



# Movement Disorders

日本語版 Vol.6 No.4 November 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

## 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.6 No.4 November 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

## Contents

■ 認知症を伴うパーキンソン病と伴わないパーキンソン病：有病率研究と将来予測	2
■ パーキンソン病における認知機能障害の評価：視覚機能障害の検出のためのオンラインツール	4
■ 早期パーキンソン病の潜在的バイオマーカーとしての唾液中ヘムオキシゲナーゼ1の評価	6
■ 早期パーキンソン病における黒質線条体ドパミントランスポーターのアベイラビリティ	8
■ ビタミン B12 濃度とホモシステイン濃度が早期パーキンソン病の異なる転帰を予測	10
■ 早期パーキンソン病における臨床的および生物学的評価項目の経時的変化： パーキンソン病の進行のマーカー，手始めの群	12
■ 進行期パーキンソン病患者の歩行障害に対する脊髄刺激術	14
■ 頸部ジストニアにおける大脳脚橋核のコリン作動性神経の減少	16
■ LRRK2 G2019S パーキンソン病患者の非パーキンソン病近親者における運動・非運動特性の群化： 多施設共同の家系研究	18
■ 「Movement Disorder Society の前駆期パーキンソン病に関する診断基準」の G2019S-LRRK2 変異保有健常者への適用	20
■ 英国のパーキンソン病患者における短期・長期費用と医療資源の利用	22
■ パーキンソン病患者の運動野におけるノルアドレナリントランスポーター密度の低下	24
■ Movement Disorders Table of Contents	26

### Movement Disorders 日本語版について

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

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

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

# 認知症を伴うパーキンソン病と伴わないパーキンソン病： 有病率研究と将来予測

## Parkinson Disease With and Without Dementia: A Prevalence Study and Future Projections

\*\*\*Rodolfo Savica, MD, PhD, Brandon R. Grossardt, MS, Walter A. Rocca, MD, MPH, and James H. Bower, MD, MSc

\*Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

\*\*Division of Epidemiology, Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 4, 2018, pp. 537–543*

### 背景

認知症とパーキンソン病 (Parkinson disease; PD) の併発に関する地域住民を対象とした知見は限られている。しかし、認知症を伴う PD と伴わない PD の今後 50 年間の有病率を推定することは、公衆衛生および患者ケア構想の立案にきわめて重要である。

### 目的

本研究の目的は、認知症を伴う PD と伴わない PD の有病率を米国において 2060 年まで推定することである。

### 方法

Rochester Epidemiology Project 診療録リンケージシステムを用い、2006 年 1 月 1 日時点のミネソタ州オルムステッド郡における認知症を伴う PD と伴わない PD の全住民を特定した。運動障害専門医 1 名が各住民の全診療録を検討し、PD の有無を確認した。認知症を伴う PD と伴わない PD の年齢別および男女別有病率を算出し、2060 年までの米国での有病率を推定した。

### 結果

有病率の評価基準日である 2006 年 1 月 1 日時点において、認知症を伴う PD および伴わない PD は 296 例に認め

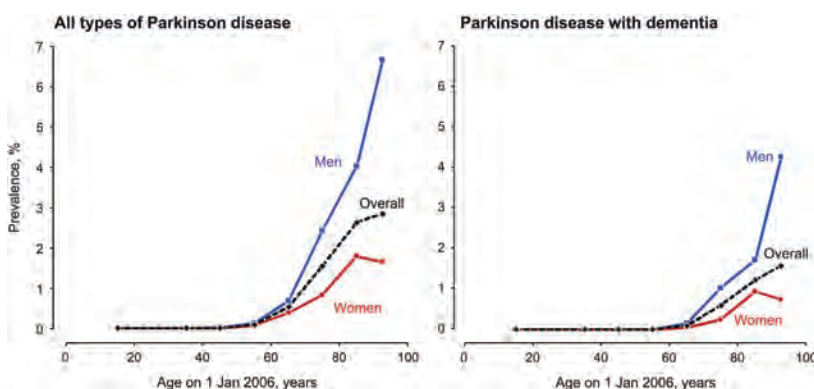
られた (男性 187 例, 女性 109 例)。全有病率は、30～39 歳において 0.01%, 90 歳以上において 2.83% であり、年齢とともに上昇した。認知症を伴わない PD の有病率は、30～39 歳において 0.01%, 90 歳以上において 1.25%, また、認知症を伴う PD の有病率は、60～69 歳において 0.10%, 90 歳以上において 1.59% であり、いずれも年齢とともに上昇がみられた。有病率は、全サブタイプおよび全年齢群において、女性に比較して男性で高かった。米国では 2060 年までに、認知症を伴わない PD の罹病者数は約 2 倍、認知症を伴う PD の罹病者数は 3 倍に増加すると推定される。

### 結論

認知症を伴う PD と伴わない PD の有病率は年齢とともに上昇し、女性に比較して男性で高い。米国における PD 罹病者数は 2060 年までに大幅に増加すると推定される。

(監訳：山本 光利)

● **KEY WORD** ● パーキンソン病, 認知症, 有病率, Rochester Epidemiology Project (REP), オルムステッド郡, 推定



**Figure 1** ミネソタ州オルムステッド郡の 2006 年 1 月 1 日時点における PD 全体および認知症を伴う PD の年齢別および男女別有病率。

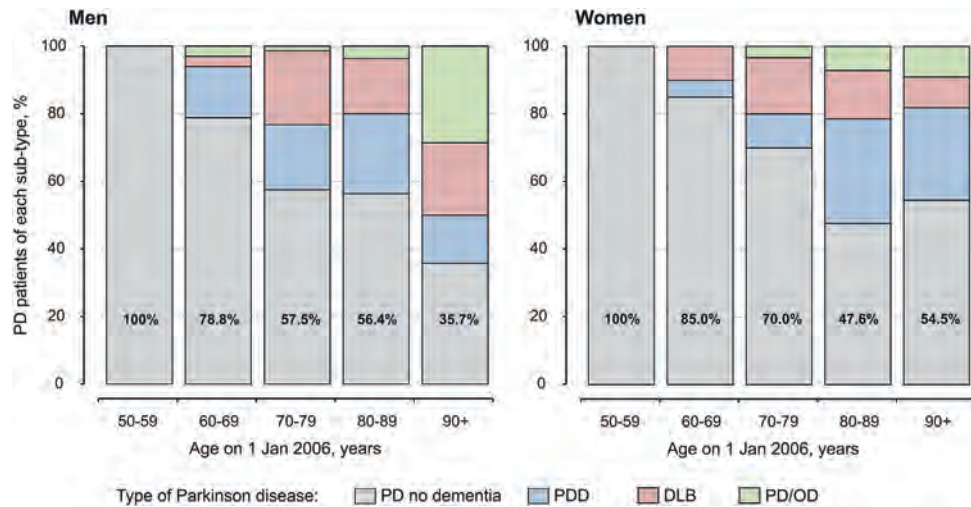


Figure 2 各PDサブタイプの年齢別および男女別の割合。灰色バー内の数字は、認知症を伴わないPD患者全体の割合である。

Table 3 ミネソタ州オルムステッド郡の2006年1月1日時点における特定年齢範囲別のPD有病率

Type of PD	Prevalence rate, % (no. cases) <sup>a</sup>						
	All ages	Age group, moving age cut-off					
		≥ 40 y	≥ 50 y	≥ 60 y	≥ 70 y	≥ 80 y	≥ 90 y
All types of PD (PD without dementia, PDD, DLB, and PD/OD)							
Men	0.27 (187)	0.66 (186)	1.05 (184)	1.85 (175)	3.09 (142)	4.36 (70)	6.64 (14)
Women	0.15 (109)	0.34 (109)	0.53 (109)	0.86 (103)	1.24 (83)	1.76 (53)	1.64 (11)
Both sexes	0.21 (296)	0.49 (295)	0.77 (293)	1.30 (278)	2.00 (225)	2.66 (123)	2.83 (25)
PD without dementia							
Men	0.17 (116)	0.41 (115)	0.65 (113)	1.10 (104)	1.70 (78)	2.31 (37)	2.37 (5)
Women	0.10 (70)	0.22 (70)	0.34 (70)	0.53 (64)	0.70 (47)	0.86 (26)	0.89 (6)
Both sexes	0.13 (186)	0.31 (185)	0.48 (183)	0.78 (168)	1.11 (125)	1.36 (63)	1.25 (11)
Parkinson disease with dementia (PDD, DLB, and PD/OD)							
Men	0.10 (71)	0.25 (71)	0.41 (71)	0.75 (71)	1.39 (64)	2.06 (33)	4.27 (9)
Women	0.05 (39)	0.12 (39)	0.19 (39)	0.33 (39)	0.54 (36)	0.90 (27)	0.74 (5)
Both sexes	0.08 (110)	0.18 (110)	0.29 (110)	0.51 (110)	0.89 (100)	1.30 (60)	1.59 (14)
PDD							
Men	0.05 (34)	0.12 (34)	0.19 (34)	0.36 (34)	0.63 (29)	0.93 (15)	0.95 (2)
Women	0.03 (20)	0.06 (20)	0.10 (20)	0.17 (20)	0.28 (19)	0.53 (16)	0.45 (3)
Both sexes	0.04 (54)	0.09 (54)	0.14 (54)	0.25 (54)	0.43 (48)	0.67 (31)	0.57 (5)
DLB							
Men	0.04 (29)	0.10 (29)	0.17 (29)	0.31 (29)	0.61 (28)	0.75 (12)	1.42 (3)
Women	0.02 (14)	0.04 (14)	0.07 (14)	0.12 (14)	0.18 (12)	0.23 (7)	0.15 (1)
Both sexes	0.03 (43)	0.07 (43)	0.11 (43)	0.20 (43)	0.35 (40)	0.41 (19)	0.45 (4)
PD/OD							
Men	0.01 (8)	0.03 (8)	0.05 (8)	0.08 (8)	0.15 (7)	0.37 (6)	1.90 (4)
Women	0.01 (5)	0.02 (5)	0.02 (5)	0.04 (5)	0.07 (5)	0.13 (4)	0.15 (1)
Both sexes	0.01 (13)	0.02 (13)	0.03 (13)	0.06 (13)	0.11 (12)	0.22 (10)	0.57 (5)

PDD = パーキンソン病における認知症 (Parkinson disease dementia), DLB = レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies), PD/OD = PD/他の認知症 (other dementia)

<sup>a</sup> 有病率 (%) は、括弧内の数字を対応する分母で除し、100 を掛けることで算出できる。分母は以下に示す。男性：全年齢：68,180, 40歳以上：27,971, 50歳以上：17,463, 60歳以上：9,452, 70歳以上：4,601, 80歳以上：1,605, 90歳以上：211。女性：全年齢：73,527, 40歳以上：31,731, 50歳以上：20,591, 60歳以上：12,000, 70歳以上：6,667, 80歳以上：3,014, 90歳以上：672。男女：全年齢：141,707, 40歳以上：59,702, 50歳以上：38,054, 60歳以上：21,452, 70歳以上：11,268, 80歳以上：4,619, 90歳以上：883。

# パーキンソン病における認知機能障害の評価： 視知覚機能障害の検出のためのオンラインツール

## Assessing Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease: An Online Tool to Detect Visuo-Perceptual Deficits

\*,\*\*Rimona S. Weil, MBBS, PhD, Dietrich S. Schwarzkopf, PhD, Bahador Bahrami, PhD, Stephen M. Fleming, PhD, Ben M. Jackson, BSc, Tristram J. C. Goch, BA, Ayse P. Saygin, PhD, Luke E. Miller, PhD, Katerina Pappa, MSc, Ivanna Pavisic, MSc, Rachel N. Schade, MSc, Alastair J. Noyce, PhD, Sebastian J. Crutch, PhD, Aidan G. O'Keefe, PhD, Anette E. Schrag, PhD, and Huw R. Morris, PhD

\*Dementia Research Centre, Institute of Neurology, University College London, London, UK

\*\*Department of Molecular Neuroscience, Institute of Neurology, University College London, London

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 4, 2018, pp. 544–553*

### 背景

視知覚機能障害を有するパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者は、認知症のリスクが高い。しかし、軽微な視知覚機能障害を検出でき、未訓練の検査者でも実施可能な検査法はない。幻覚は認知機能障害を伴い、典型的には複雑な対象の知覚に異常もみられる。したがって、対象の知覚 (object perception) の異常は、PD 患者の視知覚機能障害の高感度マーカーである可能性がある。

### 目的

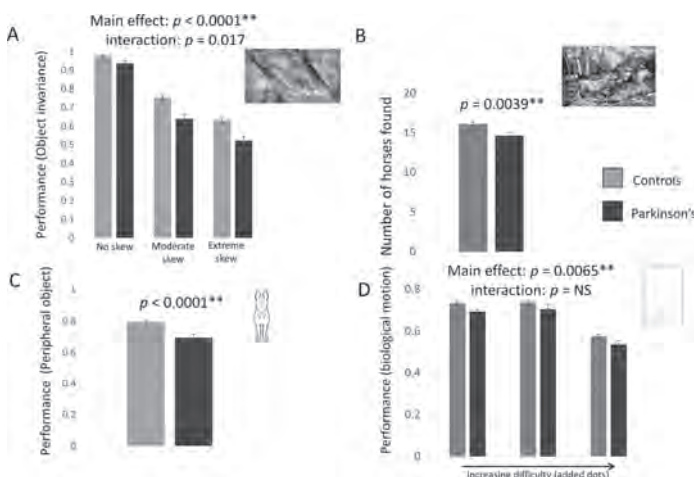
我々は、視知覚機能を検査するためのオンラインプラットフォームを開発した。本研究では、以下の仮説を立てた。すなわち、(1) PD における視知覚機能障害はオンライン検査で検出できる、(2) PD 患者では、対象の知覚が選択的に障害される、(3) これらの障害は反応バイアス (response bias) ではなく知覚の変化に起因する、と仮定した。

### 方法

PD 患者 91 例と対照被験者 275 例を評価した。検査成績は、古典的な頻度論的統計解析で比較した。その後、課題のサブセットに対し、階層ベイズ信号検出理論モデルを適用した。

