



# Movement Disorders

日本語版 Vol.6 No.3 August 2018

## 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内科学講座 教授

**梶 龍兒**

徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

**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**

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。

# 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@jmeditorial.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

## Guest Editor: Gaps & Controversies

**Roberto Erro**  
Salerno, Italy

## 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 Krainc**  
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

## CME Editor

**Vikas Kotagal, MD**  
Ann Arbor, Michigan

**Hideki Mochizuki**  
Osaka, Japan

**Francesca Morgante**  
Messina, Italy

**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 2018  
ISSN 1881-901X

© 2018 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](mailto:ProductionJapan@wiley.com)

Associate Commercial Director: Kimiyoshi Ishibashi

Project Team Manager: Shintaro Ashika

Project Manager: Yukiko Takahashi

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

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

# Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of  
the *Movement Disorder Society*

日本語版 Vol.6 No.3 August 2018

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  
神経内科学講座 教授

梶 龍兒 徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

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 高松神経内科クリニック

## Contents

■ 振戦の分類に関するコンセンサス声明： International Parkinson and Movement Disorder Society の振戦に関する作業部会	2
■ パーキンソン病と特発性 REM 睡眠行動異常症における鼻腔内および腸内微生物集合体 (マイクロバイオーーム)	4
■ パーキンソン病患者における視床下核脳深部刺激術後の生活の質は年齢に依存する	6
■ すくみ足の発症の予測：長期的研究	8
■ レビー小体病におけるアミロイド依存性タウ蓄積の特異的パターン	10
■ BioFIND 研究における脳脊髄液、血漿および唾液の所見：バイオマーカーとパーキンソン病の臨床像との関連性	12
■ APOE、思考障害および SPARE-AD は確定診断されたパーキンソン病における認知機能低下を予測する	14
■ パーキンソン病における自律神経障害：前向きコホート研究	16
■ Movement Disorders Society の前駆期パーキンソン病に関する診断基準の評価： 地域住民を対象とした 10 年間の研究	18
■ パーキンソン病患者の 24 ヶ月間の両側視床下核脳深部刺激術療法における非運動症状の変化	20
■ パーキンソン病における脳脊髄液中バイオマーカーと構造的脳内ネットワーク特性との関連性	22
■ 診断前パーキンソン病の画像マーカーとしてのドパミン再取り込みトランスポーター SPECT および 経頭蓋超音波検査	24
■ Movement Disorders Table of Contents	26

### Movement Disorders 日本語版について

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

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

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

# 振戦の分類に関するコンセンサス声明： International Parkinson and Movement Disorder Society の 振戦に関する作業部会

Consensus Statement on the Classification of Tremors. From the Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society

\*Kailash P. Bhatia, MD, FRCP, Peter Bain, MD, PhD, Nin Bajaj, MD, PhD, FRCP, Rodger J. Elble, MD, PhD, Mark Hallett, MD, PhD, Elan D. Louis, MD, Jan Raethjen, MD, PhD, Maria Stamelou, MD, PhD, Claudia M. Testa, MD, PhD, Guenther Deuschl, MD, PhD, and the Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society

\*Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, University College London (UCL) Institute of Neurology, London, United Kingdom

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 1, 2018, pp. 75–87*

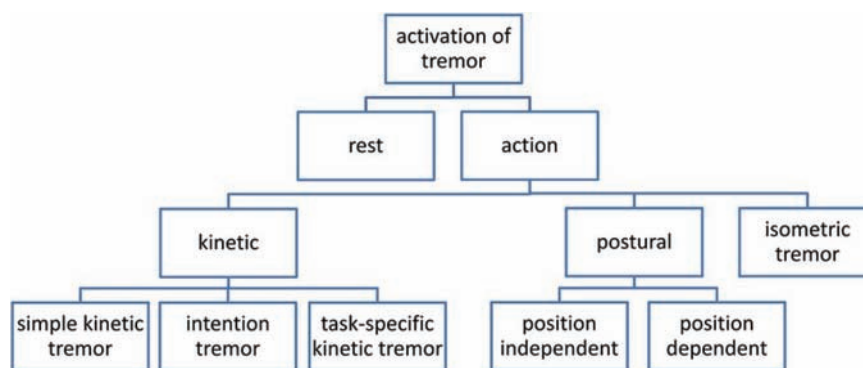
**背景** -----  
振戦の分類に関するコンセンサスクライテリアは1998年、International Parkinson and Movement Disorder Society から発表されている。しかし、その後、本態性振戦、ジストニアを伴う振戦、他の単一症候性振戦 (monosymptomatic tremor)、不確定型振戦 (indeterminate tremor) に関する研究が進み、大規模な改訂が必要とされている。

**目的** -----  
経験豊富な研究者による国際委員会を招集し、振戦の定義と分類を再検討した。

**方法** -----  
2013年1月と2015年にコンピュータでMEDLINEを検索した。「振戦 (tremor)」、「振戦疾患 (tremor disorders)」、「本態性振戦 (essential tremor)」、「ジストニア性振戦 (dystonic tremor)」、「分類 (classification)」のテキスト検索語 (text word) と MeSH 用語を組み合わせ、

ヒトの研究に限定して検索した。対面会議4回、テレカンファレンス2回、何度も草案のレビューを行い、コンセンサス形成の手法により、委員会で合意を形成した。

**結果** -----  
振戦は、いずれかの身体部位にみられる不随意性、律動性、振動性 (oscillatory) の運動異常と定義され、次の2つの軸 (Axis) に基づいて分類される。すなわち、Axis 1 は患者の臨床的特徴であり、病歴の特徴 (発症時年齢、家族歴、進行経過)、振戦の特徴 (身体的分布、誘発条件)、随伴徴候 (全身的、神経学的)、検査所見 (電気生理学的検査、画像検査) が含まれる。Axis 2 は病因 (後天性、遺伝性、または特発性) である。Axis 1 の分類では、孤立性振戦または他の臨床像を伴う振戦からなる振戦症候群が定義された。本分類体系は、現在受け入れられている、本態性振戦を含む振戦症候群を従来通り取り入れると同時に、新たな症候群を定義するための枠組みも提示している。



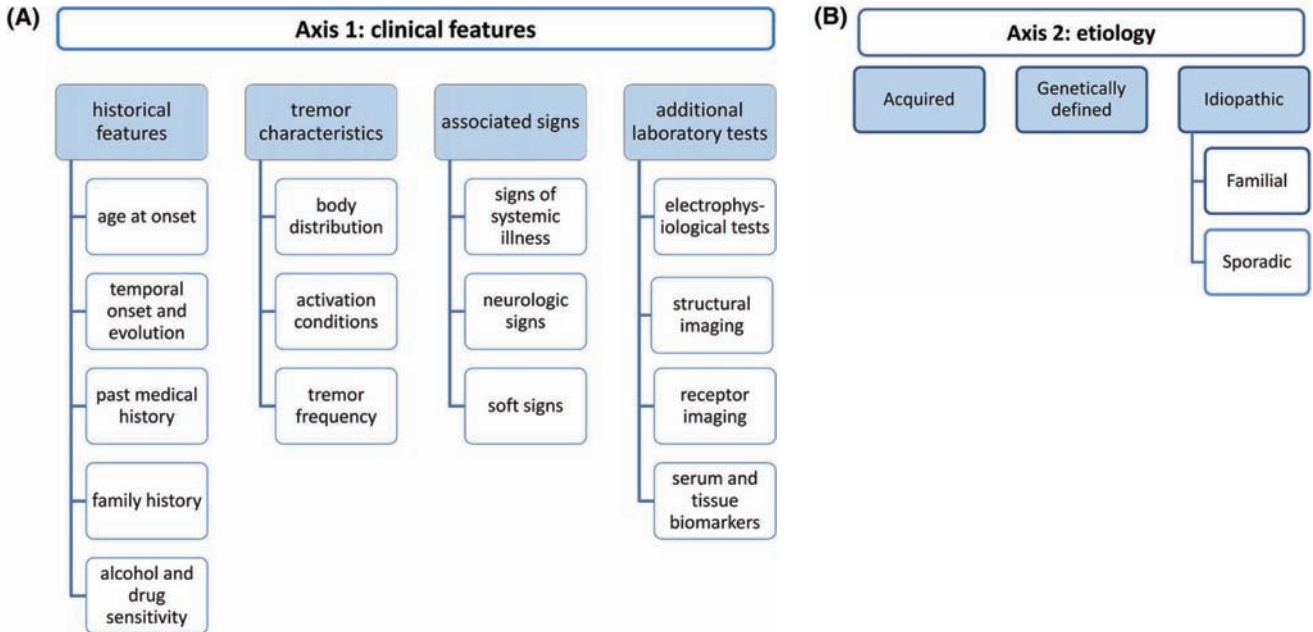
**Figure 2** 振戦の誘発条件と関連用語。動作時振戦 (action tremor) と運動時振戦 (kinetic tremor) は用語としてしばしば区別せずに使用されるが、本来両者の意味は異なる。

**結論** -----  
 本分類法は、振戦のみを呈する症候群および他の意義不明の徴候を伴う振戦症候群の解明において、特に有用と考えられる。Axis 2 で求められる具体的な病因の解明を

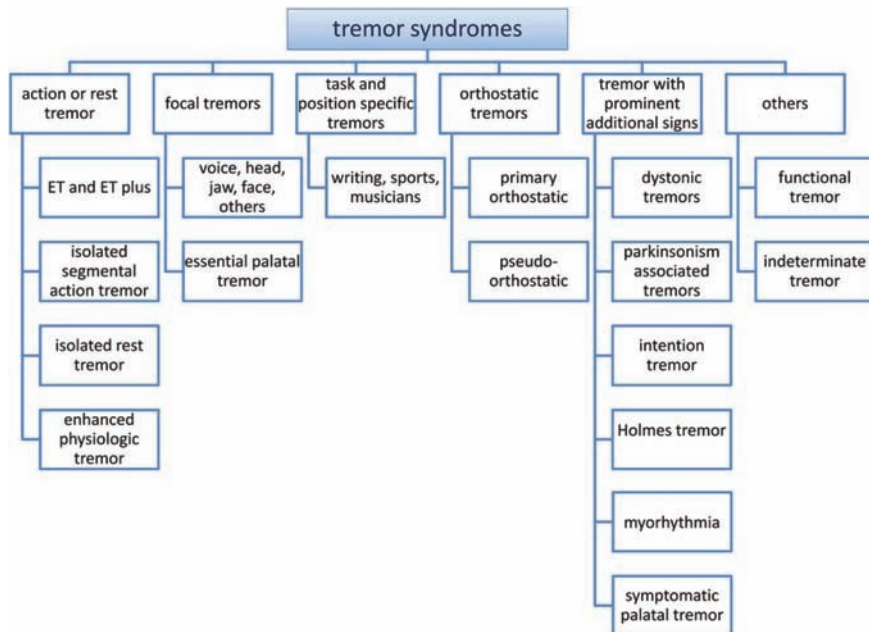
容易にするためには、Axis 1 に基づき患者の症候群を高い一貫性で明示する必要がある。

(監訳：宇川 義一)

● **KEY WORD** ● 振戦, 分類, 診断軸, 病因, 振戦症候群



**Figure 1** (A) 振戦の分類における Axis 1 は、患者の病歴と理学的診察から得られる臨床像に基づく。追加の検査が有用な場合もある。(B) Axis 2 は病因である。Axis 1 に基づく 1 つの症候群が複数の病因を有する場合がある。また、特定の 1 つの病因により複数の症候群が生じる場合もある。



**Figure 3** Axis 1 に基づく振戦症候群。振戦症候群を主要症状に従って分類している。

# パーキンソン病と特発性 REM 睡眠行動異常症における 鼻腔内および腸内微生物集合体（マイクロバイオーム）

## The Nasal and Gut Microbiome in Parkinson's Disease and Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder

\*Anna Heintz-Buschart, PhD, Urvashi Pandey, MS, Tamara Wicke, Friederike Sixel-Döring, MD, Annette Janzen, MD, Elisabeth Sittig-Wiegand, SN, Claudia Trenkwalder, MD, Wolfgang H. Oertel, MD, Brit Mollenhauer, MD, and Paul Wilmes, PhD

\*Eco-Systems Biology Research Group, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), University of Luxembourg, Esch-sur-Alzette, Luxembourg

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 1, 2018, pp. 88–98*

### 背景

腸内細菌叢（マイクロバイオーム）とパーキンソン病（Parkinson's disease; PD）の発症や臨床症状とを結び付けるエビデンスが増えている。PD 患者では、健常者との比較において、特定の細菌分類群の存在量が異なることが報告されている。しかし、こうした細菌叢の違いが、高リスク者、例えば、PD を含む  $\alpha$ -シヌクレイン凝集疾患の前駆状態の 1 つである特発性 REM 睡眠行動異常症（idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; iRBD）の患者でも認められるか否かは不明である。

### 目的

特発性 REM 睡眠行動異常症患者、PD 発症患者、健常被験者から鼻腔洗浄液および糞便検体を採取し、慎重に保存後、細菌叢を比較する。

### 方法

PD 患者 76 例、特発性 REM 睡眠行動異常症患者 21 例、健常対照被験者 78 例から採取し、急速冷凍した糞便および鼻腔洗浄液検体において、細菌叢を 16S および 18S リボソーム RNA アンプリコンシークエンシングで評価した。微生物集合体にみられるばらつきとの関連において、背景因子、非運動症状を含む臨床パラメータ、検体

