinesias: Surfing the serotonergic wave

Peter Jenner BPharm, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1670-1672

Hot Topics

Untangling alpha synuclein fibrils by graphene quantum dots

Daniel Ysselstein, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1673

A promising orphan target to treat HD

Nikhil Ratna

Movement Disorders March 2018 33: 1674

Scientific Perspectives

Sensing α -Synuclein From the Outside via the Prion Protein: Implications for Neurodegeneration
Inês Caldeira Brás, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1675-1684

Viewpoint

Adverse event reporting in clinical trials in Parkinson's Disease: Time for change
C. Warren Olanow, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1685-1687

Reviews

Imaging of Motor Cortex Physiology in Parkinson's Disease
Roxana G. Burciu, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1688-1699

Systematic review of movement disorders and oculomotor abnormalities in Whipple's disease
Julien F. Bally, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1700-1711

Fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis
Mattia Siciliano, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1712-1723

Research Articles

★ α -Synuclein species as potential cerebrospinal fluid biomarkers for dementia with lewy bodies
Inger van Steenoven, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1724-1733

★¹²³I-FP-CIT SPECT [(123) I-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane single photon emission computed tomography] Imaging in a p.A53T α -synuclein Parkinson's disease cohort versus Parkinson's disease
Christos Koros, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1734-1739

Diverse serotonin actions of vilazodone reduce 1-3,4-dihydroxyphenylalanine-induced dyskinesia in hemi-parkinsonian rats
Samantha M. Meadows, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1740-1749

★Detecting Mild Cognitive Deficits in Parkinson's Disease: Comparison of Neuropsychological Tests
Jeroen Hoogland, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1750-1759

Validation of a performance-based assessment of cognitive functional ability in Parkinson's disease
Samantha K. Holden, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1760-1768

Pimavanserin for Parkinson's Disease psychosis: Effects stratified by baseline cognition and use of cognitive-enhancing medications
Alberto J. Espay, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1769-1776

★Speech treatment in Parkinson's disease: Randomized controlled trial (RCT)
Lorraine Ramig, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1777-1791

★Life span pigmentation changes of the substantia nigra detected by neuromelanin-sensitive MRI
Yue Xing, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1792-1799

Brief Reports

Intact automatic motor inhibition in patients with tourette syndrome
Max-Philipp Stenner, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1800-1804

Motor cortical excitability during voluntary inhibition of involuntary tic movements
Christos Ganos, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1804-1809

Ratios of proteins in cerebrospinal fluid in Parkinson's disease cognitive decline: prospective study
Manuel Delgado-Alvarado, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1809-1813

PTRHDI Loss-of-function mutation in an african family with juvenile-onset Parkinsonism and intellectual disability
Demy J.S. Kuipers, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1814-1819

Movement Disorders Vol. 33 No. 12**Reviews**

An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease
Jeroen G.V. Habets, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1834-1843

Eye movement disorders and neurological symptoms in late onset inborn errors of metabolism
Lisette H. Koens, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1844-1856

MDS Commissioned Reviews

Genotype-phenotype relations for the Parkinson's disease genes SNCA, LRRK2, VPS35: MDSGene systematic review
Joanne Trinh, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1857-1870

Viewpoint

Targeting the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease: Time to go back to the drawing board
Roger L. Albin, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1871-1875

Hot Topics

Wild-type LRRK2 as a new potential therapeutic target in idiopathic Parkinson's disease
Hossein Sanjari Moghaddam, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1876

Glial GLP1R: A novel neuroprotector?
Aubrey M. Schonhoff, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1877

Research Articles

★Suggestive association between *OPRM1* and impulse control disorders in Parkinson's disease
Florence Cormier-Dequaire, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1878-1886

Microglial cell activation and senescence are characteristic of the pathology FXTAS
Verónica Martínez Cerdeño, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1887-1894

Comparison of tractography-assisted to atlas-based targeting for deep brain stimulation in essential tremor

- Albert J. Fenoy, et al.*
Movement Disorders March 2018 33: 1895-1901
- High frequency somatosensory stimulation in dystonia: Evidence for defective inhibitory plasticity
Roberto Erro, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1902-1909
- Abnormal sensory gating in patients with different types of focal dystonias
Antonella Conte, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1910-1917
- Task-specificity in focal dystonia is shaped by aberrant diversity of a functional network kernel
Stefan Fuertinger, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1918-1927
- Progressively disrupted somatodendritic morphology in dopamine neurons in a mouse Parkinson's model
William B. Lynch, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1928-1937
- Network analysis of symptoms in a Parkinson patient using experience sampling data: An n=1 study
Rachel M.J. van der Velden, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1938-1944

Brief Reports

- Habitual exercisers versus sedentary subjects with Parkinson's Disease: Multimodal PET and fMRI study
Matthew A. Sacheli, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1945-1950
- Parkinsonism due to A53E α -synuclein gene mutation: Clinical, genetic, epigenetic, and biochemical features
Marina Picillo, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1950-1955
- Delineating cerebellar mechanisms in DYT11 myoclonus-dystonia
Anna Sadnicka, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1956-1961
- PDE10A and ADCY5 mutations linked to molecular and microstructural basal ganglia pathology
Flavia Niccolini, et al.
Movement Disorders March 2018 33: 1961-1965

Movement Disorders 日本語版 Vol. 7 No. 2

後援・提供：協和発酵キリン株式会社
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。