### 結果

PD 患者は対照被験者と比較して、対象認知の成績が不良であり、一方、他の視知覚機能検査で障害は認められなかった。具体的には、歪んだ画像の識別 ( $p < 0.0001$ )、隠された対象の検出 ( $p = 0.0039$ )、周辺視野における対象の識別 ( $p < 0.0001$ )、人間の動作の検出 ( $p = 0.0065$ ) に関し、PD 患者の成績は不良であった (Welch の  $t$  検定、Mann-Whitney 検定または反復測定のための分散分析)。一方、心的回転と主観的サイズ知覚について PD 患者の成績不良は認められなかった。信号検出モデルを使用したところ、この効果が反応バイアス (response bias) ではなく、知覚感度の変化によることが明らかになった。



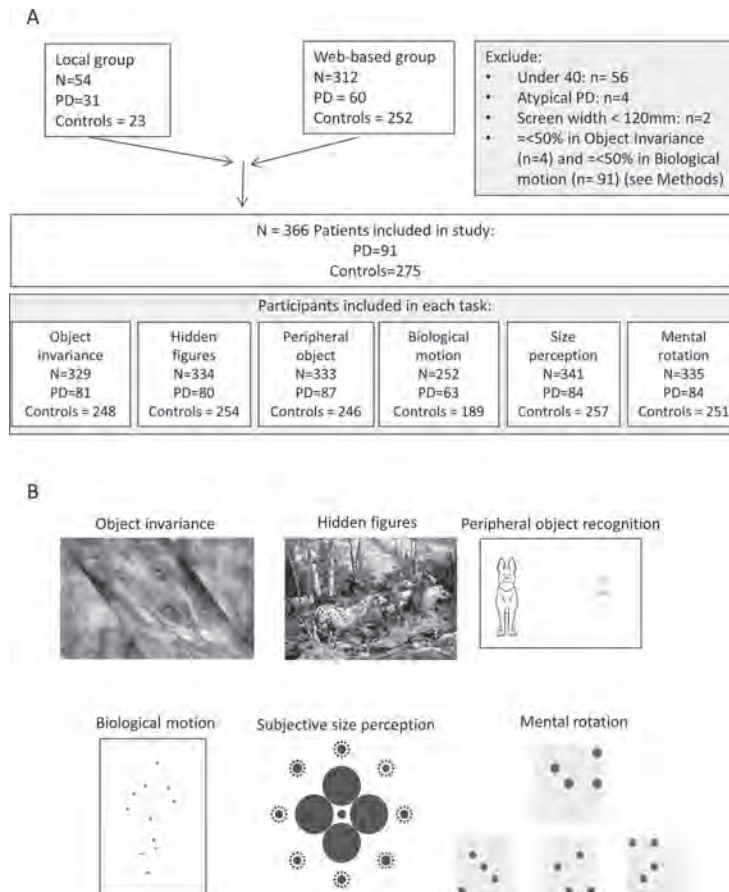
**Figure 2** 結果 (Welch の  $t$  検定, Mann-Whitney 検定または反復測定のための分散分析)。(A) 対象不変性 (object invariance)。3 段階の画像歪みレベルにおける対象不変性検査 (歪んだ動物の特定) の対照被験者 (薄灰色) および PD 患者 (濃灰色) の成績。主効果の PD 群および難易度について、両者とも  $p < 0.0001$ 。エラーバーはすべての図で平均値の標準誤差を示す。\*\* すべての図で Bonferroni の修正後に有意。(B) 隠された対象 (hidden figures)。対照被験者 (薄灰色) および PD 患者 (濃灰色) が見つけたウマの数。(C) 周辺対象検出 (peripheral object detection)。中心視野および周辺視野に提示された動物の一致 / 不一致に関する対照被験者 (薄灰色) および PD 患者 (濃灰色) の成績。(D) 人間の動作 (biological motion)。3 段階の難易度レベル (動く点の数が増加) における人間の動作の検出に関する対照被験者 (薄灰色) および PD 患者 (濃灰色) の成績。主効果の PD 群および難易度について、両者とも  $p < 0.0001$ 。

**結論** ----- PD 患者の視知覚機能障害はオンライン検査で検出可能であり、特に対象認知に障害がみられる。今後、PD における認知症の進行抑制に関する臨床試験で高リスク患

者を特定するために、視知覚検査が開発、活用される可能性がある。

(監訳：宇川 義一)

● **KEY WORD** ● パーキンソン病, 視覚, 知覚, 幻覚, 信号検出理論



**Figure 1** (A) 本研究における患者の募集と組み入れ。各オンライン課題の患者および対照被験者数を示す。(B) オンライン視知覚機能課題：**対象不変性 (object invariance)**。歪みのある画像の例。ここではイヌが示されている。各試行でネコまたはイヌ1匹の画像を280ミリ秒間、提示した。続いて選択画面が表示され、被験者は、自分が見たのがネコまたはイヌであったかをコンピュータマウスで回答した(反応時間:3,000ミリ秒, 試行回数:24回)。**隠された対象 (hidden figures)**。この画像には22頭のウマが含まれるが、うち7頭は隠されておらず、残りは背景に紛れている。被験者は、発見できたすべてのウマをコンピュータマウスでクリックした。被験者のやみくもなクリックを抑制するため、画像全体でクリックは最長6分間、75回までとした。画像はSteven M. Gardnerが作製したもので、許諾を得て使用した。**周辺対象検出 (peripheral object detection)**。動物の2つの画像を示した。1つは中心視野、もう1つは周辺視野に位置した。提示時間は280ミリ秒間であった。続いて選択画面が表示され、被験者は、提示された2つの動物が同じか異なるかを回答した。中心固視を強めるため、中心視野の画像は相対的に小さくした(試行回数:24回)。**人間の動作 (biological motion)**。歩行者が点光源を付けて動いている状態を示した。点光源は、動いている人間の大関節部に位置するか、または無秩序に位置し、人間の姿が知覚できないような状態とした。被験者は、自分が見たのが人間であったか、または無秩序の点の動きであったかを回答した(反応時間:3,000ミリ秒, 試行回数:24回)。**主観的サイズ知覚 (subjective size perception)**。古典的なタイプのEbbinghaus錯視では、2つの同じ大きさの円が、それぞれ複数の小さい円または大きい円(inducer)に囲まれており、これにより、中央にある円のサイズが異なって知覚される。ここではこの錯視の図に修正を加えた。中央の円が大きい円(inducer)に囲まれ、さらにその外側には8つの円(サイズが比較される円(test circle))がある。これらの8つの円は、それぞれ12の円(inducer)に囲まれている。8つの円(test circle)のうち1つは、中央の円(比較ターゲットの円(target circle))と直径が同じであった。8つの円のうち、この1つ以外の円は、擬似ランダム量だけ異なり、これらの円の直径は、基準円の直径の前後で正規分布させた。中央の円と同じサイズの円(test circle)の位置は、試行ごとに変更した。被験者は、中央の円とサイズが一致する円(test circle)をコンピュータマウスで選択した(試行回数:15回)。**心的回転 (mental rotation)**。被験者は、下段の格子状の図の中から、上段の図を回転させた同一の図を選択した(試行回数:24回)。

# 早期パーキンソン病の潜在的バイオマーカーとしての唾液中ヘムオキシゲナーゼ1の評価

## Evaluation of Salivary Heme Oxygenase-1 as a Potential Biomarker of Early Parkinson's Disease

\*Wei Song, MD, PhD, Vimal Kothari, BSc, Ana M. Velly, DDS, MSc, PhD, Marisa Cressatti, MSc, Adrienne Liberman, BSc, Mervyn Gornitsky, DDS, FRCDC, and Hyman M. Schipper, MD, PhD, FRCPC

\*Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, Montreal, QC, Canada

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 4, 2018, pp. 583-591*

### 背景および仮説

現在のところ、孤発性パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の診断的バイオマーカーとしてクリニックで使用できる化学分析対象 (酸化ストレスの生化学的指標、 $\alpha$ -シヌクレイン蛋白質の代謝産物、プロテオームプロファイリングの特異的蛋白質発現パターンなど) はない。

### 目的

ヘムオキシゲナーゼ1 (heme oxygenase-1; HO-1) については、PDの発症機序との関連性が示唆されている。本研究の目的は、唾液中HO-1が早期孤発性PDのバイオマーカーとして有用であるか否かを明らかにすることである。

### 方法

PD患者58例と非神経疾患の対照被験者59例を登録した。HO-1発現レベルは、刺激分泌によらない唾液全体を用い、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法およびウェスタンブロット解析で測定した。性別、L-ドパ曝露および関連する併存疾患で補正して解析を実施した。

### 結果

本研究では以下が実証された。(1) ヒトの唾液には32 kDaのHO-1蛋白質が存在する。(2) 唾液中のHO-1蛋白質の平均濃度は、対照群との比較において、PD患者で有意に高い (Studentの $t$ 検定およびANCOVA)。(3) 唾液中HO-1発現レベルには、性別、年齢、L-ドパ換算用量、併存疾患による変動がない。(4) 唾液中HO-1の平均濃度は、対照被験者およびHoehn and Yahr (HY) 分類の病期IIおよび病期IIIのPD患者との比較において、HY病期Iの(早期)PD患者で有意に高い(ANCOVA)。対照被験者をHY病期IのPD患者から区別する受信者動作特性 (ROC) 曲線下面積は76% (95%信頼区間: 63~90) であった。

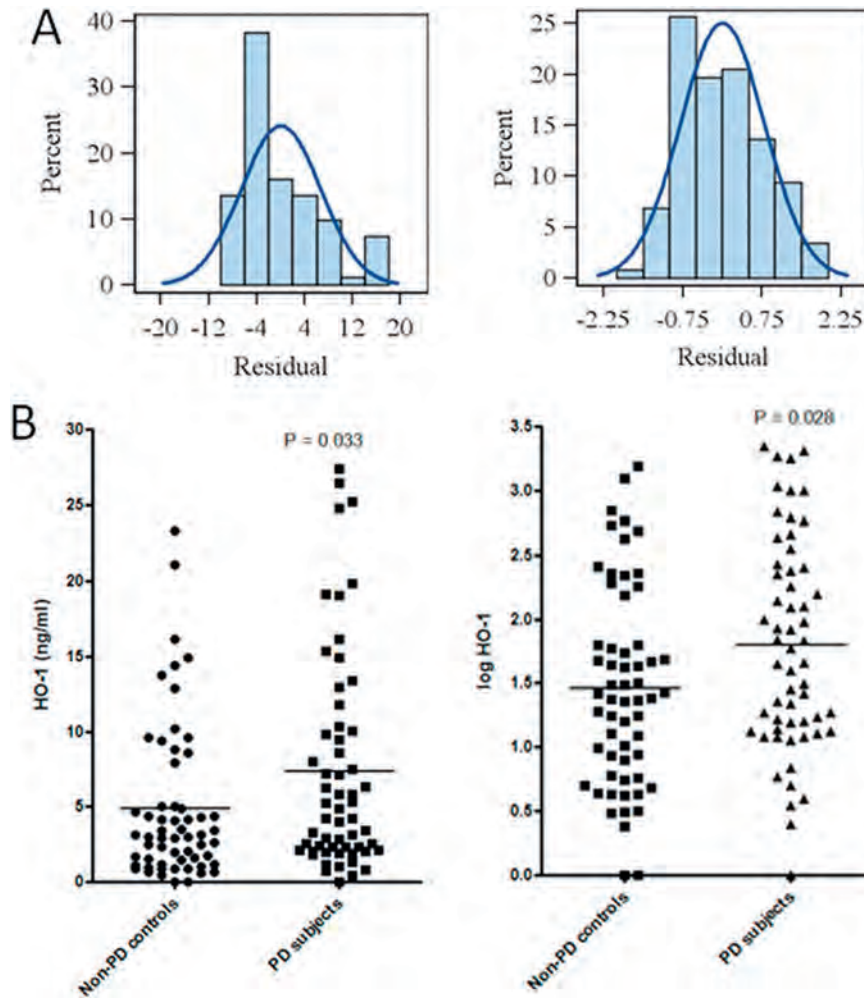
### 結論

唾液中HO-1濃度は、早期の孤発性PDに関する有用で非侵襲的かつ比較的安価なバイオマーカーとなる可能性がある。

(監訳: 高橋 良輔)

● KEY WORD ● 加齢, バイオマーカー, ヘムオキシゲナーゼ1, パーキンソン病, 唾液





**Figure 2** PD患者および非PD対照被験者のELISA法による平均HO-1蛋白質濃度。(A) データの分布。左図：HO-1の実濃度，右図：対数変換値。(B) 左図：測定されたHO-1の実濃度(平均値±SE)。右図：対数変換値(平均値±SE)。孤発性PD患者=58例(95%CI:1.59~2.02)，非PD対照被験者=59例(95%CI:1.25~1.67)。p値はいずれも非PD対照被験者との比較による(Studentのt検定)。

**Table 2** 唾液中HO-1発現レベルの対数変換値(年齢，性別および併存疾患で補正)とPDの重症度

Group	n	Crude analysis <sup>Δ</sup>		Adjusted by age and sex <sup>ΔΔ</sup>		Adjusted by age, sex, and comorbidities <sup>ΔΔΔ</sup>	
		Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI
Controls	59	1.46*	1.25 to 1.66	1.46**	1.25 to 1.67	1.58**	1.21 to 1.95
PD subjects	58	1.79*	1.59 to 2.00	1.80**	1.59 to 2.02	1.94**	1.59 to 2.29
H & Y stage							
0	59	1.46	1.26 to 1.66	1.46	1.26 to 1.66	1.60	1.23 to 1.96
1	16	2.25	1.87 to 2.63	2.24	1.85 to 2.63	2.43	1.95 to 2.90
2	19	1.59	1.25 to 1.94	1.60	1.24 to 1.96	1.73	1.28 to 2.18
3	17	1.41	1.04 to 1.78	1.41	1.02 to 1.80	1.58	1.11 to 2.06

併存疾患：心血管疾患 (cardiovascular disease; CVD)，癌，糖尿病，甲状腺疾患，関節炎。H & Y stage 0 = 対照被験者。病期 (上付き文字で表示) 間の比較に関するp値 (ANCOVA)：<sup>Δ</sup>p<sup>0.1</sup> = 0.0004, p<sup>1.2</sup> = 0.01, p<sup>1.3</sup> = 0.002, <sup>ΔΔ</sup>p<sup>0.1</sup> = 0.0006, p<sup>1.2</sup> = 0.01, p<sup>1.3</sup> = 0.004, <sup>ΔΔΔ</sup>p<sup>0.1</sup> = 0.0005, p<sup>1.2</sup> = 0.01, p<sup>1.3</sup> = 0.004。\*p = 0.03 (未補正の解析)，\*\*p = 0.02 (補正した解析) (Studentのt検定およびANCOVA)。