処理に関する 70 項目を解析し、影響因子を調整した差分解析も実施した。

### 結果

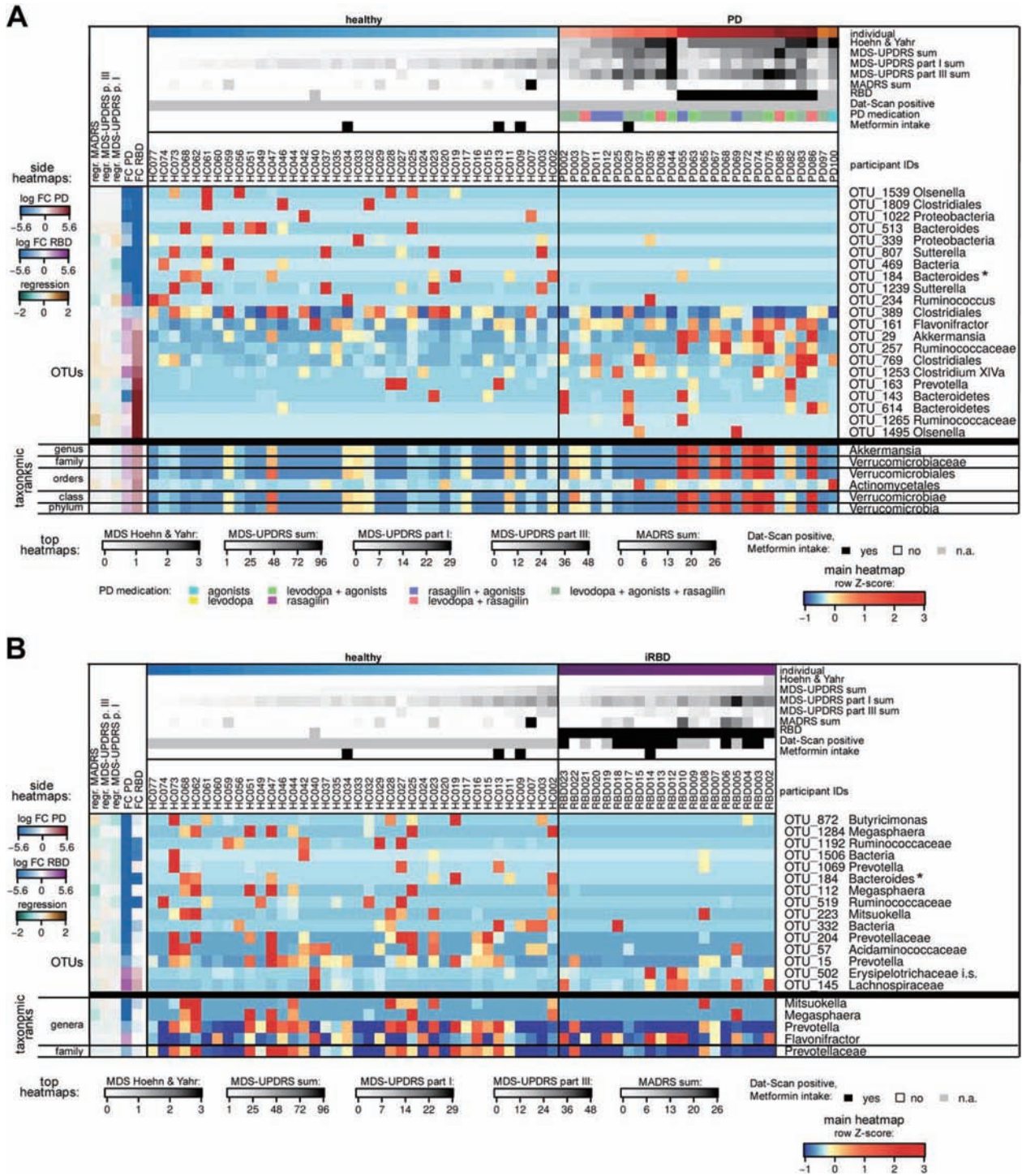
PD 患者では、*Akkermansia* 等の腸内細菌の存在量が健常対照被験者とは異なったが、鼻腔内細菌叢に顕著な差はみられなかった。PD 患者において健常対照被験者との比較で差が認められた腸内細菌の 80%（例えば、*Anaerotruncus*, 数種の *Bacteroides* spp.）は特発性 REM 睡眠行動異常症患者でも同様の傾向を示し、また、PD の非運動症状との相関が認められた。選択した検体のメタゲノムシークエンシングにより、存在量の異なる未特定の細菌についてゲノムの再構成が可能であった。

### 結論

本研究の結果、PD およびその前駆状態である特発性 REM 睡眠行動異常症の患者では、健常対照被験者との比較において、腸内細菌分類群の存在量に差があることが明らかになった。また、PD 患者および/または特発性 REM 睡眠行動異常症患者で増加または減少がみられる細菌分類群の同定および特徴の把握には、メタゲノミクスが役立つ可能性が明示された。

（監訳：高橋 良輔）

● KEY WORD ● PD, RBD, 非運動症状, 16S rRNA 遺伝子アンプリコンシークエンシング, ゲノム再構成



**Figure 2** PD患者とiRBD患者で存在量に最も大きな差がみられた分類群のヒートマップ。健常対照被験者(HC)と比較して(A)PD患者、(B) iRBD患者、または両者で存在量に差がみられた腸内集合体。原核生物の操作的分類単位(operational taxonomic unit; OTU)と上位分類群の相対存在量[偽発見率(false discovery rate; FDR)で補正したDESeq2の $p$ 値<0.001および/またはanalysis of composition of microbiomes (ANCOM)による確認]を示す。ヒートマップの上部にはコホートの内訳、左側にはヒートマップの要約、左側と下方には中央(central)ヒートマップを示す(存在量に差がみられた分類群の完全なセット、ヒストグラムの詳細、要約データ、追加の説明については Supplementary Information\* 参照)。OTUについては、信頼性のある最も低レベルの分類を示す。i.s. = *incertae sedis*。\**Bacteroides* OTU\_184は両者の表示セットに認められた。FC=倍数変化(fold change), n.a.=該当せず。

\*日本語版注釈: [onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com) のオンライン版で閲覧可能。

# パーキンソン病患者における視床下核脳深部刺激術後の生活の質は年齢に依存する

## Quality of Life Outcome After Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease Depends on Age

\*\*\*Haidar S. Dafsari, MD, Paul Reker, MD, Lisa Stalinski, Monty Silverdale, MD, Alexandra Rizos, MSc, Keyoumars Ashkan, MD, PhD, Michael T. Barbe, MD, Gereon R. Fink, MD, Julian Evans, MD, PhD, Julia Steffen, MD, Michael Samuel, MD, PhD, Till A. Dembek, MD, Veerle Visser-Vandewalle, MD, PhD, Angelo Antonini, MD, PhD, K. Ray-Chaudhuri, MD, PhD, Pablo Martinez-Martin, MD, PhD, and Lars Timmermann, MD, on behalf of EUROPAR and the IPMDS (International Parkinson's and Movement Disorders Society) Non-Motor Parkinson's Disease Study Group

\*Department of Neurology, University Hospital Cologne, Cologne, Germany

\*\*National Parkinson Foundation International Centre of Excellence, King's College Hospital, London, United Kingdom

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 1, 2018, pp. 99–107*

### 目的

本研究の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における両側視床下核 (subthalamic nucleus; STN) の脳深部刺激術 (deep brain stimulation; DBS) 後において、転帰としての生活の質が年齢にどのように依存するのかを検討することである。

### 方法

両側 STN-DBS を受けた PD 患者 120 例を対象とし、多施設共同の前向き非盲検試験を実施した。PDQuestionnaire-8 (PDQ-8), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能), Scales for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA) (運動機能検査, 合併症, 日常生活動作), レボドパ換算 1 日用量を術前および 5 ヶ月後の追跡調査時に評価した。追跡調査時の有意な変化は、Wilcoxon 符号付順位検定と多重比較に関する Bonferroni の修正で解析した。事後検定で年齢の影響を探索するため、患者を 3 つの年齢群 (59 歳以下, 60 ~ 69 歳, 70 歳以上) に分類した。群内変化は Wilcoxon 符号付順位検定, 群間差は Kruskal-Wallis 検定で解析した。臨床反応性の強さはエフェクトサイズで評価した。

### 結果

PDQ-8, SCOPA (運動合併症), SCOPA (日常生活動作), レボドパ換算 1 日用量は、コホート全体とすべての年齢群において有意に改善し、群間の有意差はなかった。ただし、PDQ-8 におけるエフェクトサイズは 59 歳以下の年齢群で大きく、60 ~ 69 歳では中程度、70 歳以上では小さかった。さらに、PDQ-8 の領域解析では、59 歳以下の患者において認知機能と情緒的健康を除く全領域で有意な改善が認められたのに対し、60 ~ 69 歳の患者ではコミュニケーション、日常生活動作およびスティグマのみ、70 歳以上の患者では日常生活動作およびスティグマのみが改善した。

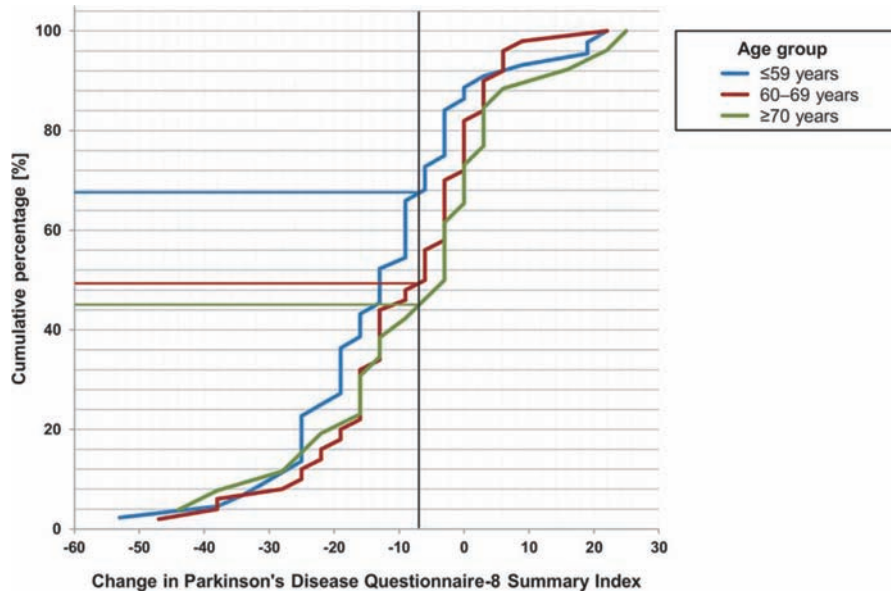
### 結論

生活の質、運動合併症、日常生活動作は、両側 STN-DBS 後、すべての年齢群の患者で有意に改善したが、年齢が低い患者ほど、生活の質全体に対する有益な効果が顕著であり、より広範囲の領域で生活の質に改善がみられた。

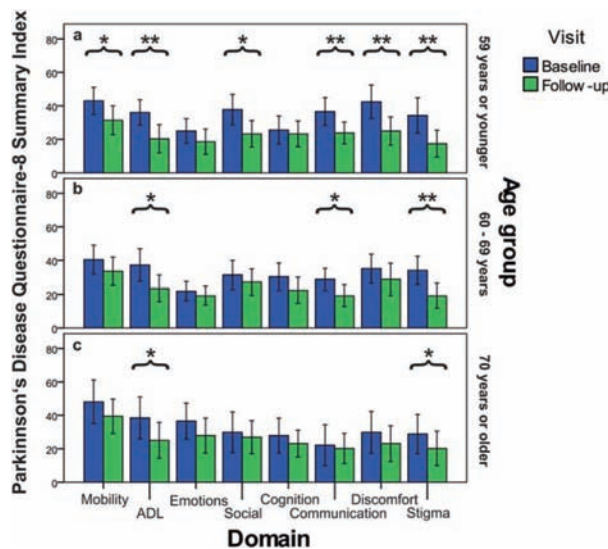
(監訳: 梶 龍児)

● KEY WORD ● 脳深部刺激術, 視床下核, 生活の質, 神経刺激





**Figure 1** 59歳以下（青色の曲線）、60～69歳（赤色の曲線）、70歳以上（緑色の曲線）の患者のParkinson's Disease Questionnaire-8 Summary Index (PDQ-8 SI) の変化に関する累積分布関数。59歳以下の患者では、累積分布関数の左へのシフトが示すように、PDQ-8 SIに対する有益な効果がより大きかった。黒色の縦線は、PDQ-8 SIの臨床的意義のある改善の閾値（試験開始時のPDQ-8 SIを1/2 SD以上、上回る改善）を示す。この縦線と累積分布曲線との交点は、各年齢群において臨床的意義のある改善を示した患者の割合を示す。色付きの横線から明らかなように、59歳以下の患者では約68%が臨床的意義のある改善を示したのに対し、60～69歳の患者では約50%、70歳以上の患者では約45%のみであった。



**Figure 2** 59歳以下 (a)、60～69歳 (b)、70歳以上 (c) の患者における試験開始時（青色）と追跡調査時（緑色）のPDQ-8の各領域/項目のSummary Indexと95%信頼区間（エラーバー）。ADL＝日常生活動作（activities of daily living）、Emotions＝情緒的健康（emotional well-being）、Social＝社会的支援（social support）、Discomfort＝身体的不快感（bodily discomfort）。\*は有意な変化（ $p < 0.05$ ）、\*\*は高度に有意な変化（ $p < 0.001$ ）を示す（Wilcoxon符号付順位検定）。59歳以下の患者では情緒的健康と認知機能を除く全領域で有意な改善が認められたのに対し、60～69歳の患者では日常生活動作、コミュニケーションおよびスティグマのみ、70歳以上の患者では日常生活動作およびコミュニケーションのみで有意な有益効果が認められた（Wilcoxon符号付順位検定）。

# すくみ足の発症の予測：長期的研究

## Predicting the Onset of Freezing of Gait: A Longitudinal Study

\*Kaylena A. Ehgoetz Martens, PhD, Emily L. Lukasik, MBMSc, Matthew J. Georgiades, BSc, Moran Gilat, MSc, Julie M. Hall, MSc, Courtney C. Walton, PhD, and Simon J.G. Lewis, MBBCh, MD

\*Parkinson's Disease Research Clinic, Brain and Mind Centre, University of Sydney, Sydney, Australia

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 1, 2018, pp. 128–135*

### 背景

すくみ足は、最終的に患者の約80%に発症するパーキンソン病（Parkinson's disease; PD）の煩わしい症状であるが、すくみ足の発症の予測と発症に至るまでの経時的な進行の追跡に主眼を置いた研究はきわめて少ない。本研究の目的は、PD患者がすくみ足を発症するまでの移行期の経時的データを検討することである。これにより、すくみ足に先行する症状を特定し、以降1年間にすくみ足を発症する「リスクが高い」患者を特定する予測モデルを開発する。

### 方法

PD患者221例を対象とした。妥当性検証済みのFreezing of Gait-Questionnaire項目3に対する試験開始時と追跡調査時の回答に基づき、患者を3群に分類した（すくみ足の非発症例88例、すくみ足の発症に至った移行例41例、すくみ足の持続例92例）。約1年の間隔を置いて2回、運動機能、認知機能、気分、睡眠の領域における必須の評価項目を検討した。

