



Movement Disorders

日本語版 Vol.7 No.1 February 2019

監 修

水野 美邦

順天堂大学 名誉教授

宇川 義一

福島県立医科大学医学部神経再生医療学講座 教授

梶 龍兒

独立行政法人国立病院機構 宇多野病院 院長

近藤 智善

医療法人社団友志会 リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔

京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫

福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘

愛媛大学医学部附属病院 薬物療法・神経内科 特命教授

服部 信孝

順天堂大学医学部神経学講座 教授

望月 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本 光利

医療法人 高松神経内科クリニック

編集委員
(五十音順)

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

Movement Disorders

EDITOR-IN-CHIEF

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

Deputy Editor

A. Jon Stoessl
Vancouver, British Columbia, Canada

Assistant Editor

Maria Stamelou
Athens, Greece

Managing Editor

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

Associate Editors

M. Angela Cenci
Lund, Sweden

Jordan J. Elm
Charleston, South Carolina, USA

Christine Klein
Luebeck, Germany

Connie Marras
Toronto, Ontario, Canada

Maria C. Rodriguez-Oroz
San Sebastian, Spain

John Rothwell
London, United Kingdom

Mark Stacy
Greenville, North Carolina, USA

David G. Standaert
Birmingham, Alabama, USA

David Vaillancourt
Gainesville, Florida, USA

Daniel Weintraub
Philadelphia, Pennsylvania, USA

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 2019
ISSN 1881-901X

© 2019 Wiley Publishing Japan K.K.

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

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

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

e-mail: ProductionJapan@wiley.com

Associate Commercial Director: Kimiyoshi Ishibashi

Project Team Manager: Shintaro Ashika

Project Manager: Yukiko Takahashi

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

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

Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of
the Movement Disorder Society

日本語版 Vol.7 No.1 February 2019

監 修

水野 美邦 順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一 福島県立医科大学医学部
神経再生医療学講座 教授

梶 龍兒 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

■ 若年発症多系統萎縮症：臨床的および病理学的特徴	2
■ レビー小体型認知症におけるアミロイド沈着の臨床および画像上の関連要因	4
■ 第I相パーキンソン病臨床試験におけるスマートフォンを利用した検査法の評価： 探索的評価項目としての可能性	6
■ 血清コレステロール高値とパーキンソン病リスク低下：スタチン非投与コホート研究	8
■ パーキンソン病における低脂肪食とケトン食の比較：予備的な無作為化比較試験	10
■ 網膜のリン酸化 α -シヌクレインはパーキンソン病における 病理学的重症度のバイオマーカーである	12
■ グルコセレブロシダーゼ1 遺伝子変異保有パーキンソン病患者における 血中リゾスフィンゴ脂質の蓄積	14
■ パーキンソン病関連の多遺伝子性荷重 (polygenic load) は早期発症を促すが、 長期的進行速度は加速させない	16
■ パーキンソン病リスクマーカー陽性者における神経画像異常	18
■ パーキンソン病患者の黒質の磁化率 MRI 画像における特異的な進行パターン	20
■ 磁化率 MRI によるパーキンソン症候群患者の黒質病変の捕捉	22
■ 職業性ストレスとパーキンソン病のリスク：全国レベルのコホート研究	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)】

若年発症多系統萎縮症：臨床的および病理学的特徴

Young-Onset Multiple System Atrophy: Clinical and Pathological Features

*Amit Batla, MD, DM, Eduardo De Pablo-Fernandez, MD, Roberto Erro, MD, Martin Reich, MD, Giovanna Calandra-Buonaura, MD, Pedro Barbosa, MD, Bettina Balint, MD, Helen Ling, MD, PhD, Saiful Islam, PhD, Pietro Cortelli, MD, Jens Volkmann, MD, Niall Quinn, MD, FRCP, Janice L. Holton, MD, PhD, Thomas T. Warner, MD, PhD, and Kailash P. Bhatia, MD, FRCP

*University College London (UCL) Institute of Neurology, London, UK

Movement Disorders, Vol. 33, No. 7, 2018, pp.1099–1107

背景

40歳未満で発症する多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) は「若年発症 MSA」と呼ばれる。本研究では、若年発症 MSA の早期診断と、若年発症パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) および高齢発症 MSA との鑑別に役立つ可能性のある、臨床的および病理学的特徴を特定した。