# 早期パーキンソン病における黒質線条体ドパミントランスポーターのアベイラビリティ

## Nigrostriatal Dopamine Transporter Availability in Early Parkinson's Disease

\*Patrik Fazio, MD, PhD, Per Svenningsson, MD, PhD, Zsolt Cselenyi, MD, PhD, Christer Halldin, PhD, Lars Farde, MD, PhD, and Andrea Varrone, MD, PhD

\*Department of Clinical Neuroscience, Centre for Psychiatry Research, Karolinska Institutet and Stockholm County Council, Stockholm, Sweden

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 4, 2018, pp. 592–599*

### 背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者のドパミン神経機能異常の特徴を解析するためのバイオマーカーイメージングは、診断、患者の層別化および治療転帰の評価に有用である。<sup>18</sup>F-FE-PE2I は改良型のイメージングツールであり、神経の細胞体 (黒質)、軸索およびシナプス前終末 (線条体) レベルで黒質線条体系のドパミントランスポーター蛋白質を詳細にマッピングすることが可能である。

### 目的

本研究の目的は、<sup>18</sup>F-(E)-N-(3-iodoprop-2-enyl)-2b-carboxyfluoroethoxy-3b-(4'-methyl-phenyl) nortropine (<sup>18</sup>F-FE-PE2I) と高解像度 PET を用い、早期 PD 患者のドパミントランスポーター蛋白質の減少をシナプス前終末と細胞体および軸索との間で比較することである。

### 方法

早期 PD 患者計 20 例 (男性 15 例 / 女性 5 例, 62 ± 8 歳) と対照被験者 20 例 (男性 15 例 / 女性 5 例, 62 ± 7 歳) を対象に、高解像度 <sup>18</sup>F-FE-PE2I PET を実施した。ドパミントランスポーター蛋白質のアベイラビリティを様々

な黒質線条体領域で推定し、結合能 (nondisplaceable binding potential) の値で示した。

### 結果

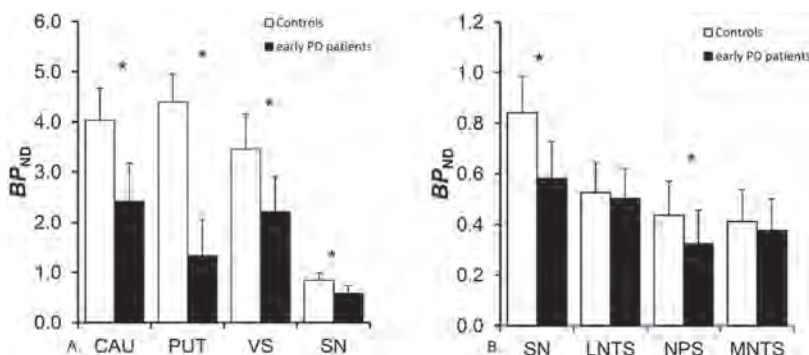
PD 患者の <sup>18</sup>F-FE-PE2I 結合能の値は、対照被験者との比較において、シナプス前終末では 36 ~ 70% 低下し、細胞体では 30% 低下していた。神経路に沿ったドパミントランスポーターのアベイラビリティに 2 群間で差は認められなかった (対照群 0.5 ± 0.1 対 PD 群 0.4 ± 0.1)。

### 結論

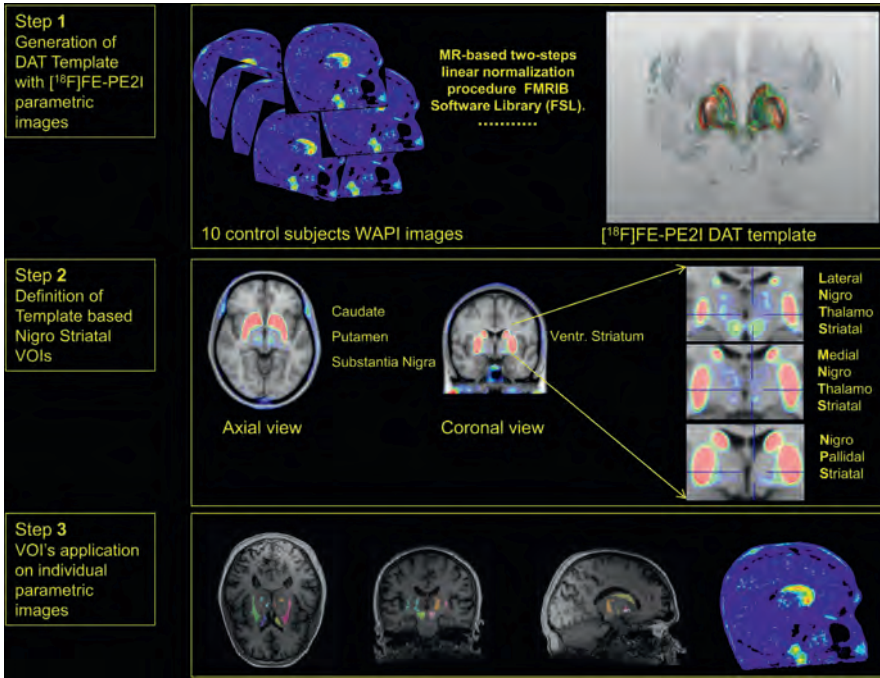
本研究は、黒質線条体路全体において in vivo でドパミントランスポーター蛋白質のアベイラビリティを検討した初めてのものである。今回の結果から、早期の症候性 PD では、ドパミントランスポーターの減少が、ドパミン作動性ニューロンの細胞体および軸索との比較において軸索終末レベルで顕著であることが示唆された。この知見は、早期 PD では細胞体が比較的保存されていることを示唆しており、新規の疾患修飾戦略にとって有意義である可能性がある。

(監訳: 近藤 智善)

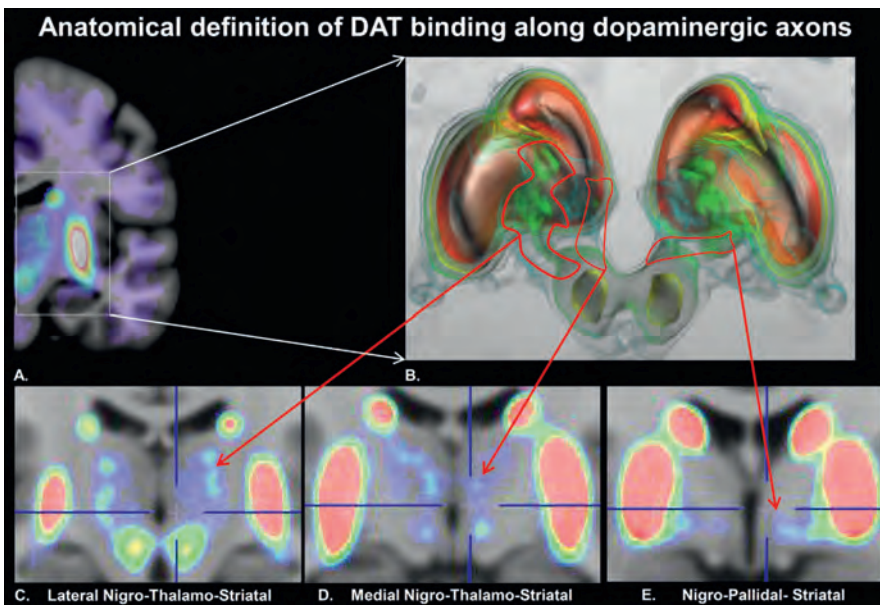
● KEY WORD ● パーキンソン病, PET イメージング, 黒質線条体変性, ドパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) 蛋白質, 黒質



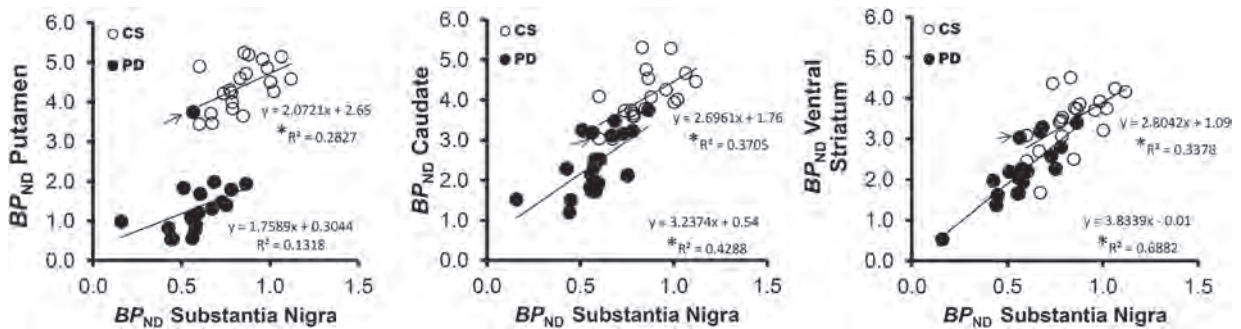
**Figure 3** (A) 4つの関心領域 (CAU = 尾状核 (caudate), PUT = 被殻 (putamen), VS = 腹側線条体 (ventral striatum), SN = 黒質 (substantia nigra)) における PD 患者と健常対照被験者との差を示す棒グラフ。\* $p < 0.0125$  ( $t$  検定および Bonferroni の修正)。(B) 3つの神経路 (LNTS = 外側黒質-視床-線条体, MNTS = 内側黒質-視床-線条体, NPS = 黒質-淡蒼球-線条体) と黒質における PD 患者と健常対照被験者との差を示す棒グラフ。(B) では、比較のため、黒質についても結果を示している。\* $p < 0.05$  ( $t$  検定)。



**Figure 1**  $^{18}\text{F}$ -(E)-N-(3-iodoprop-2-enyl)-2b-carbofluoroethoxy-3b-(4'-methyl-phenyl) nortropane ( $^{18}\text{F}$ -FE-PE2I) ドパミントランスポーター蛋白質結合テンプレートの作製 (ステップ 1), テンプレートに基づく関心体積の定義 (ステップ 2), 標準化 (inverse normalization) パラメータを使用した, 個々のパラメトリック画像に対する関心体積の適用 (ステップ 3) について, 手順を示す図。冠状断像では, 高解像度画像上に, 黒質からの様々な投射 (外側黒質-視床-線条体, 内側黒質-視床-線条体, 黒質-淡蒼球-線条体) の局在性も示している。



**Figure 2** ドパミン作動性神経軸索の投射におけるドパミントランスポーター (dopamine transporter: DAT) 結合の解剖学的検討。A: 線条体レベルの冠状断面。テンプレート上に DAT テンプレートを重ねている。B:  $^{18}\text{F}$ -FE-PE2I の DAT テンプレートから得られた線条体の 3次元で表現した画像。C, D, E: 中脳および間脳レベルの冠状断面。様々なドパミン作動性投射における DAT 結合を示している。



**Figure 4** 黒質 (x 軸) と様々な投射領域 (尾状核, 被殻, 腹側線条体) (y 軸) における  $^{18}\text{F}$ -FE-PE2I 結合能 (nondisplaceable binding potential) ( $BP_{ND}$ ) の関連性を示す相関分析。PD 患者 (黒丸) および健常対照被験者 (白丸)。傾き,  $R^2$  値および切片値を各線条体下部領域について 2 群で示している。\* $p < 0.05$  (線形回帰分析)。矢印は, 画像検査でドパミン神経機能の異常を示すエビデンスがみられない被験者 (subject without evidence of dopamine deficit; SWEDD) を示している。

# ビタミン B12 濃度とホモシステイン濃度が 早期パーキンソン病の異なる転帰を予測

## Vitamin B12 and Homocysteine Levels Predict Different Outcomes in Early Parkinson's Disease

\*Chadwick W. Christine, MD, Peggy Auinger, MS, Amelia Joslin, BS, Yuora Yelapaala, MS, Ralph Green, MD, PhD, and on behalf of the Parkinson Study Group—DATATOP Investigators

\*Department of Neurology, UCSF, San Francisco, California, USA

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 5, 2018, pp. 762–770*

### 背景

中等度進行期のパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) では、血清中ビタミン B12 濃度の低値がよくみられ、ニューロパチーおよび認知機能障害と関連する。しかし、早期 PD 患者のビタミン B12 濃度については、ほとんど検討されていない。

### 目的

早期 PD 患者におけるビタミン B12 低値の頻度と、これが臨床的進行と関連するか否かを検討する。

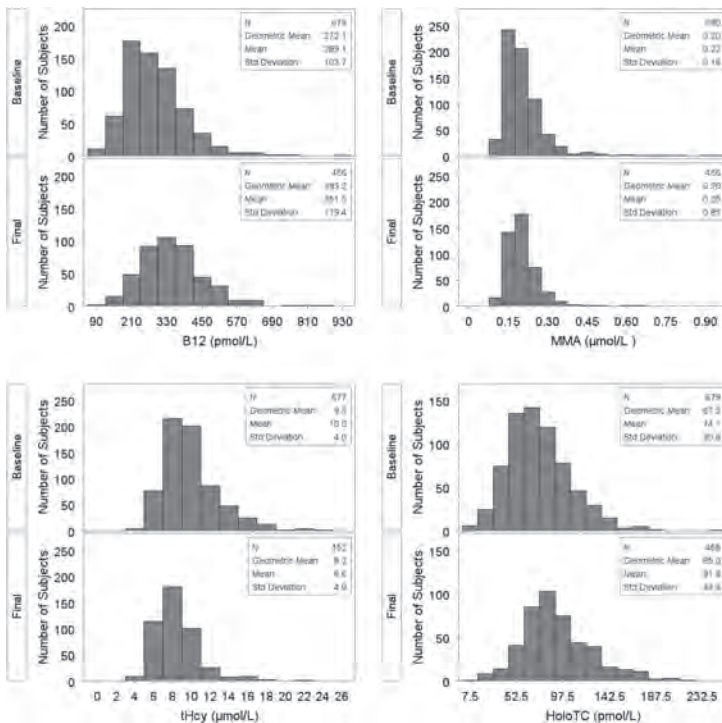
### 方法

ビタミン B12 およびビタミン B12 の関連代謝因子〔メチルマロン酸 (methylmalonic acid; MMA), ホモシステイン (homocysteine; tHcy), ホロトランスコバラミン (holotranscobalamin; HoloTC)] を、DATATOP 試験の早期未治療 PD 患者から採取した血清検体で測定した (試験開始時 680 検体, 追跡調査時 456 検体)。ビ