### 結果

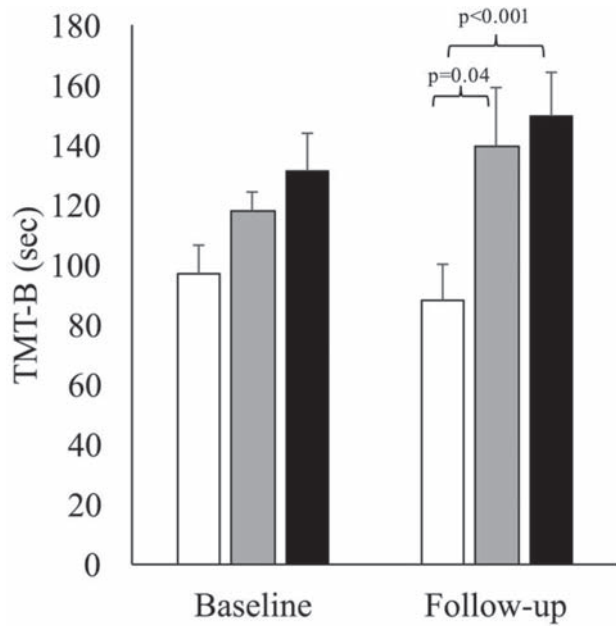
年齢、罹病期間、歩行関連症状、運動の臨床病型、注意対象切り替え能力（attentional set-shifting）、気分の評価項目を含むロジスティック回帰モデルにより、以降1年間にすくみ足を発症する患者（精度70%）と発症しない患者（精度90%）を予測できた。特に、Freezing of Gait-Questionnaire 総スコアとHospital Anxiety and Depression Scaleの不安セクションのスコアは強力な予測因子であり、これらのスコアのみを用いた場合においても、以降15ヵ月間にすくみ足を発症するかについて有意に予測可能であった（精度82%）（Hosmer-Lemeshow検定）。

### 結論

本研究の結果から、以降1年間にすくみ足を発症する患者の大部分を特定することは可能であり、すくみ足の発症を遅らせたり、さらには予防するための標的を絞った介入を実施しうることが示唆される。

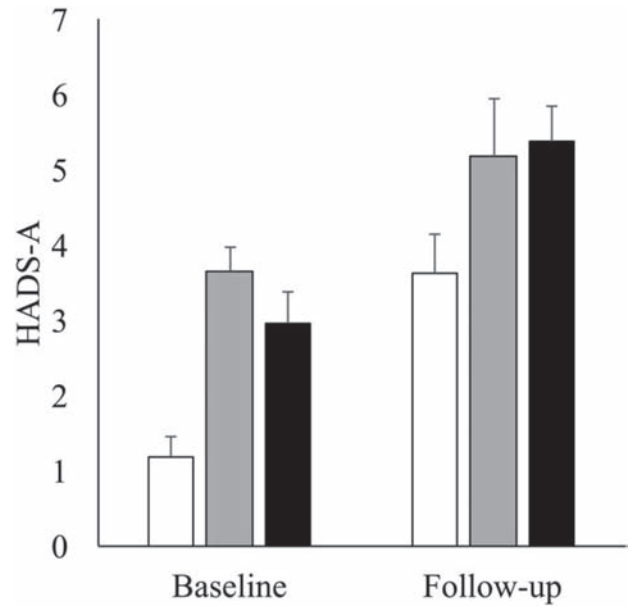
（監訳：近藤 智善）

● KEY WORD ● パーキンソン病, すくみ足, 認知機能, 不安, 運動, 睡眠



□ Non-Freezers  
 ■ Transitional Freezers  
 ■ Continuing Freezers

**Figure 1** すくみ足の発症に至った移行例では、追跡調査時、非発症例との比較において注意対象切り替え能力 (attentional set-shifting) の障害がより顕著であった (Bonferroni の事後解析)。ただし、試験開始時にこの差は認められなかった。



□ Non-Freezers  
 ■ Transitional Freezers  
 ■ Continuing Freezers

**Figure 2** すくみ足の発症に至った移行例と持続例では、試験開始時と追跡調査時、非発症例との比較において不安がより顕著であった。

**Table 2** すくみ足の重症度と認知機能症状、感情症状および睡眠症状との関連性

	FOGQ-Total (severity)
MMSE	-0.409 <sup>b</sup>
TMT-A	-0.288 <sup>b</sup>
TMT-B	-0.218 <sup>a</sup>
Digit Span Forward	-0.232 <sup>b</sup>
Digit Span Backwards	-0.245 <sup>b</sup>
LM-I	-0.305 <sup>b</sup>
LM-II	-0.272 <sup>b</sup>
HADS-A	0.206 <sup>b</sup>
HADS-D	0.499 <sup>b</sup>
RBDSQ4	0.185 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0.05$  (相関解析)  
<sup>b</sup>  $p < 0.01$  (相関解析)

**Table 3** すくみ足に関する運動症状および非運動症状の予測因子

	B (SE)	Odds ratio	95% CI
Age	0.11 (0.06)	1.11	0.10-1.24
Disease duration	0.15 (0.09)	1.16	0.98-1.39
TD/non-TD ratio	-1.60 (0.93)	0.20	0.03-1.24
FOG-Q total	0.85 <sup>a</sup> (0.33)	2.34	1.23-4.45
TMT B raw score	-0.02 (0.01)	0.99	0.97-1.00
HADS-A	0.92 <sup>a</sup> (0.28)	2.50	1.46-4.30
HADS-D	-0.32 (0.17)	0.73	0.52-1.02
Constant	-7.94 <sup>a</sup> (3.58)		

$R^2 = 0.45$  (Cox & Snell),  $R^2 = 0.64$  (Nagelkerke)。Hosmer-Lemeshow 検定の適合度:  $\chi^2_{(7)} = 5.83$ ,  $p = 0.56$

<sup>a</sup> Wald 統計量:  $p < 0.05$

TD = 振戦優位型 (tremor dominant), FOG-Q = Freezing of Gait Questionnaire, TMT = Trail-Making Test, HADS-A および -D = Hospital Anxiety and Depression Scale の不安および抑うつサブスコア

# レビー小体病におけるアミロイド依存性タウ蓄積の特異的パターン

## Distinct Patterns of Amyloid-Dependent Tau Accumulation in Lewy Body Diseases

\*Seung Ha Lee, MD, Hanna Cho, MD, Jae Yong Choi, PhD, Jae Hoon Lee, MD, Young Hoon Ryu, MD, PhD, Myung Sik Lee, MD, PhD, and Chul Hyoung Lyoo, MD, PhD

\*Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 2, 2018, pp. 262–272*

### 背景

レビー小体病では、レビー小体病変に加え、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) 病理の特徴であるアミロイドβ斑と神経原線維変化がしばしば認められる。

### 目的

レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) や他のレビー小体病におけるタウ蓄積パターンを、*in vivo* の<sup>18</sup>F-AV-1451 PET 撮像を用いて検討することを目的とする。

### 方法

本研究では、認知機能が正常であるパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者 12 例、認知機能障害を伴う PD 患者 22 例、DLB 患者 18 例を対象とした。さらに、比較のため、AD 患者 25 例と健常対照被験者 25 例も対象とした。全例に対して<sup>18</sup>F-AV-1451 および<sup>18</sup>F-florbetaben PET 撮像を実施し、皮質結合値を各群間で比較した。

**Table 1** 各被験者群の背景

	HC	PDNC	PCDI	DLB	AD
n	25	12	22	18	25
Age, y	73.2 ± 3.5	67.6 ± 6.3	71.3 ± 6.8	73.3 ± 8.3	74.0 ± 4.0 <sup>b</sup>
Gender, M:F	10:15	7:5	7:15	11:7	2:23 <sup>ab</sup>
Education, y	10.8 ± 5.1	10.5 ± 4.0	8.8 ± 5.4	9.0 ± 4.3	8.8 ± 6.3
Duration, mo	n.a.	42.1 ± 34.9	76.8 ± 60.9	28.3 ± 19.3	42.7 ± 19.3
Clinical symptoms					
Cognitive fluctuation	-	0 (0%)	3 (14%)	14 (78%) <sup>b</sup>	-
Hallucination	-	0 (0%)	5 (23%)	9 (50%) <sup>b</sup>	-
Parkinsonism	-	12 (100%)	22 (100%)	16 (89%)	-
RBD	-	3 (25%)	8 (36%)	15 (83%) <sup>b</sup>	-
Assessments					
MMSE	27.2 ± 2.2	27.2 ± 1.9	22.7 ± 5.8 <sup>a</sup>	19.5 ± 6.2 <sup>ab</sup>	19.4 ± 5.9 <sup>ab</sup>
CDR-SB	0	0	3.3 ± 3.7 <sup>a</sup>	5.4 ± 4.8 <sup>ab</sup>	5.1 ± 2.7 <sup>ab</sup>
DS-BW	3.4 ± 0.7	4.0 ± 1.3	2.6 ± 1.8	2.6 ± 1.2	2.5 ± 1.7 <sup>b</sup>
BNT	48.4 ± 7.5	49.3 ± 5.1	39.6 ± 13.1 <sup>ab</sup>	33.8 ± 8.3 <sup>ab</sup>	31.8 ± 9.9 <sup>ab</sup>
RCFT	32.3 ± 4.3	32.5 ± 2.8	22.4 ± 10.5 <sup>ab</sup>	20.0 ± 9.1 <sup>ab</sup>	24.8 ± 9.9 <sup>a</sup>
SVLT-DR	5.3 ± 1.9	5.4 ± 1.3	2.7 ± 2.4 <sup>ab</sup>	1.4 ± 1.9 <sup>ab</sup>	1.0 ± 2.2 <sup>ab</sup>
RCFT-DR	10.8 ± 5.3	13.8 ± 5.6	7.9 ± 6.7 <sup>b</sup>	5.9 ± 5.5 <sup>b</sup>	3.3 ± 4.2 <sup>ab</sup>
COWAT	15.4 ± 4.6	12.8 ± 3.9	11.3 ± 6.3 <sup>ab</sup>	9.1 ± 3.8 <sup>ab</sup>	8.9 ± 3.2 <sup>ab</sup>
UPDRS motor	n.a.	25.8 ± 11.3	32.9 ± 14.6	20.6 ± 14.6	n.a.
ApoE ε4 (%)	6/25 (24%)	2/12 (17%)	8/19 (42%)	7/18 (39%)	14/23 (61%) <sup>ab</sup>
Amyloid positivity	0 (0%)	0 (0%)	7 (32%)	10 (56%)	25 (100%) <sup>ab</sup>
Treatment					
AChE inhibitor (%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (27%) <sup>ab</sup>	17 (94%) <sup>a</sup>	24 (96%) <sup>ab</sup>
Memantine (%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (9%)	6 (33%)	10 (40%) <sup>ab</sup>
LEDD, mg	n.a.	471.2 ± 454.8	681.0 ± 476.6	150, 500 <sup>c</sup>	n.a.

HC = 健常対照 (healthy control), PDNC = 認知機能が正常であるパーキンソン病 (Parkinson's disease with normal cognition), PCDI = 認知機能障害を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with cognitive impairment), DLB = レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies), AD = アルツハイマー病 (Alzheimer's disease), RBD = REM 睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder), MMSE = Mini-Mental State Examination, CDR-SB = Clinical Dementia Rating sum-of-boxes, DS-BW = 数唱検査 - 逆唱 (Digit Span Backward), BNT = Boston Naming Test, RCFT = Rey-Osterrieth Complex Figure Test, SVLT-DR = Seoul Verbal Learning Test-Delayed Recall, RCFT-DR = Rey-Osterrieth Complex Figure Test-Delayed Recall, COWAT = Controlled Oral Word Association Test-Semantics, ApoE = アポリポ蛋白質 E, n.a. = 該当せず, AChE = アセチルコリンエステラーゼ, LEDD = レボドパ換算 1 日用量

<sup>a</sup>  $p < 0.05$ , 対照と各患者群との比較 (一元配置分散分析と Tukey 法による事後比較または  $t$  検定または  $\chi^2$  検定)。

<sup>b</sup>  $p < 0.05$ , PDNC と他の患者群との比較 (一元配置分散分析と Tukey 法による事後比較または  $t$  検定または  $\chi^2$  検定)。

<sup>c</sup> レボドパ投与で維持されていた DLB 患者は 2 例のみであった。

**結果** -----

DLB 患者では、健常対照群と比較した場合、一次感覚運動野、一次視覚野、頭頂側頭葉皮質で  $^{18}\text{F}$ -AV-1451 結合のわずかな上昇が認められたが、多重比較について補正後、上昇は認められなかった。このうちアミロイド陽性の DLB 患者では、健常対照群との比較において同じ領域に有意な結合上昇が認められ（共分散分析）、一次感覚運動野と一次視覚野では AD 患者よりも高い結合がみられた。一方で、外側および内側側頭葉皮質の結合は、AD 患者ほど顕著ではなかった。DLB 患者では、後頭葉皮質の  $^{18}\text{F}$ -AV-1451 結合が  $^{18}\text{F}$ -florbetaben 結合と相関を

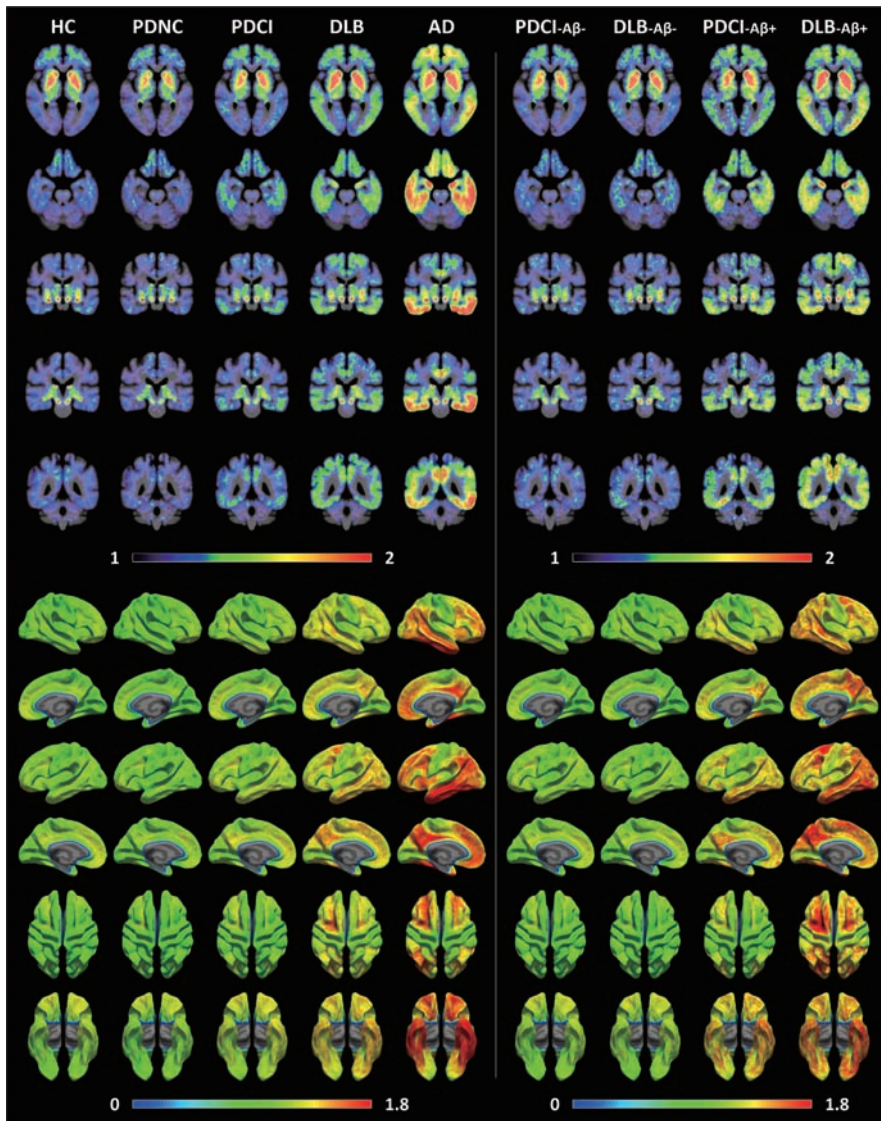
示した。認知機能が正常である PD 患者、認知機能障害を伴う PD 患者および DLB 患者のアミロイド陰性例は、 $^{18}\text{F}$ -AV-1451 結合上昇を示さなかった。