方法

MSA のほぼ確実例 (probable MSA) の診断に関するコンセンサスクライテリアを満たすか、剖検により MSA と確定診断され、発症年齢が 40 歳未満であった症例において、入手できた臨床的および病理学的特徴をレビューした。また、これらの症例の臨床的特徴を、剖検により若年発症 PD と確定診断された症例 16 例および European MSA Study Group が報告した大規模な高齢発症 MSA 患者集団と比較した。

結果

本研究では、若年発症 MSA 患者 22 例が特定され、うち 8 例で病理学的所見を入手できた。平均発症年齢は

36.7 歳 (標準偏差: 2.3) であった。若年発症 MSA と若年発症 PD を比較すると、レボドパ誘発性ジスキネジアの頻度は若年発症 PD で高く、一方、ミオクローヌスおよび錐体路徴候の頻度は若年発症 PD で低かった。若年発症 MSA と高齢発症 MSA の比較では、ジストニア、レボドパ反応性、レボドパ誘発性ジスキネジアおよび錐体路徴候の頻度は若年発症 MSA で高かった ($p < 0.05$, Z 検定)。剖検解析では、高齢発症 MSA よりも若年発症 MSA (2 例) で微小変化型の病理学的所見 (minimal-change pathological variant) が高頻度にみられた ($p = 0.045$, Z 検定)。病理学的に若年発症 MSA と確定診断された症例の平均生存期間は 11.1 ± 3.2 年 (範囲: 5.5 ~ 14.6) であった。

結論

本研究の結果、診断精度の改善、病理学的基礎背景の理解、医師による早期診断に役立つ、若年発症 MSA の有用な特異的特徴が明らかになった。

(監訳: 梶 龍児)

● KEY WORD ● 多系統萎縮症, ミオクローヌス, 線条体黒質変性症, オリーブ橋小脳変性症

Table 3 病理学的に確定診断された若年発症 MSA (young-onset MSA; YOMSA) と病理学的に確定診断された若年発症 PD (young-onset PD; YOPD) との比較

Characteristic	YOMSA, n = 7 ^a	YOPD, n = 16	P Value
Mean age (SD)	37.9 (2.0)	37.2 (0.42)	.39
Presenting feature			
Rest tremor	57.1	62.5	.81
Postural tremor	42.9	6.25	.03*
Autonomic	71.4	0	.0001*
Motor features			
Gait and postural impairment, %	42.9	31.3	.59
Dystonia limb/laryngeal, %	42.9	43.8	.96
Myoclonic tremor	28.6	0	.03 ^b
Treatment response			
Levodopa response ^b	71.4	100	.04 ^b
Dopa-induced dyskinesia total	42.9	93.7	.01 ^b
Orofacial dyskinesia	28.6	0	.03 ^b
Off-period foot dystonia	0	43.8	.04 ^b
Clinical signs, %			
Pyramidal signs	71.4	0	.0001 ^b
Limb ataxia, %	42.9	0	.005 ^b
OH	85.7	18.8	.003 ^b
Urinary incontinence (catheter required)	57.1	25	.14

OH = 起立性低血圧, SD = 標準偏差

^a 患者 8 例中 7 例で完全なデータが得られた。

^b $p < 0.05$ は、割合 (%) の差が統計学的に有意であることを示唆する (t 検定)。

レビー小体型認知症におけるアミロイド沈着の 臨床上および画像上の関連要因

Clinical and Imaging Correlates of Amyloid Deposition in Dementia With Lewy Bodies

*Paul C. Donaghy, PhD, Michael J. Firbank, PhD, Alan J. Thomas, PhD, Jim Lloyd, PhD, George Petrides, MBBS, Nicola Barnett, MSc, Kirsty Olsen, MSc, and John T. O'Brien, DM

*Institute for Ageing and Institute of Neuroscience, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