タミン B12 低値の境界を 184 pmol/L (250 pg/mL) 未満, ホモシステイン高値の境界を 15 μmol/L 超と定義した。転帰の評価項目は Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の歩行能力スコア (UPDRS 項目 13 ~ 15, 29 および 30 の合計) および Mini-Mental State Examination (MMSE) であり, 年間変化率を算出した。

### 結果

試験開始時, 患者の 13% にビタミン B12 低値, 7% に tHcy 高値がみられ, 2% に両者の合併が認められた。試験開始時の tHcy 高値は, 試験開始時の MMSE スコア不良と関連した。転帰の評価項目を解析したところ, ビタミン B12 が最低三分位 [234 pmol/L (317 pg/mL) 未満] であった被験者は, 他の三分位の患者と比較して, 歩行能力スコアの 1 年後の悪化が大きかった。tHcy 高値は, MMSE スコアの 1 年後の悪化と関連した (-1.96 対 0.06,



**Figure 1** ビタミン B12, MMA, tHcy および HoloTC の試験開始時 (上段) および最終調査時 (下段) の分布。

$p = 0.001$ , 線形モデル)。血球数の指標はビタミン B12 または tHcy の状態と関連しなかった。

**結論** -----  
 本研究において、早期 PD におけるビタミン B12 低値は高い頻度で見られ、治療開始時のビタミン B12 低値により、運動症状の速い悪化が予測され、tHcy 高値では認知機能の速い低下が予測された。ビタミン B12 低値

と tHcy 高値はビタミンの補充で改善可能であることを考慮すると、今後の研究では、栄養学的に補正可能なこれらの状態を予防または早期是正することで、身体機能障害の進行を遅くすることができるか否かを検討する必要がある。

(監訳：坪井 義夫)

● KEY WORD ● シアノコバラミン, 歩行不安定, 認知機能障害, 高ホモシステイン血症

**Table 1** 試験開始時のビタミン B12 濃度の三分位別に示した患者背景 (平均値)

	Baseline B12 Tertile			Overall
	First (<234 pmol/L)	Second (234-321 pmol/L)	Third (>321 pmol/L)	
No. of subjects	227	228	224	679
Study follow-up, months	13.9	14.9	14.9	14.6
Age, years	61.9	59.9	60.7	60.8
Time postdiagnosis, years	1.2	1.0	1.2	1.1
H & Y, median (range)	1.8 (1.0-2.5)	1.5 (1.0-2.5)	1.5 (1.0-4.0)	1.5 (1.0-4.0)
Schwab & England by rater	90.2	90.9	91.3	90.8
Female, %	32.6	30.3	38.8	33.9
Gastrointestinal comorbidity, %	22.0	21.9	27.2	23.7
Total UPDRS	24.7	25.2	25.5	25.1
UPDRS, Part 1 (Mental subscore)	1.0	1.1	1.1	1.1
UPDRS, Part 2 (ADL subscore)	7.0	7.8	7.4	7.4
UPDRS, Part 3 (Motor subscore)	16.8	16.3	17.1	16.7
Ambulatory capacity	1.4	1.6	1.5	1.5
MMSE	28.8	28.9	29.0	28.9
Symbol Digit Modalities Test	38.6	39.3	39.4	39.1
Selective Reminding Test total recall	43.5	45.2	44.5	44.4
New Dot Test	12.6	13.0	12.9	12.8
Hamilton Depression Rating Scale	2.6	2.8	2.4	2.6
MCV, fL	91.0	90.2	90.1	90.4
Hematocrit, %	0.43	0.43	0.43	0.43
Uric acid, mg/dL	302.4	317.4*	289.5*	303.0
BMI	26.2	26.3	25.9	26.1
Creatinine, μmol/L	95.1	96.2	97.7	96.3
tHcy, μmol/L	11.3 <sup>†</sup>	9.7 <sup>†</sup>	8.9 <sup>†</sup>	10.0
MMA, μmol/L	0.27 <sup>†</sup>	0.20*	0.18 <sup>†</sup>	0.22
HoloTC, pmol/L	55.9 <sup>†</sup>	72.4 <sup>†</sup>	93.3 <sup>†</sup>	73.8

結果は特に示さない限り平均値である。BMI は、キログラム単位の体重を、メートル単位の身長<sup>2</sup>で除して算出した。尿酸は、性別で補正後、有意差がみられなくなった。

\* † ‡ 対応する記号は、 $p < 0.004$  の一元配置分散分析に基づき、Tukey のスチューデント化された範囲の検定を用いた場合、統計学的有意差 ( $p < 0.05$ ) があることを示す。

**Table 2** 試験開始時のビタミン B12 濃度の三分位別に示した各転帰評価項目の補正後平均年間変化量

Least Squares Mean Annualized Change Outcome	Baseline B12 Tertile		
	First (<234 pmol/L)	Second (234.1-321 pmol/L)	Third (>321 pmol/L)
UPDRS, Total	14.03	11.50	11.03
UPDRS, Part 1 (Mental subscore)	0.75	0.43	0.43
UPDRS, Part 2 (ADL subscore)	4.37	3.48	3.48
UPDRS, Part 3 (Motor subscore)	8.64	7.58	7.04
Ambulatory capacity	1.53 <sup>a,b</sup>	0.83	0.77
Falling	0.14	0.07	-0.01
Freezing when walking	0.16	0.12	0.09
Walking	0.47 <sup>a,b</sup>	0.28	0.23
Gait	0.36	0.29	0.33
Postural stability	0.38	0.14	0.15
MMSE	-0.13	-0.22	0.14
Symbol Digit Modalities Test	-0.33	0.11	0.89
Selective Reminding Test total recall	0.65	1.56	2.38
New Dot Test	-0.12	-0.07	-0.08
Hamilton Depression Rating Scale	-0.18 <sup>b</sup>	1.74	1.33
Schwab & England rater	-7.07	-8.58	-7.53
BMI	-0.08	-0.19	1.11

本モデルは、転帰の評価項目における試験開始時の値、年齢、性別および投与群で補正している。BMI は、キログラム単位の体重を、メートル単位の身長<sup>2</sup>で除して算出した。

<sup>a</sup> $p < 0.004$ , 第3三分位との比較 (線形モデル)。

<sup>b</sup> $p < 0.004$ , 併合した第2および第3三分位との比較 (線形モデル)。

# 早期パーキンソン病における臨床的および生物学的評価項目の経時的変化：パーキンソン病の進行のマーカ―，手始めの群

## Longitudinal Change of Clinical and Biological Measures in Early Parkinson's Disease: Parkinson's Progression Markers Initiative Cohort

\*Tanya Simuni, MD, Andrew Siderowf, MD, MSCE, Shirley Lasch, BS, MBA, Chris S. Coffey, PhD, Chelsea Caspell-Garcia, MS, Danna Jennings, MD, Caroline M. Tanner, MD, PhD, John Q. Trojanowski, MD, PhD, Leslie M. Shaw, PhD, John Seibyl, MD, Norbert Schuff, PhD, Andrew Singleton, PhD, Karl Kieburtz, MD, MPH, Arthur W. Toga, PhD, Brit Mollenhauer, MD, Doug Galasko, MD, Lana M. Chahine, MD, Daniel Weintraub, MD, Tatiana Foroud, PhD, Duygu Tosun, PhD, Kathleen Poston, MD, MS, Vanessa Arnedo, Mark Frasier, PhD, Todd Sherer, PhD, Sohini Chowdhury, Kenneth Marek, MD, and the Parkinson's Progression Marker Initiative

\*Northwestern University, Chicago, Illinois, USA

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 5, 2018, pp. 771–782*

### 目的 -----

本研究の目的は、未治療の早期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) において、臨床評価項目およびドパミントランスポーターイメージング評価項目の経時的変化を検討することである。

### 方法 -----

未治療の早期 PD 被験者を対象とした長期コホート研究である Parkinson's Progression Markers Initiative の結果を用い、Movement Disorder Society (MDS) -Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) および他の臨床評価項目における5年間の経時的変化を提示し、また、ドパミントランスポーター<sup>123</sup>I-イオフルパン線条体結合の経時的変化、およびMDS-UPDRSスコアとドパミントランスポーターとの相関を検討した。

### 結果 -----

PDの被験者計423例が登録され、うち358例が5年目時点で研究に参加していた。試験開始時のMDS-UPDRS総スコアは32.4 (標準偏差13.1)であった。MDS-UPDRS総スコアの平均年間変化量 (治療中の被験者では薬剤オフ時に評価) は1, 2, 3, 4および5年目の時

点で、それぞれ7.45 (11.6), 3.11 (11.7), 4 (11.9), 4.7 (11.1) および1.74 (11.9)であり (経時的変化に関し、 $p < 0.0001$ , 反復測定線形混合モデル)、1年目は急激に変化していた。ドパミン補充療法は、MDS-UPDRSの変化に有意な影響を及ぼした ( $t$ 検定)。線条体の全領域におけるドパミントランスポーター結合について、有意な経時的変化が認められた ( $p < 0.001$ , 反復測定線形混合モデル)。MDS-UPDRSとドパミントランスポーター結合との間では、弱いものの、試験開始時と1, 2および4年目に有意な相関が認められた (Spearmanの相関係数)。しかし、MDS-UPDRSとドパミントランスポーター結合の変化率については、相関はみられなかった。

### 結論 -----

未治療早期PDにおけるMDS-UPDRS、他の臨床評価項目、ドパミントランスポーターイメージングの評価項目の変化について、5年間の経時的データを提示した。このデータは、新規発症PD患者集団を対象とした介入研究において、必要被験者数 (サンプルサイズ) の推定に有用である。

(監訳：野元 正弘)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 疾患サブタイプ, 振戦優位型, 姿勢反射障害, 歩行障害優位型

Table 2 治療中および未治療の PD 患者における MDS-UPDRS 総スコアの経時的推移

Variable	Baseline n expected/n seen at visit	Month 6 n expected/n seen at visit	Month 12 n expected/n seen at visit	Month 24 n expected/n seen at visit	Month 36 n expected/n seen at visit	Month 48 n expected/n seen at visit	Month 60 n expected/n seen at visit	P value, change over time
<b>Untreated + Treated OFF, n</b>	423/423	414/402	n = 409/394	399/376	388/365	377/335	240/218	
Total score								<.0001
n completed	422	400	334	282	255	249	163	
Mean (SD)	32.36 (13.1)	39.16 (16.0)	39.28 (16.4)	42.75 (17.0)	46.03 (18.6)	49.70 (20.1)	51.77 (20.3)	
(Min, max)	(7.0, 72.0)	(4.0, 94.0)	(5.0, 113.0)	(10.0, 99.0)	(9.0, 121.0)	(9.0, 128.0)	(16.0, 140.0)	
Part III score								<.0001
n completed	423	400	334	282	255	249	163	
Mean (SD)	20.89 (8.9)	24.87 (10.3)	25.10 (11.1)	27.13 (11.4)	29.22 (12.2)	31.53 (12.3)	32.15 (12.8)	
(Min, max)	(4.0, 51.0)	(3.0, 60.0)	(2.0, 67.0)	(3.0, 68.0)	(4.0, 80.0)	(6.0, 80.0)	(6.0, 90.0)	
<b>Untreated + Treated ON</b>								
Total score								<.0001
n completed	422	402	382	354	343	321	204	
Mean (SD)	32.36 (13.1)	39.04 (16.0)	37.74 (16.1)	38.55 (16.3)	41.25 (18.6)	43.10 (21.0)	47.03 (22.7)	
(Min, max)	(7.0, 72.0)	(4.0, 94.0)	(4.0, 113.0)	(5.0, 99.0)	(3.0, 118.0)	(6.0, 142.0)	(13.0, 156.0)	
Part III score								<.0001
n completed	423	402	382	354	343	321	204	
Mean (SD)	20.89 (8.9)	24.80 (10.4)	23.43 (10.9)	23.13 (11.4)	24.08 (12.2)	24.31 (13.1)	26.33 (13.3)	
(Min, max)	(4.0, 51.0)	(3.0, 60.0)	(1.0, 67.0)	(0.0, 68.0)	(0.0, 65.0)	(1.0, 70.0)	(3.0, 85.0)	
<b>Untreated, n</b>	423	373	162	58	27	16	9	
Total score								<.0001
n completed	422	373	162	58	27	16	9	
Mean (SD)	32.36 (13.1)	39.66 (15.9)	40.44 (16.3)	41.78 (18.1)	42.70 (20.6)	43.06 (27.3)	31.33 (9.5)	
(Min, max)	(7.0, 72.0)	(4.0, 94.0)	(13.0, 113.0)	(13.0, 99.0)	(11.0, 83.0)	(19.0, 128.0)	(19.0, 48.0)	
Part III score								<.0001
n completed	423	373	162	58	27	16	9	
Mean (SD)	20.89 (8.9)	25.31 (10.2)	26.52 (10.6)	28.09 (12.7)	28.81 (13.2)	28.06 (14.5)	22.67 (6.6)	
(Min, max)	(4.0, 51.0)	(3.0, 60.0)	(6.0, 67.0)	(4.0, 68.0)	(7.0, 52.0)	(10.0, 69.0)	(15.0, 33.0)	
<b>Levodopa/DA OFF</b>	0	20	166	257	296	296	201	
Total score								<.0001
n completed	N/A	18	106	163	186	210	146	
Mean (SD)	N/A	32.17 (17.4)	39.08 (17.5)	43.65 (17.5)	46.34 (19.1)	50.62 (19.9)	53.37 (20.2)	
(Min, max)	N/A	(11.0, 61.0)	(8.0, 89.0)	(10.0, 96.0)	(9.0, 121.0)	(11.0, 111.0)	(17.0, 140.0)	
Part III score								<.0001
n completed	N/A	18	106	163	186	210	146	
Mean (SD)	N/A	18.78 (11.7)	24.31 (11.9)	26.91 (11.5)	28.96 (12.6)	31.77 (12.3)	32.93 (13.0)	
(Min, max)	N/A	(5.0, 51.0)	(2.0, 60.0)	(3.0, 62.0)	(4.0, 80.0)	(6.0, 80.0)	(6.0, 90.0)	
<b>Levodopa/DA ON</b>								
Total score								<.0001
n completed	N/A	20	154	235	274	282	187	
Mean (SD)	N/A	30.40 (17.4)	35.32 (16.1)	37.05 (16.1)	40.26 (18.8)	42.88 (21.1)	47.84 (23.1)	
(Min, max)	N/A	(9.0, 61.0)	(4.0, 83.0)	(5.0, 81.0)	(3.0, 118.0)	(6.0, 142.0)	(13.0, 156.0)	
Part III score								<.0001
n completed	N/A	20	154	235	274	282	187	
Mean (SD)	N/A	17.90 (11.5)	20.40 (10.5)	20.94 (10.8)	22.61 (12.1)	23.49 (13.0)	26.42 (13.6)	
(Min, max)	N/A	(5.0, 51.0)	(1.0, 50.0)	(0.0, 56.0)	(0.0, 65.0)	(1.0, 70.0)	(3.0, 85.0)	
<b>Levodopa only OFF, n</b>	0	11	73	114	124	118	84	
Total score								<.0001
n completed	N/A	10	41	81	81	85	56	
Mean (SD)	N/A	33.00 (16.3)	43.41 (19.5)	45.37 (18.9)	49.26 (20.2)	55.02 (19.8)	58.27 (21.1)	
(Min, max)	N/A	(11.0, 61.0)	(12.0, 89.0)	(10.0, 96.0)	(9.0, 121.0)	(21.0, 111.0)	(17.0, 110.0)	
Part III score								<.0001
n completed	N/A	10	41	81	81	85	56	
Mean (SD)	N/A	18.80 (9.5)	27.37 (12.5)	27.83 (11.5)	31.38 (13.1)	35.55 (12.3)	36.41 (14.4)	
(Min, max)	N/A	(7.0, 38.0)	(9.0, 60.0)	(3.0, 59.0)	(4.0, 80.0)	(8.0, 80.0)	(7.0, 90.0)	
<b>Levodopa only ON</b>								
Total score								<.0001
n completed	N/A	11	73	105	117	116	79	
Mean (SD)	N/A	30.82 (17.1)	37.81 (17.9)	37.77 (17.4)	43.06 (20.4)	46.96 (22.9)	52.23 (26.7)	
(Min, max)	N/A	(9.0, 61.0)	(6.0, 83.0)	(5.0, 80.0)	(7.0, 118.0)	(7.0, 142.0)	(13.0, 156.0)	
Part III score								<.0001
n completed	N/A	11	73	105	117	116	79	
Mean (SD)	N/A	17.55 (9.9)	21.18 (10.7)	20.86 (11.4)	24.15 (12.6)	26.04 (13.9)	28.28 (14.9)	
(Min, max)	N/A	(5.0, 38.0)	(2.0, 50.0)	(0.0, 56.0)	(1.0, 65.0)	(1.0, 70.0)	(3.0, 85.0)	
<b>Other PD meds, n</b>	0	9	66	61	42	23	8	
Total score								<.0001
n completed	N/A	9	66	61	42	23	8	
Mean (SD)	N/A	32.33 (11.8)	36.76 (14.6)	41.26 (14.7)	46.81 (14.5)	45.91 (15.1)	45.63 (18.4)	
(Min, max)	N/A	(13.0, 45.0)	(5.0, 80.0)	(15.0, 74.0)	(13.0, 77.0)	(9.0, 66.0)	(16.0, 75.0)	
Part III score								<.0001
n completed	N/A	9	66	61	42	23	8	
Mean (SD)	N/A	19.00 (9.1)	22.91 (10.4)	26.84 (9.6)	30.67 (9.9)	31.78 (10.6)	28.50 (9.6)	
(Min, max)	N/A	(6.0, 31.0)	(4.0, 47.0)	(6.0, 46.0)	(11.0, 49.0)	(9.0, 48.0)	(9.0, 40.0)	