**結論** -----

DLB 患者は AD 患者とは異なる  $^{18}\text{F}$ -AV-1451 結合パターンを示し、一次皮質の所見がより顕著であり、一方、側頭葉皮質の所見はより目立たない可能性がある。レビー小体病スペクトラムではタウ蓄積が増加するが、レビー小体病における新皮質のタウ蓄積にはアミロイドが重要な役割を果たす可能性がある。

(監訳：坪井 義夫)

● **KEY WORD** ● レビー小体型認知症, レビー小体病,  $^{18}\text{F}$ -AV-1451, タウ, PET 撮像



**Figure 1** 各診断群の脳体積および脳表面に基づく平均  $^{18}\text{F}$ -AV-1451 標準化取り込み値比マップ。PDNC から DLB へのレビー小体病スペクトラムの進展に伴って  $^{18}\text{F}$ -AV-1451 結合が上昇する傾向が認められる。HC とアミロイド陰性の PDCI および DLB との間には明らかな差がないのとは対照的に、アミロイド陽性の PDCI および DLB 患者では、広範囲の皮質領域に  $^{18}\text{F}$ -AV-1451 結合上昇がみられる。注目すべき点として、DLB-Aβ+ 患者の側頭葉皮質の病変は、AD 患者の内側および下側頭葉皮質の顕著な病変に比べると、目立たない。カラーバーは標準化取り込み値比を示す。HC = 健常対照, PDNC = 認知機能が正常であるパーキンソン病, PDCI = 認知機能障害を伴うパーキンソン病, DLB = レビー小体型認知症, AD = アルツハイマー病, Aβ - / + = アミロイド陰性 / 陽性

# BioFIND 研究における脳脊髄液，血漿および唾液の所見： バイオマーカーとパーキンソン病の臨床像との関連性

## Cerebrospinal Fluid, Plasma, and Saliva in the BioFIND Study: Relationships Among Biomarkers and Parkinson's Disease Features

\*Jennifer G. Goldman, MD, MS, Howard Andrews, PhD, Amy Amara, MD, PhD, Anna Naito, PhD, Roy N. Alcalay, MD, MS, Leslie M. Shaw, PhD, Peggy Taylor, ScD, Tao Xie, MD, PhD, Paul Tuite, MD, Claire Henchcliffe, MD, DPhil, Penelope Hogarth, MD, Samuel Frank, MD, Marie-Helene Saint-Hilaire, MD, Mark Frasier, PhD, Vanessa Arnedo, MPH, Alyssa N. Reimer, Margaret Sutherland, PhD, Christine Swanson-Fischer, PhD, Katrina Gwinn, MD, The Fox Investigation of New Biomarker Discovery, and Un Jung Kang, MD

\*Section of Parkinson Disease and Movement Disorders, Department of Neurological Sciences, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, USA

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 2, 2018, pp. 282–288*

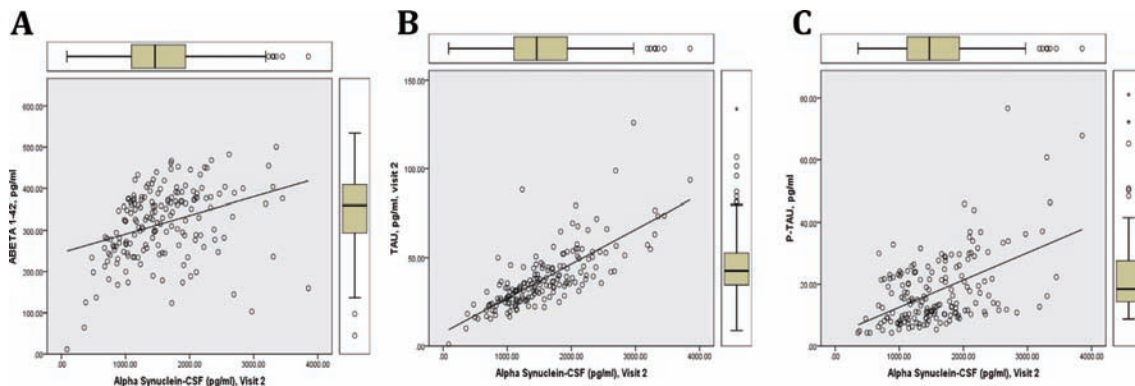
**目的** -----  
神経変性バイオマーカーとパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の運動症状および非運動症状との関連性を検討する。

**背景** -----  
PD 患者では，脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中  $\alpha$ -シヌクレイン濃度が健常対照被験者に比べて低下しているが，血漿中および唾液中  $\alpha$ -シヌクレイン濃度により両群を鑑別できるか否かについては，議論がある。体液 (CSF, 血漿, 唾液) 間における  $\alpha$ -シヌクレインの相関やバイオマーカー [例えば， $\beta$ アミロイド，タウ (総タウ，リン酸化タウ) 等] 間の相関については，十分には理解されていない。これらのバイオマーカーと PD の臨床像との関連性も，未だ不明である。

**方法** -----  
BioFIND 研究は横断的観察研究であり，中等度進行期の PD 患者および条件をマッチさせた健常対照被験者の臨床

像とバイオマーカーの特徴を検討した。本研究では，診断、体液、CSF 中バイオマーカーを背景として  $\alpha$ -シヌクレイン濃度を比較した。PD 患者では，CSF 中バイオマーカーと International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) の Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) スコア，運動症状の表現型，Montreal Cognitive Assessment (MoCA) スコア，REM 睡眠行動異常症質問票スコアとの相関を検討した。

**結果** -----  
年齢，性別および学歴を調整した場合に，PD 患者では CSF 中  $\alpha$ -シヌクレイン濃度が対照被験者に比べて低下していた ( $p = 0.01$ ,  $t$  検定)。血漿中および唾液中  $\alpha$ -シヌクレイン濃度については，PD 患者と対照被験者との間に差はみられず， $\alpha$ -シヌクレイン濃度は体液間で有意な相関を示さなかった。CSF 中  $\beta$ アミロイド<sub>1-42</sub> 濃度は，対照被験者に比べて PD 患者で低く ( $p < 0.01$ ,  $t$  検定)，MoCA の想起に関するスコアと弱い相関を示した ( $r =$



**Figure 1** PD 患者および健常対照被験者における CSF 中  $\alpha$ -シヌクレインと  $\beta$ アミロイド<sub>1-42}</sub>，タウおよびリン酸化タウとの相関。BioFIND 研究のコホート (健常対照被験者 88 例，PD 患者 115 例) における CSF 中  $\alpha$ -シヌクレインと  $\beta$ アミロイド<sub>1-42}</sub>，タウおよびリン酸化タウとの回帰相関。CSF 中  $\alpha$ -シヌクレイン濃度は，次のすべての CSF 中バイオマーカーと有意な相関を示す：(A)  $\beta$ アミロイド<sub>1-42}</sub> ( $r = 0.41$ )，(B) タウ ( $r = 0.81$ )，(C) リン酸化タウ ( $r = 0.43$ )，いずれも  $p < 0.001$  (Pearson の相関係数)。

0.23,  $p = 0.02$ , Spearman の相関係数)。CSF 中  $\alpha$ -シヌクレイン濃度は、姿勢反射障害/歩行障害を呈する患者で他の患者よりも低下していた ( $p < 0.01$ , 事後比較)。いずれの CSF 中バイオマーカーでも、MDS-UPDRS Part III (運動機能) 総スコア, あるいは REM 睡眠行動異常症スコアを予測することはできず、これらのスコアとの相関性は認められなかった。CSF 中  $\alpha$ -シヌクレイン濃度は、 $\beta$  アミロイド<sub>1-42</sub>, 総タウおよびリン酸化タウとの相関を示した (それぞれ  $r = 0.41, 0.81, 0.43$ , いずれも  $p < 0.001$ , Pearson の相関係数)。

**結論** -----  
CSF 中  $\alpha$ -シヌクレイン濃度の低下は、中等度進行期の PD の診断および運動症状の表現型と関連した。血漿中および唾液中  $\alpha$ -シヌクレイン濃度は CSF 中  $\alpha$ -シヌクレイン濃度と相関せず、これらにより PD 患者と対照被験者を鑑別することはできなかった。CSF 中  $\beta$  アミロイド<sub>1-42</sub> は、PD における認知機能障害のバイオマーカーとなる可能性がある。

(監訳：野元 正弘)

● **KEY WORD** ●  $\alpha$ -シヌクレイン, アミロイド, 脳脊髄液, 姿勢反射障害/歩行障害, タウ

**Table 2** BioFIND 研究のコホートにおける CSF 中バイオマーカーの比較

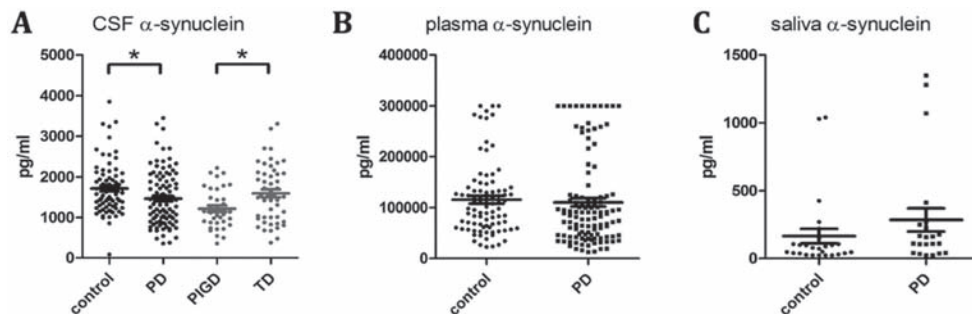
Biomarkers	Healthy controls	PD	P value
CSF <sup>a</sup>			
$\alpha$ -syn, pg/mL	1713.59 (637.16)	1466.25 (669.20)	.01
A $\beta$ <sub>1-42</sub> , pg/mL	334.75 (89.40)	296.31 (79.16)	<.01
t-tau, pg/mL	42.06 (23.32)	37.15 (16.42)	.08
p-tau <sub>181</sub> , pg/mL	20.61 (17.23)	16.42 (11.10)	.05
t-tau/A $\beta$ <sub>1-42</sub>	0.15 (0.19)	0.13 (0.08)	.36
p-tau <sub>181</sub> /A $\beta$ <sub>1-42</sub>	0.06 (0.06)	0.07 (0.12)	.28
Hb, ng/ml <sup>a</sup>	165.73 (290.50)	157.04 (296.66)	.85
Plasma <sup>b</sup>			
$\alpha$ -syn, pg/mL	115,920.30 (71,392.10)	110,603.05 (87,761.66)	.64
Saliva <sup>c</sup>			
$\alpha$ -syn, pg/mL	165.97 (272.25)	285.42 (400.13)	.23

データは、特に記載しない限り、平均値 (標準偏差) で示す。  
 $\alpha$ -syn =  $\alpha$ -シヌクレイン, A $\beta$  =  $\beta$  アミロイド, t-tau = 総タウ, p-tau = リン酸化タウ

<sup>a</sup> CSF のサンプルサイズ: 健常対照: 76 ~ 79 例, PD: 98 ~ 106 例 (範囲)

<sup>b</sup> 血漿のサンプルサイズ: 健常対照: 88 例, PD: 118 例

<sup>c</sup> 唾液のサンプルサイズ: 健常対照: 26 例, PD: 22 例



**Figure 2** PD 患者および健常対照被験者における CSF 中、血漿中および唾液中  $\alpha$ -シヌクレインの比較。 $\alpha$ -シヌクレイン濃度の測定値。(A) CSF: PD 患者と健常対照被験者との比較, 姿勢反射障害/歩行障害 (postural instability/gait difficulty; PIGD) を伴う PD 患者と振戦優位型 (tremor dominant; TD) の PD 患者との比較, (B) 血漿: PD 患者と健常対照被験者との比較, (C) 唾液: PD 患者と健常対照被験者との比較, (\* $p \leq 0.01$ ,  $t$  検定および事後比較)。

# APOE, 思考障害および SPARE-AD は確定診断されたパーキンソン病における認知機能低下を予測する

## APOE, Thought Disorder, and SPARE-AD Predict Cognitive Decline in Established Parkinson's Disease

\*Thomas F. Tropea, DO, Sharon X. Xie, PhD, Jacqueline Rick, PhD, Lana M. Chahine, MD, Nabila Dahodwala, MD, Jimit Doshi, MS, Christos Davatzikos, PhD, Leslie M. Shaw, PhD, Viviana Van Deerlin, MD, PhD, John Q. Trojanowski, MD, PhD, Daniel Weintraub, MD, and Alice S. Chen-Plotkin, MD

\*Department of Neurology, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 2, 2018, pp. 289–297*

### 背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者は認知機能障害と認知症の発現リスクが高い。横断的研究では、認知機能低下に関連するバイオマーカー候補が特定されている。しかし、この問題に関する縦断的研究はまれであり、様々な領域を網羅するバイオマーカーパネルの使用について検討した研究はほとんどない。本研究の目的は、認知症を伴わない PD 患者を長期的に追跡調査し、試験開始時における長期的な認知機能低下の予測因子を特定することである。