オフ時およびオン時のスコアにおける例数の違いは、オフ時スコアのデータ欠落を反映しているが、これは患者が服薬の一時中断を忘れたか、一時中断できなかったためであった。患者の予定受診期間が既に過ぎ、それ以前に患者が試験から離脱していない場合、患者は受診予定であったものとみなした。

DA = ドパミンアゴニスト, ADL = 日常生活動作, N/A = 該当せず

# 進行期パーキンソン病患者の歩行障害に対する脊髄刺激術

## Spinal Cord Stimulation Therapy for Gait Dysfunction in Advanced Parkinson's Disease Patients

\*Olivia Samotus, MSc, Andrew Parrent, and Mandar Jog, MD

\*London Health Sciences Centre – Lawson Health Research Institute, Department of Clinical Neurological Sciences, London, Ontario, Canada

\*\*University of Western Ontario, Schulich School of Medicine and Dentistry, London, Ontario, Canada

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 5, 2018, pp. 783–792*

### 背景

ドパミン補充療法と脳深部刺激術の効果は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の体幹症状に対しては限定的であり、効果の事前の予測も不可能である。背側脊髄刺激術 (spinal cord stimulation; SCS) は新たな治療手段となる可能性がある。本研究の目的は、進行期 PD 患者を対象に、すくみ足を含む歩行に対する SCS の治療効果を検討することである。

### 方法

重症な歩行障害およびすくみ足を伴う PD 男性患者 5 例を対象に、胸部中部の SCS を実施した。1～4 ヶ月の期間中、閾値上強度の様々な設定 (200～500  $\mu$  秒 /30～130 Hz) を試し、術後 6 ヶ月時点で SCS の効果を評価した。Protokinetics Walkway 歩行解析装置を用い、歩行関連パラメータを測定した。歩行の各変数について Zスコアを求め、各被験者にとって最適な刺激設定を確定した。すくみ足の持続時間と回数を足圧によって自動検出し、解析した。各試験来院時には、Freezing of Gait Questionnaire (FOG-Q), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能), activities-specific balance confidence scale (ABC) による評価を実施した。

### 結果

300～400  $\mu$  秒 /30～130 Hz の設定の脊髄刺激により歩行が改善した。術後 6 ヶ月時点の薬剤オン / 刺激オン時において、歩幅 (step length), ストライド速度 (stride velocity), 立ち上がり動作 (sit-to-stand) 時間の平均値は、それぞれ 38.8%, 42.3%, 50.3% 改善し、UPDRS, Freezing of Gait Questionnaire, ABC のスコアの平均値は、それぞれ 33.5%, 26.8%, 71.4% 改善した。レボドパオン / 刺激オフ時において、すくみ足エピソードの平均回数は、術前の 16 回から術後 6 ヶ月時点には 0 回まで有意に減少した (Friedman 検定)。

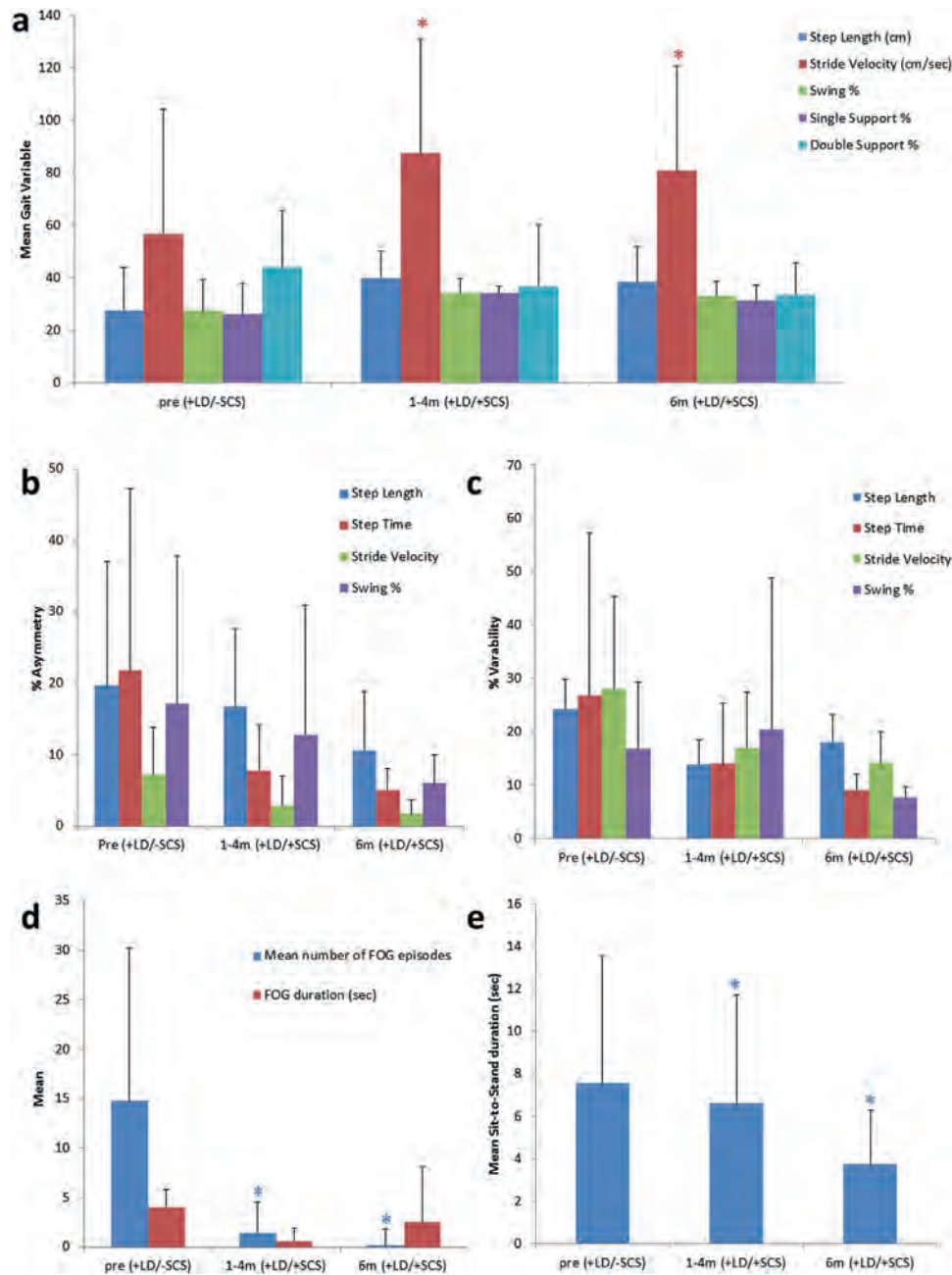
### 結論

客観的尺度を用いて歩行の動的特徴を検出することで、SCS の潜在的な治療効果を各被験者の特徴に応じて最適化できた。今回のパイロット研究では、進行期 PD 患者における SCS の安全性と顕著な治療効果が実証された。今後、本研究結果の再現を目指し、より大規模かつ長期の臨床試験が実施される予定である。

(監訳：服部 信孝)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 歩行障害, 運動学, 神経修飾 (neuromodulation), 脊髄刺激術





**Figure 4** SCSの術後6ヵ月時点において歩行全般に改善がみられた。(a) 歩幅 (step length) (青色), ストライド速度 (stride velocity) (赤色), 遊脚期の時間 (%) (swing % phase) (緑色), 単脚支持期の時間 (%) (single support % phase) (紫色), 両脚支持期の時間 (%) (double support % phase) (薄青色) からなる歩行の時間・空間的評価項目の全被験者における平均値と標準偏差。(b) 平均非対称度と (c) 平均変動度を歩行測定値の割合 (%) で示す。歩幅 (step length) (青色), ステップ時間 (step time) (赤色), ストライド速度 (stride velocity) (緑色), 遊脚期の時間 (%) (swing % phase) (紫色) について, 全被験者を対象とし, 標準偏差も示す。(d) すぐみ足 (FOG) エピソードの平均回数と各エピソードの持続時間, (e) 立ち上がり動作 (sit-to-stand) の平均持続時間。全被験者を対象とし, 標準偏差も示す。+LD/+SCS: 薬剤オン/刺激オン, 1-4m: SCSの術後1~4ヵ月。刺激装置は各被験者の最適設定とした。6m: SCSの術後6ヵ月。アスタリスクは術前 (pre) との比較で統計学的に有意であることを示す (Friedman 検定)。

# 頸部ジストニアにおける大脳脚橋核の コリン作動性神経の減少

## Pedunculopontine Nucleus Cholinergic Deficiency in Cervical Dystonia

**\*\*Karin Mente, MD, MS, Nancy A. Edwards, BA, Demelio Urbano, BA, Abhik Ray-Chaudhury, MD, Diego Iacono, MD, PhD, Ana Tereza Di Lorenzo Alho, PhD, Eduardo Joaquim Lopes Alho, MD, PhD, Edson Amaro, Jr., MD, Silvina G. Horovitz, PhD, and Mark Hallett, MD**

*\*Human Motor Control Section, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA*

*\*\*Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio, USA*

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 5, 2018, pp.827-834*

### 背景

頸部ジストニアの原因は不明である。ジストニア動物モデルとヒトの画像研究では、コリン作動性神経の異常が明らかにされている。一部の動物モデルでは、線条体におけるコリン作動性ニューロンの脱落と大脳脚橋核におけるアセチルコリンエステラーゼ活性上昇が認められている。

### 目的

本研究の目的は、頸部ジストニアを伴うヒト脳ドナーの被殻および大脳脚橋核において、コリン作動性神経の異常の有無を検討することである。

### 方法

頸部ジストニアのドナー 8 例および年齢をマッチさせた対照ドナー 7 例のホルマリン固定脳組織を入手した。大脳脚橋核の検体が入手できたのは、頸部ジストニアのドナー 6 例と対照ドナー 5 例のみであった。神経変性を、被殻、大脳脚橋核およびその他の部位で病理学的に評価した。コリン作動性ニューロンは、被殻と大脳脚橋核において、コリンアセチルトランスフェラーゼ免疫組織化学染色で検出した。被殻のコリン作動性ニューロンを定量した。また、別の生存する頸部ジストニア患者計 6 例と年齢をマッチさせた健常対照被験者 6 例を対象に、拡