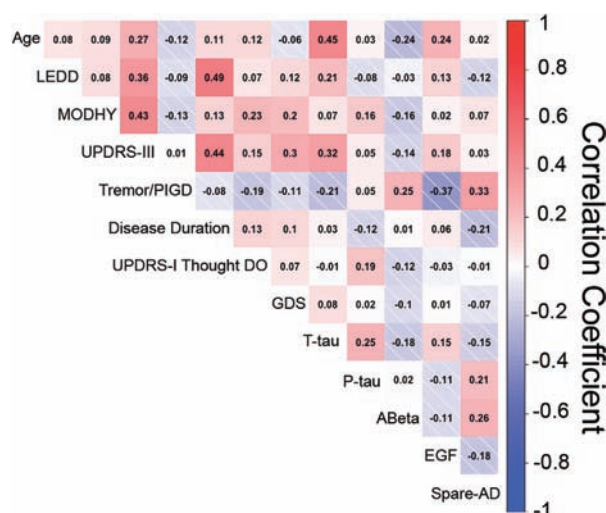
### 方法

PD 患者 100 例 (罹病期間の中央値: 6.4 年) を対象に前向きコホート研究を実施した。試験開始時、いずれの被験者にも認知症はみられなかった。臨床領域、遺伝領域、生化学領域、MRI に基づく画像領域における試験開始

時のバイオマーカー 16 種類について、最長 8 年間にわたり、長期的な認知機能低下との関連性を検討した。各バイオマーカーを個別に検討するとともに、様々な領域のバイオマーカーを網羅する多変量線形混合効果モデルにおいても検討し、Mattis Dementia Rating Scale-2 の経時の変化を主要評価項目とした。各患者の認知機能を年 1 回、臨床医のコンセンサスに基づいて診断し、認知機能低下のリスクに関する Cox 比例ハザードモデルでこの診断を用いた。

### 結果

多変量解析では、APOE E4 アリルの存在、思考障害、アルツハイマー病型の脳萎縮 [早期アルツハイマー病の認識のための空間的異常パターン (spatial pattern of abnormality for recognition of early Alzheimer's disease (SPARE-AD) 指数) により認知機能低下が最も良好に



**Figure 2** ペアワイス Spearman 相関係数を連続変数およびカテゴリー変数 (カテゴリー 5 つ以上) のバイオマーカーのすべての対について示す。赤色は正の相関、青色は負の相関を示す。各バイオマーカーの相関性は高くない。

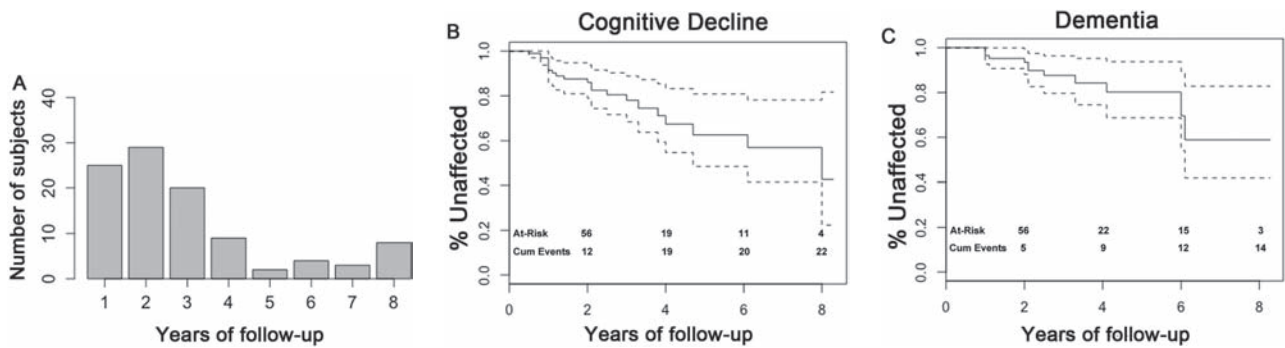


予測され、APOE E4 遺伝子型による効果が最も大きかった。APOE E4 アリルが存在する場合、経時的に認知機能の診断が悪化するリスクは3.5倍に上昇した〔ハザード比 (hazard ratio; HR) :3.53, 95%信頼区間 (CI) :1.52 ~ 8.24,  $p < 0.05$ , Cox 比例ハザードモデル〕。このAPOE 遺伝子型の効果について、Mattis Dementia Rating Scale-2の各認知機能領域に対する特異性は認められなかった。

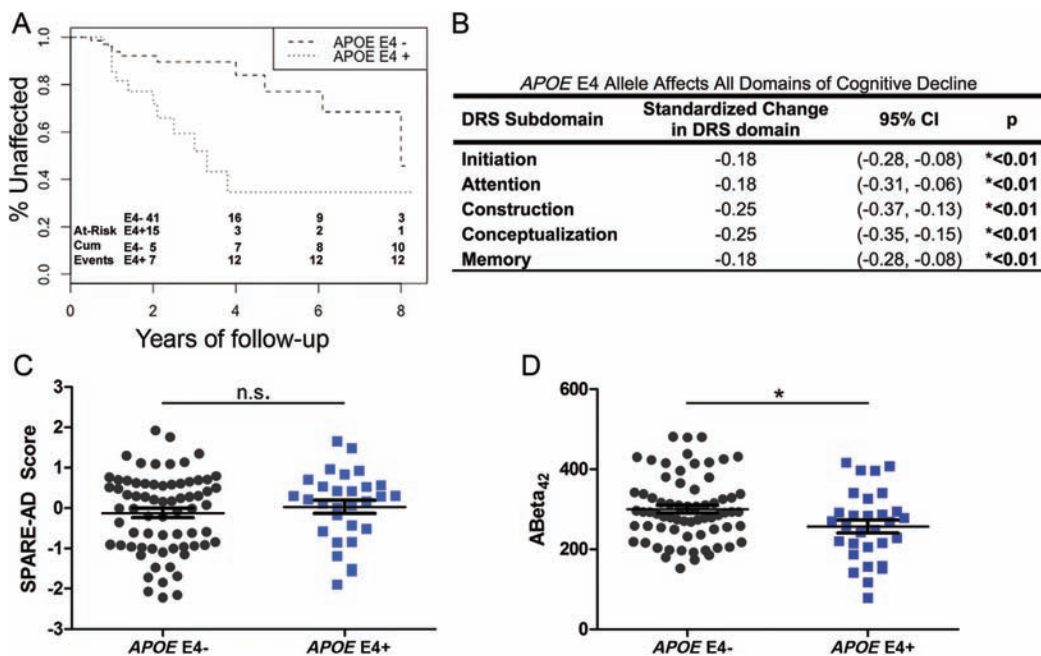
**結論** -----  
 今回の結果は、確定診断されたPDにおける認知機能低下のリスク因子として、アルツハイマー病のバイオマーカーが重要であることを確認するものである。

(監訳：山本 光利)

● **KEY WORD** ● パーキンソン病, 認知症, APOE, SPARE-AD, 幻覚



**Figure 1** 認知機能の転帰の要約。被験者（100例）を年1回、最長8年間評価した（A）。認知機能低下（B）および認知症（C）の診断は臨床医のコンセンサスに基づいた。認知機能の保存に関するKaplan-Meier解析を示す。破線は95%信頼区間を示す。



**Figure 3** APOE E4 保有者は、すべての認知機能領域を通じ（B）、早期認知機能低下のリスクが高い（HR = 3.5357, 95% CI = 1.517 ~ 8.241,  $p = 0.003$ , Cox 比例ハザードモデル, A）。SPARE-AD 指数に群間差はみられないが（C）、CSF 中アミロイド  $\beta_{42}$  (ABeta<sub>42</sub>) はAPOE E4 保有者で低い（D, \* $p < 0.05$ ）。

# パーキンソン病における自律神経障害：前向きコホート研究

## Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: A Prospective Cohort Study

\*Aristide Merola, MD, PhD, Alberto Romagnolo, MD, Michela Rosso, MD, Ritika Suri, MD, Zoe Berndt, MD, Simona Maule, MD, Leonardo Lopiano, MD, PhD, and Alberto J. Espay, MD, MSc

\*Gardner Family Center for Parkinson's Disease and Movement Disorders, Department of Neurology, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, USA

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 3, 2018, pp. 391–397*

### 背景

自律神経障害は、パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）患者によくみられる煩わしい合併症の1つであり、推定有病率は30～40%で、生活の質に大きな影響を及ぼす。

### 目的

選択していないPD患者のコホートにおいて、自律神経障害、特に起立性低血圧の進行速度を評価する。また、自律神経障害の進行がPD患者の日常生活動作（activities of daily living; ADL）、健康関連の生活の質（health-related quality of life; HRQoL）、医療の利用に影響を及ぼす程度を評価する。

### 方法

患者131例を12ヵ月間の前向き観察コホート研究に登録した。臨床評価項目はInternational Parkinson and Movement Disorder Society/Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、Scale for Outcomes in Parkinson Disease-Autonomic（自律神経）、Orthostatic Hypotension Symptoms Assessment、起立時血圧の測定値であった。医療の利用は、入院、救急外来受診、外来患者向けクリニック受診の件数として定量化した。

### 結果

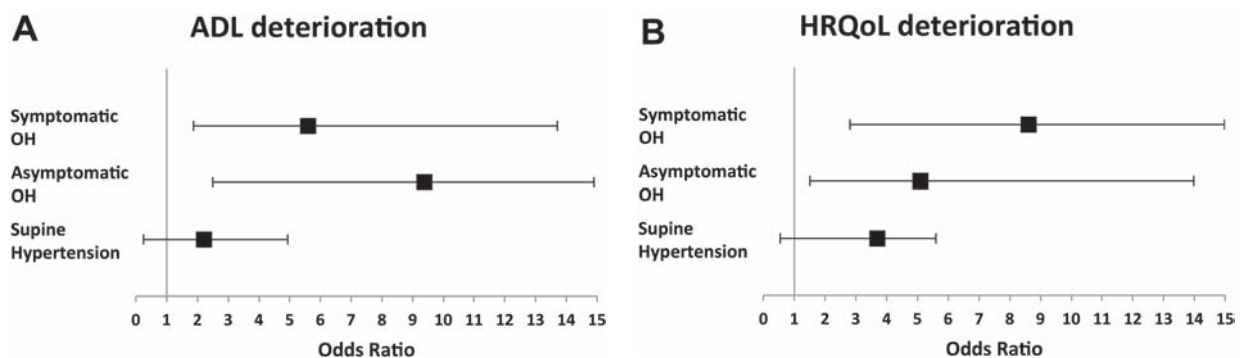
Orthostatic Hypotension Symptoms Assessment 総スコアで評価した自律神経症状の総合重症度は、12ヵ月間で20%増悪し（ $p < 0.001$ ）、起立性低血圧の有症率は全体で31.1%から46.7%へと上昇した（ $p < 0.001$ ）（Wilcoxon検定またはFisherの直接確率検定）。自律神経症状の増悪は、罹病期間、認知機能障害および運動症状の重症度で補正した場合、ADL（ $p = 0.021$ ）およびHRQoL（ $p = 0.025$ ）の悪化と独立して関連していた（バイナリロジスティック回帰分析）。起立性低血圧は、その症状の有無にかかわらず、起立性低血圧を伴わない患者との比較において、日常生活動作、医療の利用、転倒に関する顕著な悪化と関連した（ $p \leq 0.009$ 、バイナリロジスティック回帰分析）。

### 結論

自律神経症状の重症度には年間20%の進行がみられ、日常生活動作および健康関連の生活の質の悪化と独立して関連した。症候性および無症候性の起立性低血圧はともに、転倒および医療の利用の頻度増加と関連した。

（監訳：服部 信孝）

● KEY WORD ● パーキンソン病, 自律神経, 起立性低血圧, 仰臥位高血圧



**Figure 2** 症候性/無症候性起立性低血圧（orthostatic hypotension; OH）と仰臥位高血圧（supine hypertension; SH）：ADL および HRQoL との関連性。症候性および無症候性 OH はともに、ADL（**A**）および HRQoL（**B**）の悪化と関連した。MoCA スコアおよび MDS-UPDRS Part III（運動機能）スコアの追跡調査期間中の変化ならびに罹病期間で補正したデータ。

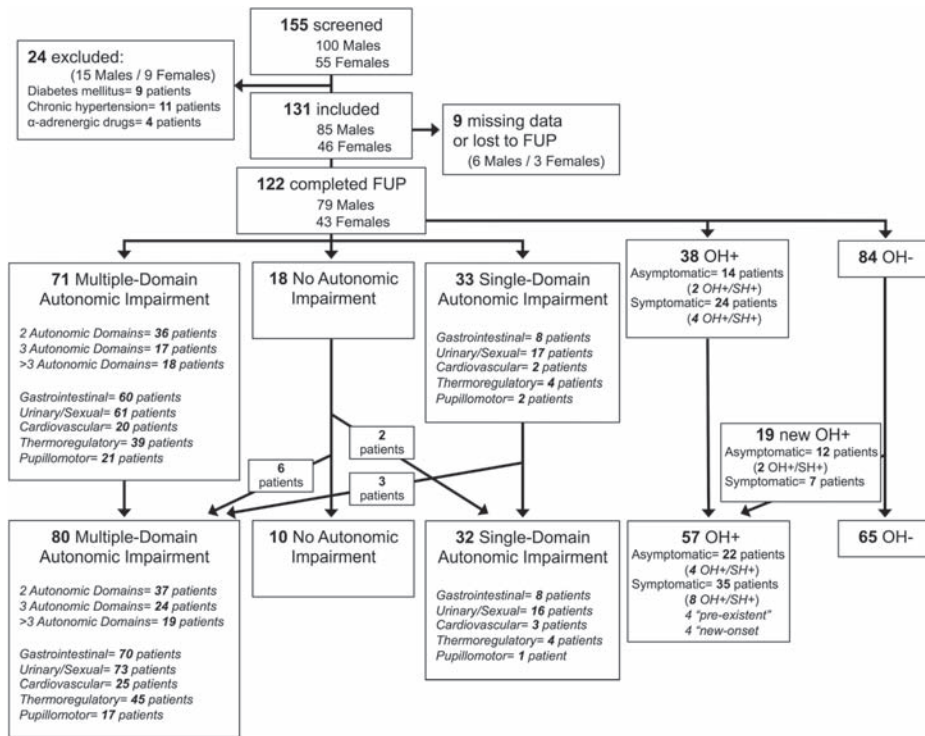


Figure 1 本研究のフローチャート。FUP = 追跡調査。

Table 1 試験開始時の臨床的特徴と背景因子

	No Autonomic Impairment (n = 18)	Single-Domain Autonomic Impairment (n = 33)	Multiple-Domain Autonomic Impairment (n = 71)
Sex (women/men)	3/15	13/20	27/44
Age (years)	63.00 ± 10.29 (45-83) <sup>a</sup>	62.97 ± 9.84 (39-83) <sup>a</sup>	67.96 ± 7.38 (47-84)
Disease duration (years)	7.50 ± 5.57 (1-20) <sup>a</sup>	8.86 ± 4.95 (1-20)	11.75 ± 6.19 (1-26)
Total LEDD (mg/day)	1,033 ± 669 (150-2,977)	1,105 ± 752 (100-2,912)	1,149 ± 604 (225-3,200)
L-dopa LEDD (mg/day)	899 ± 693 (0-2,877)	992 ± 747 (0-2,812)	1,015 ± 609 (0-3,000)
DA-LEDD (mg-day)	112 ± 137 (0-450)	72 ± 105 (0-300)	90 ± 128 (0-480)
MDS-UPDRS-I	4.89 ± 2.11 (2-9) <sup>a</sup>	10.70 ± 6.07 (0-25) <sup>a,b</sup>	14.00 ± 6.39 (3-30)
MDS-UPDRS-II	5.11 ± 4.75 (1-18) <sup>a</sup>	8.97 ± 5.65 (2-22) <sup>a,b</sup>	13.65 ± 7.62 (3-37)
MDS-UPDRS-III	22.39 ± 11.17 (7-48) <sup>a</sup>	26.45 ± 9.88 (3-49)	30.15 ± 11.96 (7-66)
Axial subscore	3.28 ± 2.32 (0-9) <sup>a</sup>	4.64 ± 3.02 (0-13) <sup>a</sup>	7.04 ± 3.74 (1-16)
MDS-UPDRS-IV	3.00 ± 3.46 (0-12)	3.63 ± 3.44 (0-13)	4.31 ± 4.12 (0-15)
MoCA	26.82 ± 2.46 (9-30) <sup>a</sup>	26.88 ± 2.52 (18-30) <sup>a</sup>	25.09 ± 3.90 (9-30)
PDQ-8	7.29 ± 8.16 (0.00-31.25) <sup>a</sup>	18.66 ± 16.12 (0.00-71.88) <sup>a,b</sup>	28.26 ± 18.54 (0.00-81.25)