散テンソル画像検査を実施し、大脳脚橋核周囲における白質微細構造の異常の有無を検討した。

### 結果

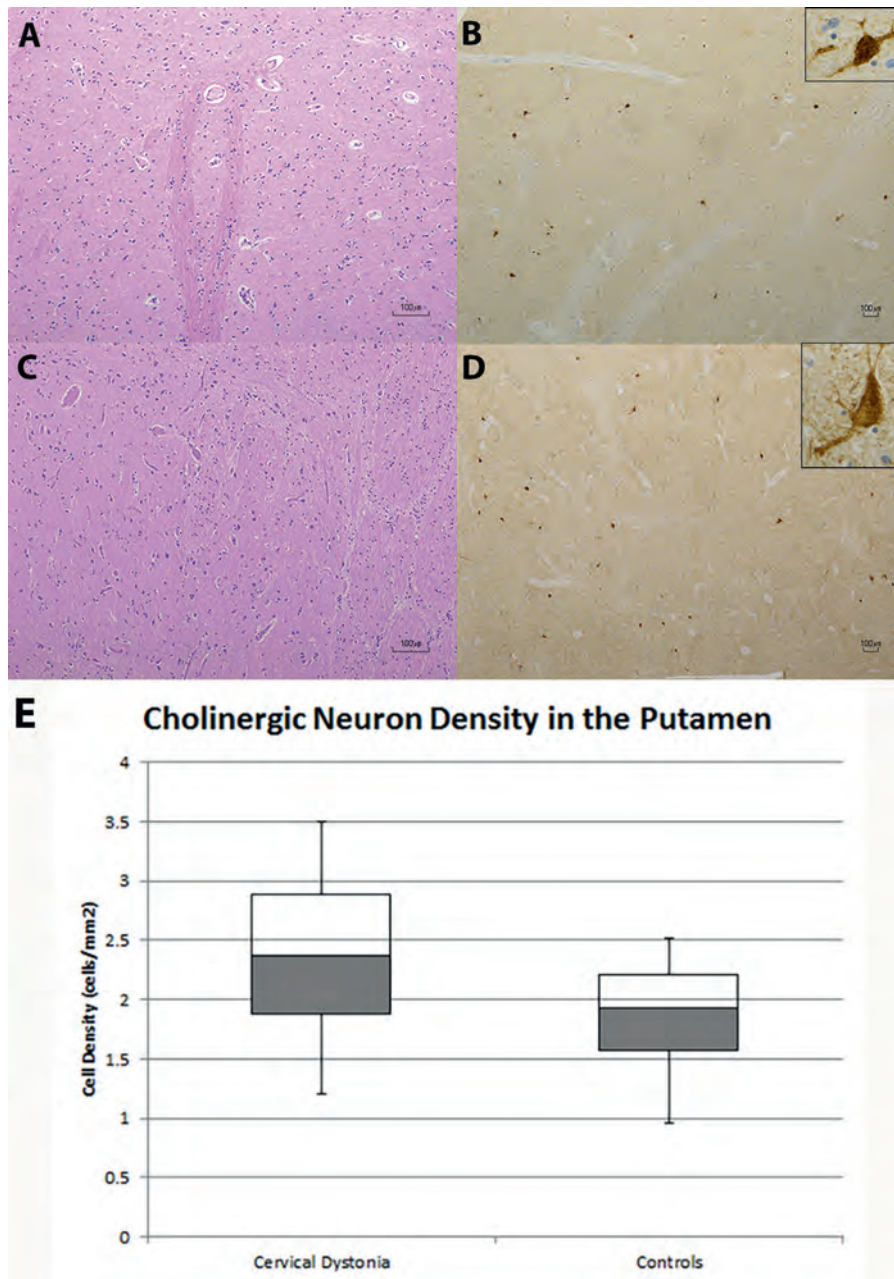
コリンアセチルトランスフェラーゼ染色の低下または欠如が、頸部ジストニアのドナー 6 例すべての大脳脚橋核検体で認められた。これに対し、対照ドナーの大脳脚橋核では、5 例中 4 例で強いコリンアセチルトランスフェラーゼ染色が認められた。大脳脚橋核の拡散テンソル画像について、頸部ジストニア患者と健常対照被験者との間で差はなかった。被殻のコリン作動性ニューロンの数では、頸部ジストニアドナーと対照ドナーとの間で差が認められなかった。

### 結論

本研究の結果から、大脳脚橋核におけるコリンアセチルトランスフェラーゼの不足が、頸部ジストニアにおける機能的コリン作動性神経障害に反映されていることが示唆される。ニューロンの脱落、グリオシス、拡散テンソル画像の異常所見、 $\beta$ アミロイド病変、タウ病変、 $\alpha$ -シヌクレイン病変はみられず、構造的病変および交絡する神経変性過程の存在は除外された。

(監訳：梶 龍児)

● KEY WORD ● アセチルコリン, 頸部ジストニア, MRI, 拡散テンソル画像, 神経病理学



**Figure 1** 被殻のコリン作動性ニューロン。被殻におけるヘマトキシリン・エオジン (hematoxylin and eosin; H&E) 染色 (**A**: 対照, **C**: 頸部ジストニア) およびコリンアセチルトランスフェラーゼ (choline acetyltransferase; ChAT) 免疫化学染色 (**B**: 対照, **D**: 頸部ジストニア) の所見は、対照ドナーと頸部ジストニアドナーで同様である。**(B)** と **(D)** の挿入図は、単一のコリン作動性ニューロンを倍率 40 倍で示している。**(A ~ D)** スケールバーは 100  $\mu\text{m}$ 。**(E)** に示すように、被殻のコリン作動性ニューロンの密度について、頸部ジストニアドナーと対照ドナーとの間で差はみられない。

# LRRK2 G2019S パーキンソン病患者の非パーキンソン病近親者における運動・非運動特性の群化：多施設共同の家系研究

## Clustering of Motor and Nonmotor Traits in Leucine-Rich Repeat Kinase 2 G2019S Parkinson's Disease Nonparkinsonian Relatives: A Multicenter Family Study

\*\*\*Tiago A. Mestre, MD, MSc, Claustre Pont-Sunyer, MD, Farah Kausar, PhD, Naomi P. Visanji, PhD, Taneera Ghate, MSc, Barbara S. Connolly, MD, Carmen Gasca-Salas, MD, PhD, Drew S. Kern, MD, Jennifer Jain, MD, Elizabeth J. Slow, MD, PhD, Achinoam Faust-Socher, MD, Meike Kasten, MD, Pettarusp M. Wadia, MD, Cindy Zadikoff, MD, Prakash Kumar, MD, Ronald M. de Bie, MD, PhD, Teri Thomsen, MD, Anthony E. Lang, MD, Birgitt Schüle, MD, Christine Klein, MD, Eduardo Tolosa, MD, and Connie Marras, MD, PhD

\*Movement Disorders Centre, Toronto Western Hospital, and the Edmond J Safera program in Parkinson's Research, Toronto, Canada

\*\*Parkinson's Disease and Movement Disorders Center, Division of Neurology, Department of Medicine, The Ottawa Hospital Research Institute, University of Ottawa Brain and Mind Institute, Ottawa, Canada (current affiliation)

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 6, 2018, pp.960-965*

### 背景

本研究の目的は、LRRK2 G2019S パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 多発家系に属する PD でない第一度近親者を、遺伝子変異保有状況に関係なく、健常対照被験者から鑑別できる表現型の所見について、検討することである。PD 多発家系の PD でない家族構成員は、神経学的所見を呈する傾向を共有していると考えられる。

### 方法

LRRK2 変異多発家系に関する既報のコホート研究から、LRRK2 G2019S 家族性 PD 症例の PD でない第一度近親者と、血縁関係のない健常対照被験者を対象とした。被験者に対し、認知機能スクリーニング検査、嗅覚検査、日中の眠気・抑うつ・不安に関する質問票を含む神経学的評価を実施した。変数減少法 (backward) の変数選択を伴う多重ロジスティック回帰モデル (ブートストラップ・リサンプリング法で妥当性確認済み) を用い、LRRK2 G2019S 家族性 PD 症例の PD でない第一度近親者と、血縁関係のない健常対照被験者との鑑別を目的に、運動および非運動所見の最適な組み合わせを検討した。

### 結果

PD でない家族構成員 142 例と、血縁関係のない健常対

照被験者 172 例を対象とした。過去または現在の不安症状 (補正オッズ比: 4.16, 95%信頼区間: 2.01 ~ 8.63), 日中の眠気が少ないこと [補正オッズ比 (1 単位につき): 0.90, 95%信頼区間: 0.83 ~ 0.97], Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) スコアの不良 [補正オッズ比 (1 単位につき): 1.4, 95%信頼区間: 1.20 ~ 1.67] の組み合わせにより、PD でない家族構成員を、LRRK2 G2019S 変異保有状況に関係なく、血縁関係のない健常対照被験者から鑑別可能であった。モデルの精度は良好であった (曲線下面積 = 79.3%)。

### 結論

運動および非運動所見の組み合わせにより、LRRK2 G2019S 発端者の第一度近親者を、変異保有状況に関係なく、血縁関係のない健常対照被験者から鑑別可能である。LRRK2 関連 PD では、環境因子または LRRK2 以外の遺伝的因子が、LRRK2 G2019S 変異の浸透率に影響を及ぼす可能性がある。本研究で特定されたこれらの運動および非運動所見と、実際の PD リスクとの関連性については、LRRK2 家族性 PD コホートの長期観察により検討する必要がある。

(監訳: 高橋 良輔)

● KEY WORD ● パーキンソン病, G2019S, LRRK2, UPDRS Part III (運動機能), 不安, 日中の眠気

**Table 3** *LRRK2* G2019S 変異の非保有者を対象としたサブグループ解析：*LRRK2* G2019S 変異多発家系の PD でない家族構成員 (*LRRK2* G2019S 変異保有状況を問わない) と、血縁関係のない健常対照被験者とを比較する初期モデル

Predictor	Adjusted OR (95% CI)	Test statistic, Z value	P value
Age at evaluation (1-year increment)	0.94 (0.92-0.97)	-4.25	<.0001
Gender (female vs male)	1.03 (0.56-1.88)	0.10	.919
ESS score (1-unit increment)	0.92 (0.85-1.00)	-1.81	.07
Presence of past or current symptoms of anxiety (presence vs absence)	3.56 (1.61-7.87)	3.14	.002
mUPDRS (1-unit increment)	1.37 (1.15-1.64)	3.58	<.0001

ESS = Epworth Sleepiness Scale, mUPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能)

# 「Movement Disorder Society の前駆期パーキンソン病に関する診断基準」の G2019S-LRRK2 変異保有健常者への適用

## Application of the Movement Disorder Society Prodromal Criteria in Healthy G2019S-LRRK2 Carriers

\*\*\*Anat Mirelman, PhD, Rachel Saunders-Pullman, MD, MS, MPH, Roy N. Alcalay, MD, MSc, Shiran Shustak, BSc, Avner Thaler, MD, PhD, Tanya Gurevich, MD, Deborah Raymond, MS, Helen Mejia-Santana, MS, Martha Orbe Reilly, MD, Laurie Ozelius, PhD, Lorraine Clark, PhD, Mali Gana-Weisz, PhD, Anat Bar-Shira, PhD, Avi Orr-Utregger, MD, PhD, Susan B. Bressman, MD, Karen Marder, MD, MPH, Nir Giladi, MD, and the AJ LRRK2 Consortium

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

\*\*Sackler School of Medicine, Sagol School for Neuroscience, Tel Aviv University, Tel-Aviv, Israel

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 6, 2018, pp.966-973*

### 背景

2015 年、International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) の作業部会は、前駆期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) に関する研究向け診断基準を勧告した。

### 目的

本研究では、アッシュケナージ系ユダヤ人の G2019S-LRRK2 変異保有 PD 患者の第一度近親者 (PD 発症の高リスク集団と考えられる) において同基準を初めて検討し、phenoconverter (PD 新規発症者) の特定における同基準の感度および特異度を評価することを目的とした。

### 方法

被験者を 5 年間にわたり経時的に評価した (平均追跡調査期間: 49.2 ± 12.3 ヶ月)。「MDS の前駆期 PD に関する研究向け診断基準」のマーカに基づいて尤度比と確率推定値を算出し、各評価時点において検討した。

### 結果

健常な変異保有者 120 例 (49.53 ± 13.4 歳, 女性: 54%)

および健常な変異非保有者 111 例 (48.43 ± 15.79 歳, 女性: 49%) が本研究に参加した。前駆期 PD の確率スコアは、健常な変異非保有者との比較において、健常な変異保有者で有意に高かった ( $p < 0.001$ ,  $t$  検定, Pearson の  $\chi^2$  検定, または Fisher の直接確率検定)。試験開始時に前駆期 PD のほぼ確実例の基準を満たした被験者 20 例 (8.6%) のうち、17 例が健常な変異保有者であった。前駆期 PD のほぼ確実例の閾値に達した被験者は、閾値に達しなかった被験者に比べ、年齢が高く ( $p < 0.0001$ ), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) スコアが高く ( $p < 0.001$ ), 認知機能が低く ( $p = 0.001$ ), 非運動症状が多かった ( $p < 0.0001$ ) (Fisher の直接確率検定および Mann-Whitney の  $U$  検定)。被験者 10 例では、PD の新規発症が試験開始時から 5 年以内に診断され、PD の新規発症の検出に関する本基準の特異度は 91.82% (95% 信頼区間: 86.69 ~ 96.94), 感度は 80% (95% 信頼区間: 55.21 ~ 100), 陽性適中率は 47.06% (95% 信頼区間: 23.33 ~ 70.79), 陰性適中

**Table 3** Phenoconversion (PD 新規発症) の検出における特異度と感度

		Specificity	Sensitivity	PPV	NPV
HC (n = 120)	At 80% threshold	91.82% (86.69-96.94)	80% (55.21-100)	47.06% (23.33-70.79)	98.06% (95.39-100)
	At 50% threshold	88.18% (82.15-94.21)	100% (100-100)	43.48% (23.22-63.74)	100 (100-100)
	At 80% threshold without genetic status	98.18% (95.69-100)	40% (9.64-70.36)	66.66% (29.95-100)	94.74% (90.64-98.84)
	At 50% threshold without genetic status	95.45% (91.56-99.35)	70% (41.59-98.40)	58.33% (30.44-86.23)	97.22% (94.12-100)
HNC (n = 111)	At 80% threshold	97.29% (94.28-100)	—	—	100
	At 50% threshold	93.69% (89.17-98.22)	—	—	100
	At 80% threshold without genetic status	97.29% (94.28-100)	—	—	100
	At 50% threshold without genetic status	93.69% (89.17-98.22)	—	—	100

%で示し、95% CI も併記している。

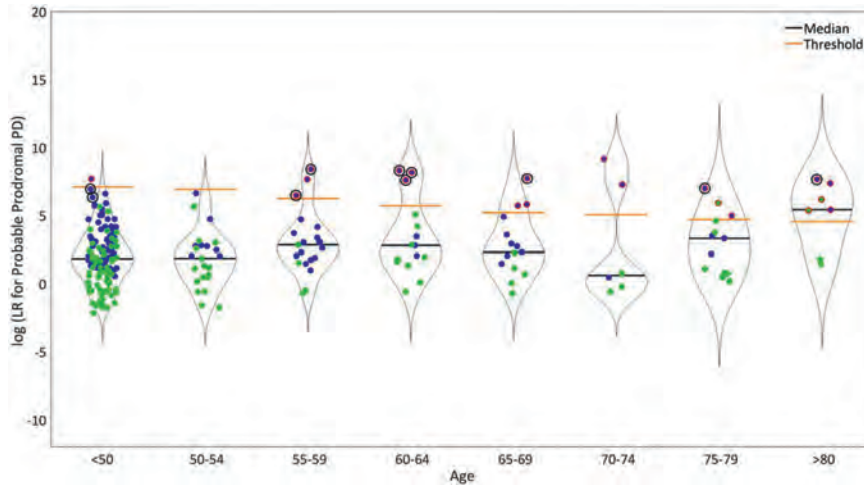
率は 98.06% (95% 信頼区間: 95.39 ~ 100) であった。Phenoconverter 10 例はいずれも G2019S-LRRK2 変異保有者であった。

**結論** -----  
本研究の結果から、本基準の使用が有用であり、今回検

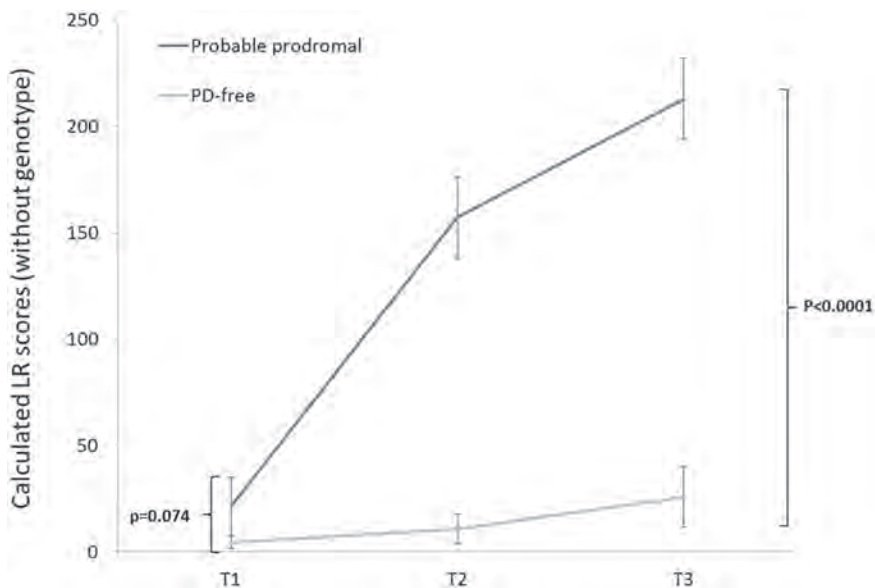
討した高リスクの特異的コホートにおいて、前駆期 PD の特定に高い感度と特異度を示すことが明らかになった。これらの結果は、今後の疾患修飾療法の臨床試験にとって有意義である可能性がある。

(監訳: 服部 信孝)

**KEY WORD** LRRK2, パーキンソン病, 前駆期, MDS の前駆期パーキンソン病に関する診断基準



**Figure 1** 最初の評価基準である年齢に基づく、前駆期 PD に関する尤度比 (likelihood ratio; LR) のバイオリン図。橙色の線は年齢ごとの閾値である。各図の輪郭は頻度に基づいており、領域の幅が広いほど個体数が多い。最も幅が広い部分は該当年齢の被験者の中央値である。緑色のドットは健常な変異非保有者 (healthy noncarriers; HNC)、青色のドットは健常な変異保有者 (healthy carriers; HC) である。黒色の円で囲んだドットは、追跡調査期間中に PD と診断された被験者である。注目すべき点として、80 歳超の年齢群における LR スコアの中央値は、閾値よりも高い。



**Figure 2** 前駆期 PD 症例 (20 例) および PD 非発症者 (211 例) における尤度比 (LR) の経時的変化。前駆期 PD 症例は T1 (初回評価) で特定された。T2 の追跡調査は、T1 の平均 19.4 カ月後、T3 の平均 23.3 カ月前に実施された。注目すべき点として、T1 時点で前駆期 PD のほぼ確実例とされた症例群では、被験者 8 例が最終追跡調査時点までに PD の新規発症と診断された。変化の勾配を臨床症状の増加の関数として評価するため、本図の LR スコアでは遺伝的状態を考慮していない。平均値および SE を示す。

# 英国のパーキンソン病患者における短期・長期費用と医療資源の利用

## Short- and Long-Term Cost and Utilization of Health Care Resources in Parkinson's Disease in the UK

\***Sharada Weir, DPhil, Mihail Samnaliev, PhD, Tzu-Chun Kuo, PhD, Travis S. Tierney, MD, DPhil, Silke Walleser Autiero, MPH, Rod S. Taylor, PhD, and Anette Schrag, MD**

\*PHMR, LLC, London, UK

\*\*Institute for Mental Health Policy Research, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 6, 2018, pp.974-981*

### 背景

現在のところ、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の治療費用について、確実な長期データは得られていない。本研究の目的は、英国のPD患者において、診断後10年間の医療の利用程度と関連費用を報告することである。

### 方法

UK Clinical Practice Research Datalink と Hospital Episode Statistics の2つのデータベースをリンクさせたデータを用い、地域住民を対象とした後向きコホート研究を実施した。PD患者の総医療費を、年齢、性別および併存疾患に基づく1:1の傾向スコアマッチングで選択した非PD患者の対照群と比較した。

### 結果

1994～2013年において、組み入れ基準を満たしたPD患者7,271例を、Clinical Practice Research Datalink と Hospital Episode Statistics をリンクさせたデータベースから特定した。うち7,060例について対照群をマッチさせ

ることができた。PD患者群と対照群との間における平均年間医療費の差(2013年の費用)は、診断後1年目には患者1例あたり£2,471 (US\$3,716)であったが( $p < 0.001$ )、診断後10年目には、すべての医療利用カテゴリで利用程度が高まり、患者1例あたり£4,004 (US\$6,021)に増大した( $p < 0.001$ ) [ノンパラメトリック検定(1,000回反復のブートストラップ解析)]。進行期PDのマーカー(レボドパ換算1日用量 $> 1,100$  mg, ジスキネジア, 転倒, 認知症, 精神障害, PDを主因とする入院, または介護施設入所など)が認められる患者の医療費は、これらのマーカーが認められない患者に比べ、患者1例あたり平均£1,069 (US\$1,608)高かった。

### 結論

本研究では、日常的に収集されたデータに基づき、PD患者の総合的な推定医療費を報告している。PDに起因する医療費は、診断後に年々増大し、進行期PDの指標が認められる患者で、より高額である。

(監訳: 山本 光利)

**KEY WORD** ● パーキンソン病, 疾患の費用, 長期追跡調査, Clinical Practice Research Datalink (CPRD), Hospital Episode Statistics (HES)



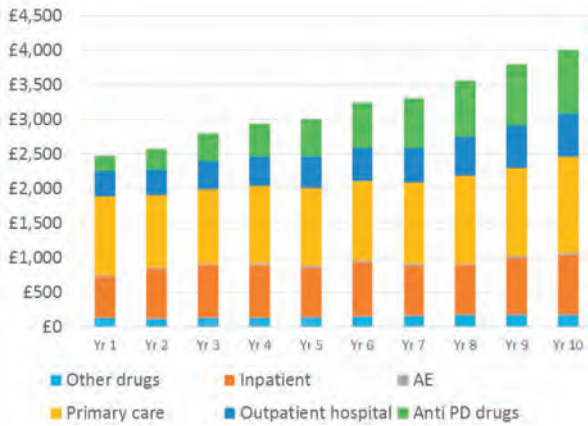


Figure 1 診断後の各年におけるPDに起因する年間費用の傾向 (2013年, 英国ポンド)。

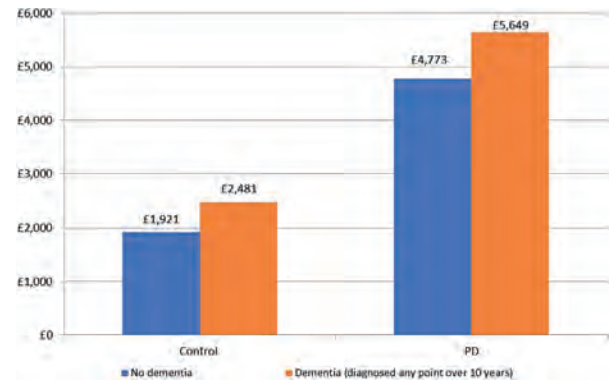


Figure 2 認知症の有無別の平均年間費用 (2013年, 英国ポンド)。

Table 1 症例群および傾向スコアでマッチさせた対照群の主な特徴

	Controls n = 7060	PD Cases n = 7060	P
Demographics			
Age (years), mean	72.5	72.6	0.67
Female, %	38.2	38.9	0.41
Comorbid Conditions, %			
Myocardial Infarction	1.32	1.18	0.45
Congestive heart failure	1.67	1.53	0.5
Peripheral vascular disease	0.69	0.84	0.33
Cerebrovascular disease	2.07	2.31	0.33
Chronic pulmonary disease	3.6	3.13	0.12
Connective tissue disease-rheumatic disease	0.55	0.61	0.66
Peptic ulcer disease	0.75	0.65	0.48
Mild liver disease	0.17	0.18	0.84
Diabetes without complications	3.56	3.5	0.86
Diabetes with complications	0.27	0.38	0.24
Paraplegia and hemiplegia	0.38	0.41	0.79
Renal disease	0.86	0.89	0.86
Cancer	2.42	2.18	0.34
Moderate or severe liver disease	0.04	0.04	1
Metastatic carcinoma	0.3	0.3	1

Table 2 診断後 10 年における年間の医療利用と費用 (2013年, 英国ポンド)<sup>a</sup>

Encounter type	Controls (n = 7060)		PD Cases (n = 7060)	
	Events/year Mean (SD)	Costs/year Mean (SD)	Events/year Mean (SD)	Costs/year Mean (SD)
Inpatient	0.4 (3.8)	£617 (£1175)	0.7 (2.4)	£1517 (£2699)
Outpatient hospital	1.9 (4.7)	£58 (£245)	5.5 (7.6)	£491 (£653)
Accidents and emergency <sup>b</sup>	0.3 (0.7)	£19 (£42)	0.7 (1.1)	£51 (£90)
Primary care	37.1 (39.7)	£1233 (£974)	68.6 (46.3)	£2354 (£1285)
PD medication	0 (0)	£0 (£0)	12.8 (9.9)	£388 (£533)
Other medications	5.6 (8.4)	£74 (£188)	11.3 (10.8)	£221 (£1722)
Total		£2001 (£2000)		£5022 (£4058)

<sup>a</sup> 対照群と症例群との間における医療利用と費用の差は、いずれも  $p < 0.01$  で有意である [ノンパラメトリック検定 (1,000 回反復のブートストラップ解析)]。

<sup>b</sup> 入院に至った救急科 (accident and emergency; A&E) 受診のみを含む。

## パーキンソン病患者の運動野における ノルアドレナリントランスポーター密度の低下

### Decreased Noradrenaline Transporter Density in the Motor Cortex of Parkinson's Disease Patients

\*,\*\*Michael Sommerauer, MD, Allan K Hansen, MD, Peter Parbo, MD, Tatyana D. Fedorova, Karoline Knudsen, MSc, Yoon Frederiksen, PhD, Adjal Nahimi, MD, PhD, Michael T. Barbe, MD, David J. Brooks, MD, DSc FRCP(UK), FMed Sci (UK), and Per Borghammer, MD, PhD

\*Aarhus University Hospital, Department of Nuclear Medicine and PET Centre, Aarhus, Denmark

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

*Movement Disorders, Vol. 33, No. 6, 2018, pp.1006–1010*

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の剖検では、運動野におけるノルアドレナリンレベルの低下が報告されている。近年、新たな画像検査技術が利用可能となり、PET を用い、in vivo でノルアドレナリン作動性神経末端の機能を特異的に検討できるようになった。本研究の目的は、PD 患者の皮質  $^{11}\text{C}$ -MeNER 結合を評価することである。年齢、性別および認知機能が同等の PD 患者 30 例と健常対照被験者 12 例を対象に、ノルアドレナリントランスポーターの特異的リガンドである  $^{11}\text{C}$ -MeNER による PET 撮像を実施した。皮質ノルアドレナリントランスポーター結合を、Statistical Parametric Mapping を

用いてボクセルレベルで比較した。また、皮質厚についても、Free-Surfer ソフトウェアを用いて MRI で評価した。PD 患者では、一次運動野の  $^{11}\text{C}$ -MeNER 結合が低下しており、この低下は皮質厚による影響ではなかった。一方、他の皮質領域では群間差はみられなかった。サブグループ解析では、Hoehn & Yahr (HY) 病期が高い患者ほど、 $^{11}\text{C}$ -MeNER 結合低下が顕著であった。PD では、一次運動野に対する皮質ノルアドレナリン作動性投射が減弱し、PD 病期との関連がみられる。

(監訳：望月 秀樹)