結果は平均値 ± 標準偏差または割合（最小値～最大値）で示す。

<sup>a</sup> 有意差あり ( $p < 0.05$ )。「複数領域の自律神経障害 (Multiple-Domain Autonomic Impairment)」との比較 (Bonferroni の修正を伴う Mann-Whitney  $U$  検定)。

<sup>b</sup> 有意差あり ( $p < 0.05$ )。「単一領域の自律神経障害 (Single-Domain Autonomic Impairment)」および「自律神経障害なし (No Autonomic Impairment)」との比較 (Bonferroni の修正を伴う Mann-Whitney  $U$  検定)。

Table 2 自律神経症状, ADL, HRQoL

Autonomic Symptoms Worsening	ADL Deterioration OR (95% CI)	P Value	HRQoL Deterioration OR (95% CI)	P Value
SCOPA-AUT total score	2.097 (1.171-5.084)	<b>0.021</b>	2.998 (1.143-8.445)	<b>0.025</b>
Gastrointestinal domain	2.235 (1.081-5.144)	<b>0.034</b>	2.909 (1.164-7.269)	<b>0.022</b>
Urinary-sexual domain	1.828 (0.795-4.202)	0.155	2.542 (1.005-6.435)	<b>0.049</b>
Cardiovascular domain	2.340 (1.021-6.067)	<b>0.041</b>	3.516 (1.342-9.215)	<b>0.011</b>
Thermoregulatory domain	2.151 (0.926-4.998)	0.075	3.487 (1.546-8.777)	<b>0.005</b>
Pupillomotor domain	2.201 (0.496-8.760)	0.299	2.098 (0.943-3.201)	0.147

罹病期間, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) スコアおよび Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part III (運動機能) スコアの追跡調査期間中の変化で補正したデータ。

CI = 信頼区間, ADL = 日常生活動作, HRQoL = 健康関連の生活の質

# Movement Disorders Society の前駆期パーキンソン病に関する診断基準の評価：地域住民を対象とした 10 年間の研究

## Performance of the Movement Disorders Society Criteria for Prodromal Parkinson's Disease: A Population-Based 10-Year Study

\*Philipp Mahlknecht, MD, PhD, Arno Gasperi, MD, Atbin Djamshidian, MD, PhD, Stefan Kiechl, MD, Heike Stockner, MD, Peter Willeit, MD, PhD, Johann Willeit, MD, Gregorio Rungger, MD, Werner Poewe, MD, and Klaus Seppi, MD

\*Department of Neurology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 3, 2018, pp. 405–413*

**目的** -----  
高齢者の非選択集団において前駆期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) を特定し、PD の新規発症の予測における精度を明らかにすること、さらに今後の神経保護試験におけるこの診断基準の意義を評価することを目的とする。

**方法** -----  
2005 年に評価が行われた前向き地域住民対象研究 (Bruneck Study) の被験者 (574 例、年齢：55～94 歳) に対し、最近公表された Movement Disorders Society (MDS) の前駆期 PD に関する研究向け診断基準を適用し、3、5 および 10 年後の追跡調査時の来院において PD の新規発症例を特定した。新規発症例において試験開始時の前駆期 PD 症状によりそれらの予測精度を算出した。これらの結果から PD への進展を主要評価項目とする神経保護試験の必要サンプルサイズを推定した。

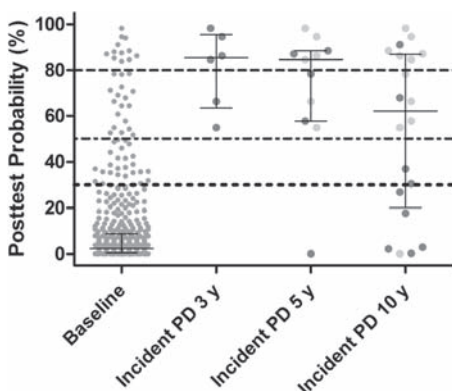
**結果** -----  
追跡調査期間が 3 年間の場合、試験開始時に前駆期 PD のほぼ確実例 (12 例) において、PD の新規発症予測の

特異度は 98.8% (95% 信頼区間：97.3～99.5%)、感度は 66.7% (29.6～90.8%)、陽性適中率は 40.0% (16.7～68.8%) であった。追跡調査期間が延長しても特異度は維持したが、感度は 5 年間の追跡調査では 54.6% (28.0～78.8%)、10 年間では 35.0% (18.0～56.8%) に低下し、一方陽性適中率は 5 年間の追跡調査で 60.0% (31.2～83.3%)、10 年間では 77.8% (44.3～94.7%) に上昇した。今後の神経保護試験に関し、intention-to-treat 法における検出力 80% での必要サンプルサイズを推定したところ、試験期間 (3～5 年) および薬剤のエフェクトサイズ (30～50%) に応じ、前駆期 PD のほぼ確実例 108～540 例であった。

**結論** -----  
本研究の結果から、MDS の前駆期 PD に関する診断基準は、地域住民における PD の新規発症を中程度～高い精度で予測し、今後の神経保護試験の対象集団を明確にする上で有用である可能性がある。

(監訳：坪井 義夫)

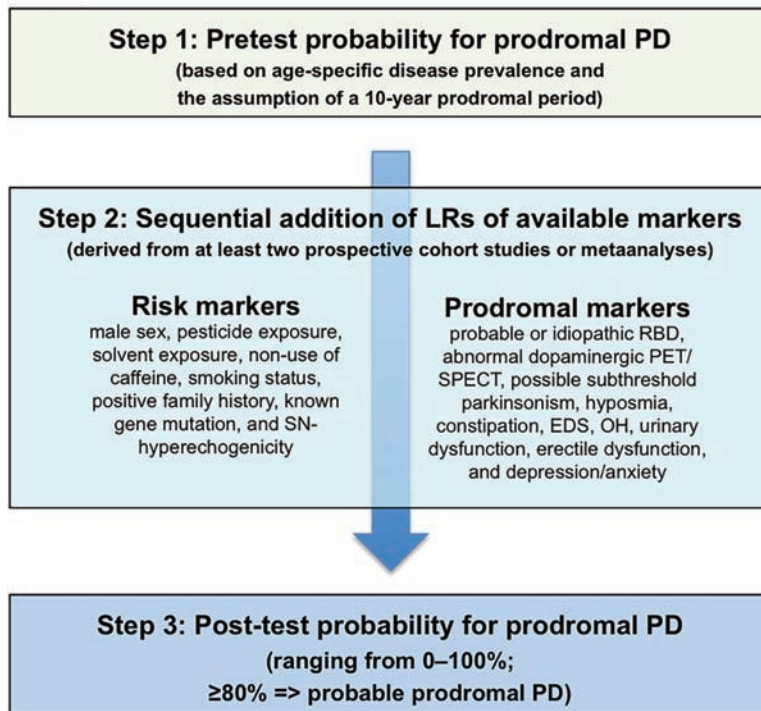
● **KEY WORD** ● 前駆期パーキンソン病 (PD)、臨床症状発現前 / 診断前のパーキンソン病、リスク因子、疫学、確率



**Figure 2** 前駆期 PD に関する試験開始時の検査後確率の散点図。前駆期 PD に関する試験開始時の検査後確率を、試験開始時の全被験者 (539 例) と各追跡調査時点の PD 新規発症例について示す。個々の値を各群の中央値と 25 および 75 パーセントイルとともに示す (5 年後時点と 10 年後時点は累積データ)。各追跡調査時点における新規発症例を濃い灰色、以前の追跡調査時点から引き継がれた新規発症例を薄い灰色で示す。上方の破線は、MDS の研究向け診断基準で定義された前駆期 PD のほぼ確実例に関する確率 80% のカットオフ値、中央の一点長破線および下方の点線は、同じく Movement Disorder Society 作業部会<sup>4,6</sup> が示した確率 50% および 30% のカットオフ値である。

※日本語版注釈：Figure 2 の参考文献は [onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com) のオンライン版で閲覧可能。

## Data-driven approach to a definition of prodromal PD using Bayesian naïve classifier methodology



**Figure 1** MDSの前駆期PDに関する研究向け診断基準の模式図。MDS作業部会による方法で必要な手順は下記の通りである。(1)年齢に基づく前駆期PDの検査前確率の評価、(2)様々なリスクおよび前駆期マーカーのLRの逐次追加、(3)上記の情報を用いた検査後確率の算出(マーカーの有無による正確なLRと詳細についてはBergら<sup>6</sup>およびSupplementary Table 1\*参照)。Bruneck Studyでは、ポリグラフ検査で確認された特異性REM睡眠行動異常症(RBD)、PET/SPECTによるドパミン神経機能異常、遺伝子スクリーニングを除き、すべての対象マーカーが利用可能であった。EDS = 日中過眠(excessive daytime somnolence), LR = 尤度比, OH = 起立性低血圧(orthostatic hypotension), PD = パーキンソン病, SN = 黒質(substantia nigra)。

※日本語版注釈: Figure 1の参考文献およびSupplementary Table 1はonlinelibrary.wiley.comのオンライン版で閲覧可能。

**Table 1** コホート全体およびPD新規発症例の試験開始時の背景 (Bruneck Study 2005)

Characteristic	Cross sectional baseline PD free, n = 539	Follow-up 0-3 y, n = 492		Follow-up 0-5 y, n = 465		Follow-up 5-10 y, n = 330		Follow-up 0-10 y, n = 341	
		Incident PD, n = 6	AUC (95% CI) <sup>c</sup>	Incident PD, n = 11 <sup>d</sup>	AUC (95% CI) <sup>c</sup>	Incident PD, n = 9	AUC (95% CI) <sup>c</sup>	Incident PD, n = 20 <sup>d</sup>	AUC (95% CI) <sup>c</sup>
Age <sup>a</sup>	67.2 (61.4-76.2)	75.8 (71.6-78.9) P = .030	0.742 (0.640-0.845)	75.6 (71.6-78.8) P = .009	0.710 (0.579-0.841)	65.9 (61.1-69.2) P = .59	0.540 (0.389-0.690)	70.5 (63.4-76.2) P = .004	0.677 (0.561-0.793)
M/F, n <sup>b</sup>	249/290	3/3 P = .99		5/6 P = .99		6/3 P = .50	11/9 P = .82		
Pretest probability <sup>a</sup>	2.0% (1.3-3.5)	3.5% (2.4-3.5) P = .038		3.5% (2.5-3.5) P = .016		2.0% (1.3-2.0) P = .68		2.3% (1.4-3.5) P = .007	
LR risk <sup>a</sup>	0.7 (0.5-1.5)	5.4 (1.2-15.9) P = .004	0.841 (0.718-0.964)	5.0 (1.3-14.1) P < .001	0.812 (0.660-0.965)	2.0 (0.6-6.0) P = .052	0.690 (0.502-0.877)	4.8 (1.1-8.7) P < .001	0.760 (0.638-0.882)
LR prodromal <sup>a</sup>	1.3 (0.5-3.6)	50.4 (30.2-93.9) P < .001	0.984 (0.970-0.999)	34.0 (18.6-64.8) P < .001	0.892 (0.766-1.000)	4.9 (2.6-22.1) P = .001	0.821 (0.671-0.971)	19.4 (3.7-38.7) P < .001	0.867 (0.770-0.963)
Baseline posttest probability <sup>a</sup>	2.4% (0.6-8.7)	85.4% (63.5-95.5) P < .001	0.987 (0.974-0.999)	84.6% (57.8-88.5) P < .001	0.905 (0.748-1.000)	26.8% (2.6-52.4) P = .002	0.801 (0.630-0.972)	62.0% (19.9-86.9) P < .001	0.861 (0.743-0.979)
		Incident PD	PD free	Incident PD	PD free	Incident PD	PD free	Incident PD	PD free
≥80% <sup>b</sup>	12	4	6	6	4	1	2	7	2
≥50% <sup>b</sup>	30	6	19	10	13	2	6	12	6
≥30% <sup>b</sup>	55	6	42	10	33	4	15	14	15

AUC = 曲線下面積, M = 男性, F = 女性, LR = 尤度比, PD = パーキンソン病, 95% CI = 95%信頼区間

<sup>a</sup> 結果は中央値 (25 ~ 75 パーセンタイル) で示す。p 値は、各追跡調査時点におけるPD新規発症例とPD未発症例(未提示)を比較した差の有意性を示し、Mann-Whitney U 検定(両側)で算出した。

<sup>b</sup> 結果は各カテゴリーの被験者数で示す。p 値は $\chi^2$  検定(両側)で算出した。

<sup>c</sup> 各追跡調査時点におけるPD新規発症例とPD未発症例との鑑別に関するROC AUC。

<sup>d</sup> 累積PD新規発症例。

# パーキンソン病患者の24ヵ月間の両側視床下核脳深部刺激術療法における非運動症状の変化

## Nonmotor Symptoms Evolution During 24 Months of Bilateral Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease

\*\*\*Haidar S. Dafsari, MD, Monty Silverdale, MD, PhD, Marian Strack, Alexandra Rizos, MSc, Keyoumars Ashkan, MD, PhD, Picabo Mahlstedt, Lena Sachse, Julia Steffen, MD, Till A. Dembek, MD, Veerle Visser-Vandewalle, MD, PhD, Julian Evans, MD, PhD, Angelo Antonini, MD, PhD, Pablo Martinez-Martin, MD, PhD, K. Ray-Chaudhuri, MD, PhD, and Lars Timmermann, MD, on behalf of EUROPAR and the IPMDS Non Motor PD Study Group