● KEY WORD ● パーキンソン病, ノルアドレナリン, 運動野

**Table 1** 背景および臨床的特徴

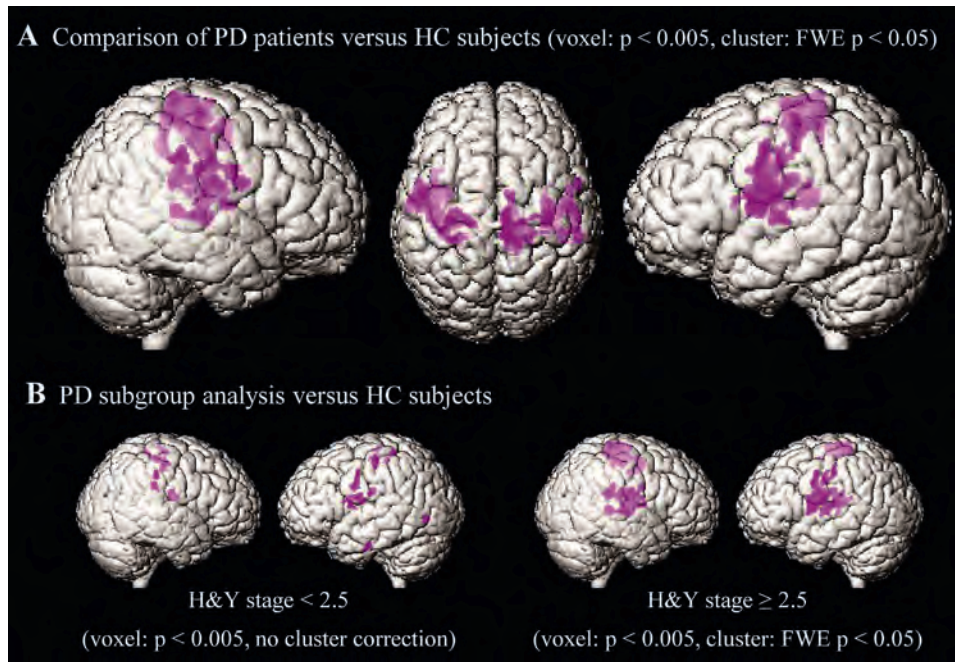
	HC (n = 12)	PD (n = 30)	Pe
Age	67.3 ± 6.3	66.6 ± 9.1	ns <sup>a</sup>
Sex (male/female)	9/3	22/8	ns <sup>c</sup>
Sniffing sticks, correct	11.1 ± 2.8	7.1 ± 2.7	< 0.001 <sup>a</sup>
GDS-15, total	0.2 ± 0.4	1.0 ± 1.4	ns <sup>b</sup>
MoCA, total	28.3 ± 0.9	26.8 ± 2.2	ns <sup>b</sup>
PD characteristics			
Disease duration (years)		6.4 ± 4.3	
Hoehn & Yahr		2.3 ± 0.5	
MDS-UPDRS III, total		36.1 ± 11.5	
LEDD (mg)		620 ± 404	
RBD (yes/no)		16/14	

GDS-15 = Geriatric Depression Scale, HC = 健常対照被験者, LEDD = レボドパ換算1日用量, MDS-UPDRS III = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), MoCA = Montreal Cognitive Assessment, ns = 非有意, PD = パーキンソン病, RBD = REM 睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder)

<sup>a</sup> パラメトリック検定 (Student *t* 検定)。

<sup>b</sup> ノンパラメトリック検定 (Mann-Whitney 検定)。

<sup>c</sup>  $\chi^2$  検定。



**Figure 1** PD 患者の運動野における <sup>11</sup>C-MeNER 結合低下。 <sup>11</sup>C-MeNER 結合能が HC 被験者と比較して PD 患者で有意に低いボクセルを (*t* 検定), 紫色で示している。マップは, ボクセルの閾値  $p < 0.005$  (非補正) およびクラスターの閾値  $p < 0.05$  (family-wise error 補正) において (*t* 検定), Statistical Parametric Mapping 12 (SPM 12) で作製した。(A) 全 PD 患者 30 例と HC 被験者 12 例との比較。(B) Hoehn & Yahr (HY) 病期 < 2.5 の PD 患者 (左側, 15 例) と HY 病期  $\geq 2.5$  の患者 (右側, 15 例) を HC 被験者 12 例と比較したサブグループ解析。HY 病期 < 2.5 の PD 患者では, 閾値  $p < 0.005$  (非補正, *t* 検定) のボクセルをクラスターレベルで補正せずに示している (クラスターレベルの family-wise error 補正後, 閾値を超えて残存したクラスターがなかったため)。HC = 健常対照, PD = パーキンソン病。

**Movement Disorders Vol. 33 No. 4****Foreword**

At a crossroads: Revisiting mild cognitive impairment in Parkinson's disease

*Daniel Weintraub, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 501–502

**Reviews**

Evolution of diagnostic criteria and assessments for Parkinson's disease mild cognitive impairment

*Jennifer G. Goldman, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 503–510

Initial cognitive changes in Parkinson's disease

*Daniel Weintraub, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 511–519

Strengths and challenges in conducting clinical trials in Parkinson's disease mild cognitive impairment

*Irene Litvan, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 520–527

Biomarkers for cognitive impairment in Lewy body disorders: Status and relevance for clinical trials

*Andrew Siderowf, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 528–536

**Research Article**

★Parkinson disease with and without dementia: A prevalence study and future projections

*Rodolfo Savica, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 537–543

★Assessing cognitive dysfunction in Parkinson's disease: An online tool to detect visuo-perceptual deficits

*Rimona S. Weil, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 544–553

**Reviews**

Facial emotion recognition in Parkinson's disease: A review and new hypotheses

*Soizic Argaud, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 554–567

**Viewpoints**

Iron as a therapeutic target for Parkinson's disease

*Caroline Moreau, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 568–574

Is there a role for MR-guided focused ultrasound in Parkinson's disease?

*Ying Meng, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 575–579

**Hot Topics**

Identification of neuronal autophagy regulators: Combined use of iKAP and THANATOS

*Leilei Chen and Junxia Xie*

Movement Disorders March 2018 33: 580–581

Synaptotagmin-11 is a novel hotspot in the pathogenesis of Parkinson-linked Parkinson's disease: New implications for clinical targeting

*Hossein Sanjari Moghaddam and Mohammad Hadi Arabi*

Movement Disorders March 2018 33: 582

**Research Articles**

★Evaluation of salivary heme oxygenase-1 as a potential biomarker of early Parkinson's disease

*Wei Song, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 583–591

★Nigrostriatal dopamine transporter availability in early Parkinson's disease

*Patrik Fazio, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 592–599

MRI supervised and unsupervised classification of Parkinson's disease and multiple system atrophy

*Patrice Péran, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 600–608

Gait initiation is influenced by emotion processing in Parkinson's disease patients with freezing

*Giovanna Lagravinese, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 609–617

Association between serum hepcidin level and restless legs syndrome

*Yves Dauvilliers, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 618–627

Age- and CGG repeat-related slowing of manual movement in fragile X carriers: A prodrome of fragile X-associated tremor ataxia syndrome?

*Ryan Shickman, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 628–636

**Brief Reports**

α-synuclein (*SNCA*) but not dynamin 3 (*DNM3*) influences age at onset of leucine-rich repeat kinase 2 (*LRRK2*) Parkinson's disease in Spain

*Rubén Fernández-Santiago, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 637–641

Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease

*Moria Dagan, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 642–646

Multiple System Atrophy and Apolipoprotein E

*Kotaro Ogaki, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 647–650

**Movement Disorders Vol. 33 No. 5****Foreword**

The *Movement Disorders* Journal Conference 2018

*Jose A. Obeso*

Movement Disorders March 2018 33: 659

**Reviews**

Disease Modification in Parkinson's Disease: Current Approaches, Challenges, and Future Considerations

*Anthony E. Lang and Alberto J. Espay*

Movement Disorders March 2018 33: 660–677

Disease Modification for Parkinson's Disease: Axonal Regeneration and Trophic Factors

*Jeffrey H. Kordower and Robert E. Burke*

Movement Disorders March 2018 33: 678–683

Targeted Therapies for Parkinson's Disease: From Genetics to the Clinic

*S. Pablo Sardi, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 684–696

**Viewpoints**

Elephants, Parkinson's Disease, and Proof-of-Concept Clinical Trials

*Jesse M. Cedarbaum*  
 Movement Disorders March 2018 33: 697

**Conclusion**

Conclusions  
*Jose Obeso and A. Jon Stoessl*  
 Movement Disorders March 2018 33: 684-696

**Editorial**

Vitamin B12 and Parkinson's Disease: What Is the Relationship?  
*Francisco Cardoso*  
 Movement Disorders March 2018 33: 702-703

**Scientific Perspectives**

A Proposed Circuit Computation in Basal Ganglia: History-Dependent Gain  
*Eric Allen Yttri and Joshua Tate Dudman*  
 Movement Disorders March 2018 33: 704-716

**Reviews**

New Developments in Genetic Rat Models of Parkinson's Disease  
*Rose B. Creed and Matthew S. Goldberg*  
 Movement Disorders March 2018 33: 717-729

Genotype-Phenotype Relations for the Parkinson's Disease Genes *Parkin, PINK1, DJ1*: MDSGene Systematic Review  
*Meike Kasten, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33: 730-741

**MDS Commissioned Reviews**

Quality of Life in Huntington's Disease: Critique and Recommendations for Measures Assessing Patient Health-Related Quality of Life and Caregiver Quality of Life  
*Tiago A. Mestre, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33: 742-749

**Viewpoints**

Why Palliative Care Applies to Parkinson's Disease  
*Raquel Bouc, a-Machado, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33: 750-753

The Good, the Bad, and the Ugly of Medical Information on the Internet  
*Ryul Kim, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33: 754-757

**Hot Topics**

Targeting Aged Astrocytes May Be a New Therapeutic Strategy in Parkinson's Disease  
*Kirsten M. Scott and Caroline H. Williams-Gray*  
 Movement Disorders March 2018 33: 758-759

Beta Oscillations and Indirect Pathway Spiny Projecting Neurons: A Selective Neuronal Mechanism Linked to Parkinsonian Pathophysiology?  
*Antonella Macerollo and Matt J. N. Brown*  
 Movement Disorders March 2018 33: 760

Levodopa-Induced Dyskinesia: "TRAP"ping the Culprit  
*Shweta Prasad and Pramod Kumar Pal*  
 Movement Disorders March 2018 33: 761

**Research Articles**

★Vitamin B12 and Homocysteine Levels Predict Different Outcomes in Early Parkinson's Disease

*Chadwick W, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33: 762-770

★Longitudinal Change of Clinical and Biological Measures in Early Parkinson's Disease: Parkinson's Progression Markers Initiative Cohort  
*Tanya Simuni, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33: 771-782

★Spinal Cord Stimulation Therapy for Gait Dysfunction in Advanced Parkinson's Disease Patients  
*Olivia Samotus, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33: 783-792

Stool Immune Profiles Evince Gastrointestinal Inflammation in Parkinson's Disease  
*Madelyn C. Houser, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33: 793-804

A Selective Phosphodiesterase 10A Inhibitor Reduces L-Dopa-Induced Dyskinesias in Parkinsonian Monkeys  
*Goichi Beck, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33: 805-814

Neuroprotective Effects of Creatine in the CMVMJD135 Mouse Model of Spinocerebellar Ataxia Type 3  
*Sara Duarte-Silva, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33: 815-826

★Pedunculopontine Nucleus Cholinergic Deficiency in Cervical Dystonia  
*Karin Mente, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33: 827-834

**Brief Reports**

Are the MDS-UPDRS-Based Composite Scores Clinically Applicable?  
*Attila Makkos, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33: 835-839

Selection of Normative Group Affects Rates of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease  
*Kathryn A. Wyman-Chick, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33: 839-843

Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor  
*Paul S. Fishman, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33: 843-847

**Movement Disorders Vol. 33 No. 6**

**Reviews**

Levodopa: A New Look at An Old Friend  
*C. Warren Olanow and Fabrizio Stocchi, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33: 859-866

Motor Complications in Parkinson's Disease: Striatal Molecular and Electrophysiological Mechanisms of Dyskinesias  
*Barbara Picconi, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33: 867-876

Levodopa Treatment and Dendritic Spine Pathology  
*Haruo Nishijima, et al.*  
 Movement Disorders March 2018 33: 877-888

Animal Models of L-Dopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease  
*M. Angela Cenci and Alan R. Crossman*  
 Movement Disorders March 2018 33: 889-899

Medical and Surgical Management of Advanced Parkinson's Disease

*Angelo Antonini, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 900-908

Motor and Nonmotor Complications of Levodopa: Phenomenology, Risk Factors, and Imaging Features

*K. Ray Chaudhuri, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 909-919

### Viewpoint

New Drugs for Parkinson's Disease: The Regulatory and Clinical Development Pathways in the United States

*Karl Kieburtz, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 920-927

### Research Articles

Long-Term Safety and Efficacy of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Parkinson's Disease

*Hubert H. Fernandez, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 928-936

### Reviews

Voluntary Inhibitory Motor Control Over Involuntary Tic Movements

*Christos Ganos, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 937-946

### Viewpoints

Does Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Prolong Survival in Parkinson's Disease?

*Maria Fiorella Contarino, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 947-949

### Research Articles

Inhibition Is Impaired in Children With Obsessive-Compulsive Symptoms but Not in Those With Tics

*Christian Mancini, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 950-959

★Clustering of Motor and Nonmotor Traits in Leucine-Rich

Repeat Kinase 2 G2019S Parkinson's Disease Nonparkinsonian Relatives: A Multicenter Family Study

*Tiago A. Mestre, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 960-965

★Application of the Movement Disorder Society Prodromal Criteria in Healthy G2019S-LRRK2 Carriers

*Anat Mirelman, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 966-973

★Short- and Long-Term Cost and Utilization of Health Care Resources in Parkinson's Disease in the UK

*Sharada Weir, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 974-981

Molecular Changes in the Absence of Severe Pathology in the Pulvinar in Dementia With Lewy Bodies

*Daniel Erskine, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 982-991

A Novel Missense Mutation in *GRIN2A* Causes a Nonepileptic Neurodevelopmental Disorder

*Ana Fernández-Marmiesse, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 992-999

Randomized, Clinical Trial of RT001: Early Signals of Efficacy in Friedreich's Ataxia

*Theresa Zesiewicz, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 1000-1005

### Brief Reports

★Decreased Noradrenaline Transporter Density in the Motor Cortex of Parkinson's Disease Patients

*Michael Sommerauer, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 1006-1010

Alteration of Nociceptive Integration in the Spinal Cord of a Rat Model of Parkinson's Disease

*Keri-Ann Charles, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 1010-1015

Full Sequencing and Haplotype Analysis of *MAPT* in Parkinson's Disease and Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder

*Jiao Li, et al.*

Movement Disorders March 2018 33: 1016-1020

## Movement Disorders 日本語版 Vol. 6 No. 4

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。