\*Department of Neurology, University Hospital Cologne, Cologne, Germany

\*\*National Parkinson Foundation International Centre of Excellence, King's College Hospital, London, United Kingdom

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 3, 2018, pp. 421–430*

### 背景

本研究の目的は、両側視床下核 (subthalamic nucleus; STN) の脳深部刺激術 (deep brain stimulation; DBS) について、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の非運動症状に対する効果を24ヵ月間にわたり検討することである。

### 方法

両側 STN-DBS 療法を受ける PD 患者 67 例を対象とし、国際的な多施設共同の前向き観察研究を実施した。Non-Motor Symptom Scale, Non-Motor Symptoms Questionnaire, Parkinson's Disease Questionnaire-8, Scales for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA) -motor examination (運動機能検査), SCOPA-activities of daily living (日常生活動作), SCOPA-motor complications (運動合併症), レボドパ換算1日用量について、術前と5ヵ月後および24ヵ月後の追跡調査時に検討した。分布の正規性について確認後、Friedman 検定または反復測定分散分析と多数回の検定実施による多重比較の Bonferroni の補正を行い、転帰の経時的変化を検討した。来院時点の比較では、事後の Wilcoxon 符号付順位検定および  $t$  検定を実施した。臨床症状の変化は、エフェクトサイズを用いて解析した。すべての転帰に関し、試験開始時から24ヵ月後の追跡調査時までのスコアの変化について、探索的な解析として Spearman 相関係数を算出した。

### 結果

Non-Motor Symptom Scale と他のすべての転帰のパラメータは、試験開始時から5ヵ月後の追跡調査時までには有意に改善した。5ヵ月後から24ヵ月後の間には、これらの改善程度が部分的に減弱していた。しかし、それでもなお、試験開始時と24ヵ月後の追跡調査時との比較で、Non-Motor Symptom Scale では有意な改善 (エフェクトサイズ: 小), SCOPA-motor examination (運動機能検査) では中程度の効果, Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-motor complications (運動合併症) とレボドパ換算1日用量では大きな効果が認められた。Non-Motor Symptom Scale における試験開始時から24ヵ月後の追跡調査時までのスコアの変化は、Parkinson's Disease Questionnaire-8, SCOPA-activities of daily living (日常生活動作) および SCOPA-motor complications (運動合併症) のスコアの変化と有意に相関した。

### 結論

本研究では、両側 STN-DBS が24ヵ月後の追跡調査時の非運動症状に対して有益な効果を及ぼすことが、エビデンスとして示された。非運動症状の改善程度は、生活の質、日常生活動作および運動合併症の改善と正比例の関係にあった。本研究は、DBS の長期効果の総合的評価における非運動症状の重要性を明示するものである。

(監訳: 野元 正弘)

● KEY WORD ● 脳深部刺激術, 視床下核, 非運動症状, 生活の質, 神経刺激

Table 2 5 ヶ月後と 24 ヶ月後の追跡調査時における相対変化とエフェクトサイズ

	Baseline to 5-month follow-up		Baseline to 24-month follow-up		5- to 24-month follow-up	
	RC (%)	ES <sup>a</sup>	RC (%)	ES <sup>a</sup>	RC (%)	ES <sup>a</sup>
NMSS total score <sup>b</sup>	-29.3	0.54	-20.3	0.34	12.8	0.23
NMSS domains						
Cardiovascular	-31.6	0.18	26.3	0.14	84.6	0.48
Sleep/fatigue <sup>c</sup>	-40.4	0.68	-36.6	0.62	6.3	0.07
Mood/apathy	-21.3	0.13	13.1	0.08	43.8	0.21
Perceptual problems/hallucinations	-71.4	0.31	0.0	0.00	250.0	0.91
Attention/memory	-27.3	0.23	-1.8	0.02	35.0	0.25
Gastrointestinal	-8.2	0.07	14.8	0.13	25.0	0.22
Urinary <sup>b</sup>	-30.0	0.36	-28.3	0.36	2.4	0.03
Sexual function	-11.1	0.07	-7.4	0.04	4.2	0.02
Miscellaneous <sup>c</sup>	-27.2	0.34	-48.2	0.61	-28.9	0.33
NMSQ	-22.0	0.52	-5.5	0.13	21.2	0.45
PDQ-8 Summary Index	-30.0	0.57	-8.1	0.16	31.3	0.51
SCOPA-A <sup>c</sup>	-32.0	0.68	-30.5	0.65	2.3	0.04
SCOPA-B <sup>b</sup>	-27.0	0.59	-9.5	0.21	24.1	0.46
SCOPA-C <sup>c</sup>	-52.0	0.87	-46.0	0.77	12.5	0.13
LEDD (mg)	-43.6	0.95	-39.0	0.85	8.2	0.14

ES = エフェクトサイズ, LEDD = レボドパ換算 1 日用量, NMSS = Non-Motor Symptom Scale, NMSQ = Non-Motor Symptoms Questionnaire, PDQ-8 SI = 8-item Parkinson's Disease Questionnaire Summary Index, RC = 相対変化, SCOPA-A, -B, -C = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-motor examination (運動機能検査), -activities of daily living (日常生活動作), -motor complications (運動合併症)

<sup>a</sup> エフェクトサイズ: 小: 0.20 ~ 0.49, 中: 0.50 ~ 0.79, 大:  $\geq$  0.80

<sup>b</sup> 試験開始時から 24 ヶ月後の追跡調査時までのエフェクトサイズが小さい。

<sup>c</sup> 試験開始時から 24 ヶ月後の追跡調査時までのエフェクトサイズが中程度。

# パーキンソン病における脳脊髄液中バイオマーカーと構造的脳内ネットワーク特性との関連性

## Relationship Between Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Structural Brain Network Properties in Parkinson's Disease

\*\*\*Nooshin Abbasi, MD, MPH, Bahram Mohajer, MD, MPH, Sima Abbasi, MD, Payam Hasanabadi, MD, Amirhussein Abdolalizadeh, MD, and Reza Rajimehr, MD

\*Interdisciplinary Neuroscience Research Program (INRP), Tebran University of Medical Sciences, Tebran, Iran

\*\*Multiple Sclerosis Research Center (MSRC), Sina Hospital, Tebran University of Medical Sciences, Tebran, Iran

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 3, 2018, pp. 431–439*

### 背景

$\alpha$ -シヌクレイン、アミロイド  $\beta_{42}$  およびタウ蛋白質の病的な脳内蓄積は、様々な神経変性疾患の発症にきわめて重要であると考えられている。

### 目的

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者におけるこれらのバイオマーカーの脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中濃度、脳領域間の構造的結合状態、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の関連性を検討した。

### 方法

薬剤未投与の非認知症 PD 患者 132 例および健常対照被験者 61 例の拡散テンソル画像と CSF 中バイオマーカー ( $\alpha$ -シヌクレイン、アミロイド  $\beta_{42}$ 、総タウ、リン酸化タウ 181) 濃度を、Parkinson's Progression Markers Initiative データベースから入手した。構造的結合パターンに関する脳内ネットワークを再構成し、脳全体の相互結合の指標 [全体効率 (global efficiency)、クラスタリング係数 (clustering coefficient)、特徴的経路長 (characteristic path length) を含む] と局所効率 (local efficiency) を算出した。脳内ネットワークの特性と CSF 中バイオマーカーについて、PD 患者と健常対照被験者との間で比較し

た。CSF 中バイオマーカーと脳内ネットワーク特性および UPDRS Part III (運動機能) スコアとの関連性を検討した。

### 結果

脳全体の結合状態の指標と CSF 中  $\alpha$ -シヌクレイン濃度は、PD 患者で有意に低下していた (局所効率の低下はみられなかった) (*t* 検定)。全体効率とクラスタリング係数は、 $\alpha$ -シヌクレイン、アミロイド  $\beta_{42}$  および総タウの CSF 中濃度と正の相関を示した。これらの CSF 中バイオマーカーは UPDRS Part III (運動機能) スコアとの有意な関連を示さなかった。

### 結論

本研究では、PD において、脳内病変を反映する CSF 中バイオマーカーと、脳内の構造的結合および UPDRS Part III (運動機能) スコアとの関連性を検討した。本結果から、PD 患者において、 $\alpha$ -シヌクレイン、アミロイド  $\beta_{42}$  およびタウ蛋白質の異常凝集と脳内の構造的結合の障害との関連性が明らかになった。以上の結果から、構造的画像検査所見と CSF 中バイオマーカー測定値を併用することで、PD の発症機序の理解が進むものと考えられる。

(監訳：望月 秀樹)

● KEY WORD ● パーキンソン病, DTI, 構造的ネットワーク, CSF 中バイオマーカー, UPDRS



**Table 1** 背景因子, 臨床像, CSF の特徴

Characteristics	PD (n = 132)	HCS (n = 61)	Group Comparison
Age (years)	61.26 ± 9.33 (38.0-82.3)	60.19 ± 11.04 (30.6-81.0)	<i>P</i> = 0.48, NS
Sex (men/women)	84/48	38/23	<i>P</i> = 0.99, NS
Education (years)	15.27 ± 3.07	15.56 ± 3.00	<i>P</i> = 0.48, NS
Handedness (%R)	93.18	88.52	<i>P</i> = 0.41, NS
UPDRS-III total score	14.81 ± 12.24	—	—
CSF α-synuclein (pg/mL)	1,767.05 ± 694.15	2,057.33 ± 893.95	<i>P</i> = 0.014, S
CSF Aβ <sub>42</sub> (pg/mL)	370.66 ± 94.20	368.05 ± 76.92	<i>P</i> = 0.8, NS
CSF total tau (pg/mL)	43.58 ± 17.76	48.76 ± 22.12	<i>P</i> = 0.08, NS
CSF p-tau (pg/mL)	16.10 ± 9.85	19.31 ± 13.55	<i>P</i> = 0.06, NS

データは平均値 ± 標準偏差で示す。

NS = 非有意, % R = 右利きの割合, S = 有意 (*t* 検定)

**Table 2** 脳全体のネットワークの指標における群間差

Global Network Measures	PD	HCS	<i>t</i> value	<i>P</i> Value (FDR)
Global efficiency	0.033 ± 0.005	0.035 ± 0.007	<i>t</i> <sub>(191)</sub> = -3.16	<i>P</i> <sub>FDR</sub> = 0.005, S
Clustering coefficient	0.036 ± 0.006	0.038 ± 0.006	<i>t</i> <sub>(191)</sub> = -2.58	<i>P</i> <sub>FDR</sub> = 0.01, S
Characteristic path length	0.218 ± 0.015	0.211 ± 0.016	<i>t</i> <sub>(191)</sub> = 2.85	<i>P</i> <sub>FDR</sub> = 0.007, S

データは平均値 ± 標準偏差で示す。PD 患者では、健常対照被験者 (HC) との比較において、全体効率とクラスタリング係数が低下していたが、特徴的経路長には上昇がみられた。最終列には、多重比較 [偽発見率 (false discovery rate; FDR)] で補正後の *p* 値を示す (*t* 検定)。

S = 有意

**Table 3** 拡散テンソル画像の脳全体の指標と CSF 中バイオマーカーとの正準相関 (*p* = 0.001)

Global efficiency	0.41	α-Synucleins	0.53
Clustering coefficient	0.65	Aβ <sub>42</sub>	0.71
Characteristic path length	-0.003	total tau	0.2
—	—	p-tau	0.14

各値は正準変数の相関を示す。

# 診断前パーキンソン病の画像マーカーとしてのドパミン再取り込みトランスポーター SPECT および経頭蓋超音波検査

## Dopamine Reuptake Transporter–Single-Photon Emission Computed Tomography and Transcranial Sonography as Imaging Markers of Prediagnostic Parkinson’s Disease

**\*\*Alastair J. Noyce, MRCP, PhD, John Dickson, PhD, Richard N. Rees, MRCP, Jonathan P. Bestwick, MSc, Ioannis U. Isaias, MD, PhD, Marios Politis, MD, PhD, Gavin Giovannoni, FRCP, PhD, Thomas T. Warner, FRCP, PhD, Andrew J. Lees, FRCP, MD, and Anette Schrag, FRCP, PhD**

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

*\*\*Reta Lila Weston Institute and Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology, University College London, London, UK*

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 3, 2018, pp. 478–482*

**目的** -----  
本研究の目的は、診断前のパーキンソン病 (Parkinson’s disease; PD) 患者にみられるとされている所見が、ドパミン再取り込みトランスポーター SPECT および経頭蓋超音波検査所見の変化と相関するか否かを検討することである。

**方法** -----  
高齢の英国住民の大規模コホートにおいて、PD 診断前の所見 [リスク推定値, University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), RBD スクリーニング質問票 (REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire), 指タップ (finger-tapping) スコア] を評価した。計 46 例の被験者を対象に、これらの所見および Movement Disorders Society Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) スコアと、ドパミン再取り込みトランスポーター SPECT での線条体結合比および経頭蓋超音波検査での黒質エコー輝度上昇との関連性を解析した。

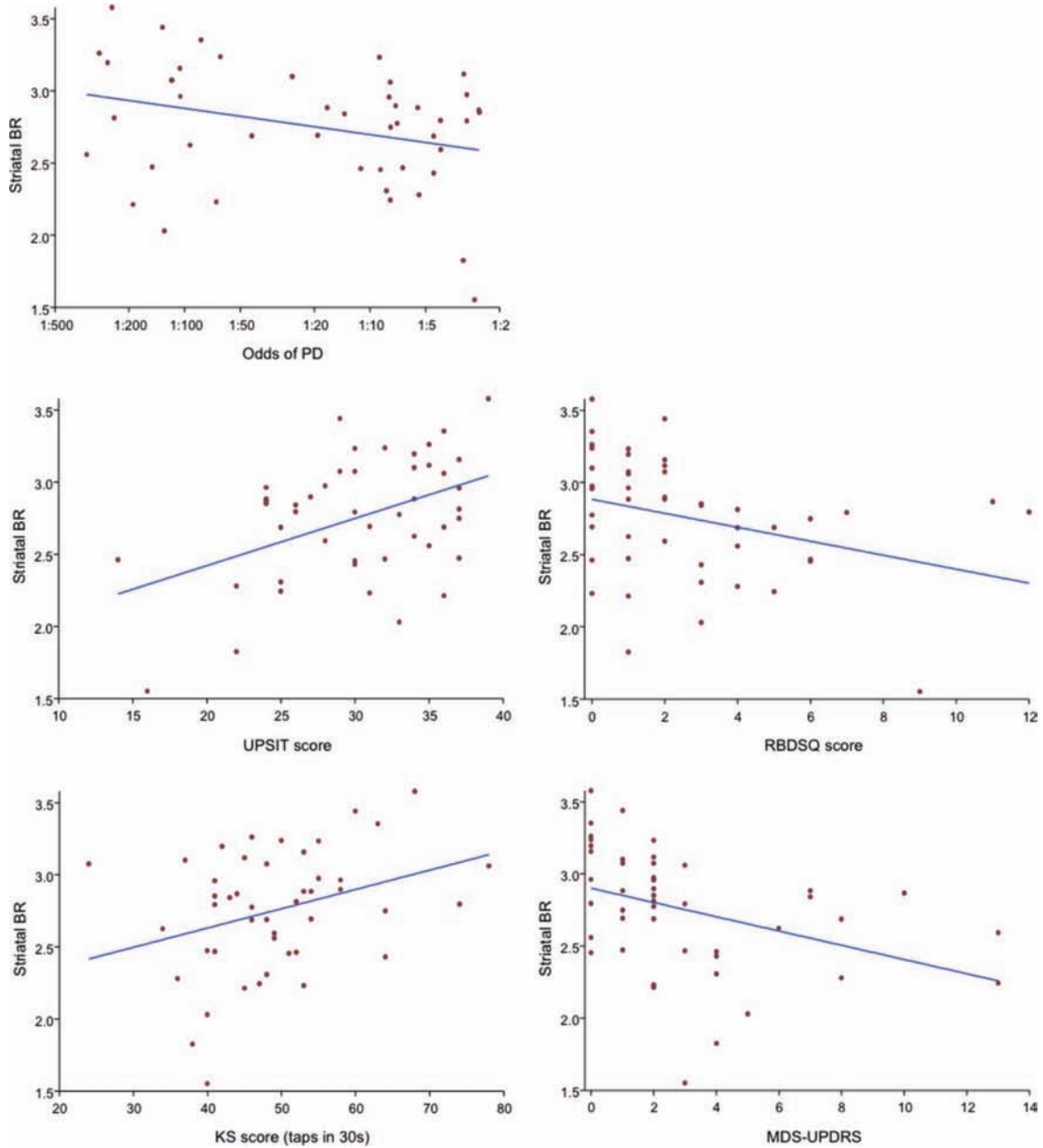
**結果** -----  
ドパミン再取り込みトランスポーター SPECT における

線条体結合比は、PD リスク推定値 ( $p = 0.040$ )、UPSIT ( $p = 0.002$ )、RBD スクリーニング質問票スコア ( $p = 0.024$ )、指タップ速度 ( $p = 0.024$ ) および MDS-UPDRS Part III (運動機能) スコア ( $p = 0.009$ ) と関連していた (線形回帰分析)。遠隔収集データの評価で、線条体結合比の変動の 26% を説明することができた。MDS-UPDRS Part III (運動機能) スコアを評価に加えた場合も、線条体結合比の変動をさらに追加で説明することはできなかった。経頭蓋超音波検査における黒質エコー輝度上昇領域のサイズは、リスク推定値 ( $p < 0.001$ ) および MDS-UPDRS スコア ( $p = 0.03$ ) とのみ関連していた (線形回帰分析)。

**結論** -----  
ドパミン再取り込みトランスポーター SPECT の結果は、PD と診断される前の運動および非運動徴候と相関し、PD の前駆期のマーカーとして使用できる可能性が支持された。経頭蓋超音波検査の結果も、リスクスコアおよび運動徴候と相関した。

(監訳：宇川 義一)

● **KEY WORD** ● パーキンソン病, コホート, 疫学, リスク因子



**Figure 1** リスクスコアおよびいくつかの診断前所見とドパミン再取り込みトランスポーター SPECT における線条体結合比との線形相関。BR = 結合比, UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test, RBDSQ = RBD スクリーニング質問票 (REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire), KS = 運動 (kinesia) スコア (30 秒間の交互キーボードタップ数), MDS-UPDRS = Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

**Movement Disorders Vol. 33 No. 1****Review**

Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A clinical review

*Wesley Thevathasan, et al.*

Movement Disorders January 2018 33:10–20

Treatable inherited rare movement disorders

*H. A. Jinnah, et al.*

Movement Disorders January 2018 33:21–35

The changing landscape of surgery for Parkinson's Disease

*Christopher S. Lozano, et al.*

Movement Disorders January 2018 33:36–47

**Scientific Perspectives**

How does parkinson's disease begin? Perspectives on neuroanatomical pathways, prions, and histology

*Per Borghammer*

Movement Disorders January 2018 33:48–57

**Viewpoints**

What is “essential” about essential tremor? A diagnostic placeholder

*Alfonso Fasano, et al.*

Movement Disorders January 2018 33:58–61

Induction of axon growth in the adult brain: A new approach to restoration in Parkinson's disease

*Shalini Padmanabhan and Robert E. Burke*

Movement Disorders January 2018 33:62–70

**Hot Topics**

Mutant parkin-induced parkinsonism from an electrical point of view: Abnormal excitatory response to dopamine resolved after substitution

*Negar Sadat Ahmadi*

Movement Disorders January 2018 33:71

Leucine rich repeat kinase knockout (LRRK KO) mouse model: Linking pathological hallmarks of inherited and sporadic Parkinson's disease

*Dorien A. Roosen and Andrew B. Singleton*

Movement Disorders January 2018 33:72

New twist defines a spectrum of TOR1A neurological disease

*Ana Cascalho and Rose E. Goodchild*

Movement Disorders January 2018 33:73

Novel Parkinson's disease loci identified through a meta-analysis of genome-wide association studies

*Zhenhua Liu and Beisha Tang*

Movement Disorders January 2018 33:74

**Research Articles**

★Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society

*Kailash P. Bhatia, et al.*

Movement Disorders January 2018 33:75–87

★The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder

*Anna Heintz-Buschart*

Movement Disorders January 2018 33:88–98

★Quality of life outcome after subthalamic stimulation in Parkinson's disease depends on age

*Haidar S. Dafsari, et al.*

Movement Disorders January 2018 33:99–107

Development and validation of prognostic survival models in newly diagnosed Parkinson's disease

*Angus D. Macleod*

Movement Disorders January 2018 33:108–116

<sup>11</sup>C-PE2I and <sup>18</sup>F-Dopa PET for assessing progression rate in Parkinson's: A longitudinal study

*Weihua Li, et al.*

Movement Disorders January 2018 33:117–127

★Predicting the onset of freezing of gait: A longitudinal study

*Kaylena A. Ehgoetz Martens, et al.*

Movement Disorders January 2018 33:128–135

Dysfunction in emotion processing underlies functional (psychogenic) dystonia

*Alberto J. Espay, et al.*

Movement Disorders January 2018 33:136–145

Movement disorders in genetically confirmed mitochondrial disease and the putative role of the cerebellum

*Sebastian R. Schreglmann, et al.*

Movement Disorders January 2018 33:146–155

**Brief Reports**

Projection of the prevalence of Parkinson's disease in the coming decades: Revisited

*Alexander Rossi, et al.*

Movement Disorders January 2018 33:156–159

Directional local field potentials: A tool to optimize deep brain stimulation

*Gerd Tinkhauser, et al.*

Movement Disorders January 2018 33:159–164

Pulse duration settings in subthalamic stimulation for Parkinson's disease

*Frank Steigerwald, et al.*

Movement Disorders January 2018 33:165–169

Short pulse width in subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a randomized, double-blind study

*Walid Bouthour, et al.*

Movement Disorders January 2018 33:169–173

**Movement Disorders Vol. 33 No. 2****Commissioned Review**

Rating scales for cognition in Huntington's disease: Critique and recommendations

*Tiago A. Mestre, et al.*

Movement Disorders February 2018 33:187–195

**Reviews**

The emerging role of Rab GTPases in the pathogenesis of Parkinson's disease

*Yujing Gao, et al.*

Movement Disorders February 2018 33:196–207

Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations

*Matej Skorvanek, et al.*

Movement Disorders February 2018 33:208–218

**Scientific Perspectives**

The cerebral basis of Parkinsonian tremor: A network perspective

*Rick C. Helmich*

Movement Disorders February 2018 33:219–231

**Viewpoints**

The premotor syndrome of cervical dystonia: Disordered processing of salient environmental stimuli  
*Michael Hutchinson et al.*  
 Movement Disorders February 2018 33:232–237

Tics and Tourette syndrome — surplus of actions rather than disorder?  
*Christian Beste and Alexander Münchau*  
 Movement Disorders February 2018 33:238–242

Predictive testing and clinical trials in Huntington’s disease: An ethical analysis  
*Cristina Sampaio, et al.*  
 Movement Disorders February 2018 33:243–247

**Hot Topics**

A perceptive plus in Parkinson’s disease  
*Marc M. Himmelberg, et al.*  
 Movement Disorders February 2018 33:248

A tango for two: Dopamine and  $\alpha$ -synuclein synergy may explain nigrostriatal degeneration in Parkinson’s disease  
*Vivian Chen and Sara Saez-Atienzar*  
 Movement Disorders February 2018 33:249

Dopamine oxidation mediates a time-dependent pathological cascade in Parkinson’s disease  
*Leonora Kulikovskaja and Philip Seibler*  
 Movement Disorders February 2018 33:250

**Research Articles**

Directional communication during movement execution interferes with tremor in Parkinson’s disease  
*Georgios Naros, et al.*  
 Movement Disorders February 2018 33:251–261

★Distinct patterns of amyloid-dependent tau accumulation in Lewy body diseases  
*Seung Ha Lee, et al.*  
 Movement Disorders February 2018 33:262–272

The tau positron-emission tomography tracer AV-1451 binds with similar affinities to tau fibrils and monoamine oxidases  
*Céline Vermeiren, et al.*  
 Movement Disorders February 2018 33:273–281

★Cerebrospinal fluid, plasma, and saliva in the BioFIND study: Relationships among biomarkers and Parkinson’s disease Features  
*Jennifer G. Goldman, et al.*  
 Movement Disorders February 2018 33:282–288

★APOE, thought disorder, and SPARE-AD predict cognitive decline in established Parkinson’s disease  
*Thomas F. Tropea, et al.*  
 Movement Disorders February 2018 33:289–297

Diffusion tensor imaging marks dopaminergic and serotonergic lesions in the Parkinsonian monkey  
*Elise Météreau, et al.*  
 Movement Disorders February 2018 33:298–309

Enhanced mu opioid receptor–dependent opioidergic modulation of striatal cholinergic transmission in DYT1 dystonia  
*Giulia Ponterio, et al.*  
 Movement Disorders February 2018 33:310–320

**Brief Reports**

Tonsillectomy and risk of Parkinson’s disease: A danish nationwide population-based cohort study  
*Elisabeth Svensson, et al.*  
 Movement Disorders February 2018 33:321–324

Prevalence of and indications for antipsychotic use in Parkinson’s disease  
*James H. Bower, et al.*  
 Movement Disorders February 2018 33:325–328

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of camicalin in Parkinson’s disease  
*Sarah L. Marrinan, et al.*  
 Movement Disorders February 2018 33:329–332

**Movement Disorders Vol. 33 No. 3**

**Reviews**

Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies  
*Elizabeth A. Coon, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33:349–358

Autonomic dysfunction in genetic forms of synucleinopathies  
*Viorica Chelban, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33:359–371

Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies  
*Jose-Alberto Palma and Horacio Kaufmann*  
 Movement Disorders March 2018 33:372–390

**Research Article**

★Autonomic dysfunction in Parkinson’s disease: A prospective cohort study  
*Aristide Merola, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33:391–398

**Viewpoint**

A controversy on the role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of Parkinson’s disease  
*Agata Mulak*  
 Movement Disorders March 2018 33:398–401

**Hot Topics**

Identification of new  $\alpha$ -synuclein regulator by nontraditional drug development pipeline  
*Xi Chen and Sonja W. Scholz*  
 Movement Disorders March 2018 33:402

SUMOylation: One small modification for proteins, multiple giant problems for mankind  
*Shweta Prasad and Pramod Kumar Pal*  
 Movement Disorders March 2018 33:403

A noble pathological role for alpha-synuclein in triggering neurodegeneration of Parkinson’s disease  
*Alireza Bahirae and Reyhane Ebrahimi*  
 Movement Disorders March 2018 33:404

**Research Articles**

★Performance of the Movement Disorders Society criteria for prodromal Parkinson’s disease: A population-based 10-year study  
*Philipp Mahlknecht, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33:405–413

Interaction between caffeine and polymorphisms of glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A (*GRIN2A*) and cytochrome P450 1A2 (*CYP1A2*) on Parkinson’s disease risk  
*Iris Y. Kim, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33:414–420

★Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson’s disease

- Haidar S. Dafsari, et al.*  
Movement Disorders March 2018 33:421–430
- ★Relationship between cerebrospinal fluid biomarkers and structural brain network properties in Parkinson's disease  
*Nooshin Abbasi, et al.*  
Movement Disorders March 2018 33:431–439
- Motor cortex synchronization influences the rhythm of motor performance in premanifest huntington's disease  
*Elias P. Casula, et al.*  
Movement Disorders March 2018 33:440–448
- Quantitative, clinically relevant acoustic measurements of focal embouchure dystonia  
*Aimee E. Morris, et al.*  
Movement Disorders March 2018 33:449–458
- Proline-rich transmembrane protein 2-negative paroxysmal kinesigenic dyskinesia: Clinical and genetic analyses of 163 patients  
*Wo-Tu Tian, et al.*  
Movement Disorders March 2018 33:459–467

### Brief Reports

- Lifetime exposure to estrogen and progressive supranuclear palsy: Environmental and Genetic PSP study  
*Hee Kyung Park, et al.*  
Movement Disorders March 2018 33:468–472
- Selected health and lifestyle factors, cytosine-adenine-guanine status, and phenoconversion in Huntington's disease  
*Caroline Tanner, et al.*  
Movement Disorders March 2018 33: 472–478
- ★Dopamine reuptake transporter–single-photon emission computed tomography and transcranial sonography as imaging markers of prediagnostic Parkinson's disease  
*Alastair J. Noyce, et al.*  
Movement Disorders March 2018 33:478–482
- A homozygous *loss-of-function* mutation in *PDE2A* associated to early-onset hereditary chorea  
*Vincenzo Salpietro, et al.*  
Movement Disorders March 2018 33:482–488

## Movement Disorders 日本語版 Vol. 6 No. 3

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、その情報の完全な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。