Movement Disorders, Vol. 33, No. 7, 2018, pp.1130–1138

背景

レビー小体型認知症（DLB）患者ではアミロイド沈着がよくみられるが、その病態生理学的な意義は不明である。

目的

本研究の目的は、DLBにおけるアミロイド沈着と、臨床プロファイル、灰白質容積および脳血流との関連性を検討することである。

方法

DLB患者（37例）、アルツハイマー病（AD）患者（20例）および対照被験者（20例）を対象に、詳細な臨床評価を行い、3T MRI検査および¹⁸F-Florbetapir PET-CT検査（早期像では皮質血流、遅延像ではアミロイド沈着を評価）を実施した。アミロイド画像は目視により陽性または陰性に分類した。画像解析には、統計的パラメトリックマッピング（statistical parametric mapping; SPM）8を用いた。

結果

アミロイド陽性およびアミロイド陰性のDLBの症例間において、年齢（ $p = 0.78$ ）、全般的認知機能障害（ $p = 0.83$ ）、機能障害の程度（ $p = 0.80$ ）、その他の検討した

あらゆる臨床または認知機能評価尺度に有意差は認められなかった（一般線形モデルまたはロジスティック回帰、年齢および教育年数を共変量とする）。海馬および灰白質容積にも有意差は認められなかった。一方で、アミロイド陽性DLB症例では、アミロイド陰性症例に比べ、内側側頭葉の血流が低下していた（ $p = 0.03$ 、一般線形モデル、年齢、性別および教育年数を共変量とする）。ただし、内側側頭葉血流、海馬容積および認知機能評価を組み合わせても、DLBにおけるアミロイドの沈着の有無を正確に予測することはできなかった。

結論

DLBにおいてアミロイド沈着は、臨床的または神経心理学的プロファイルの変化との関連を示さなかったが、内側側頭葉の機能障害を示す画像所見との関連は認められた。DLBにおけるアミロイド沈着を臨床像や他の画像所見に基づいて特定することはできず、PET画像または脳脊髄液（cerebrospinal fluid; CSF）による直接評価が必要と考えられる。

（監訳：宇川 義一）

● KEY WORD ● レビー小体型認知症, アミロイド, 陽電子放出断層撮影, florbetapir

Table 4 皮質のFlorbetapir による平均 SUVR と皮質萎縮および血流との関連性

Imaging Measure	β (95% CI)	<i>P</i>
Hippocampal vol.	-0.29 (-0.60 to 0.03)	.07
Gray matter vol.	0.15 (-0.23 to 0.53)	.42
Parietal perf.	0.21 (-0.23 to 0.65)	.33
Occipital perf.	0.34 (-0.12 to 0.81)	.14
MTL perf.	-0.52 (-0.87 to -0.17)	.005
Occipital:MTL perf.	0.65 (0.34 to 0.96)	<.001

皮質のFlorbetapir による平均 SUVR との線形回帰分析。解析では年齢、性別および教育年数を独立変数とした。海馬および灰白質容積は全頭蓋内容積に対する相対値で示す。SUVR = 標準化取り込み値比 (Standardized Uptake Value Ratio), vol. = 容積 (volume), MTL = 内側側頭葉 (medial temporal lobe), perf. = 血流 (perfusion)

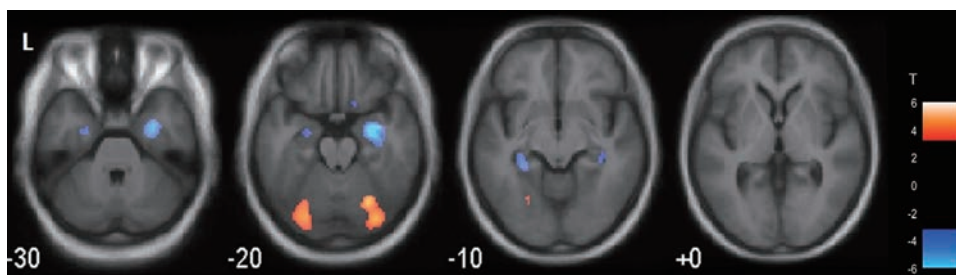


Figure 1 DLB におけるアミロイド沈着と脳血流とのボクセル・ベースの相関。未補正の画像では ($p < 0.001$, 一般線形モデル, 年齢, 性別および全頭蓋内容積を共変量とする), アミロイド沈着と脳血流との正の相関を示す 2つの後頭葉クラスターと負の相関を示す 2つの海馬クラスターが認められた。Family-wise error 補正後 (提示していない), 右海馬クラスターで有意水準に近い値が認められた ($p = 0.07$, 一般線形モデル, 年齢, 性別および全頭蓋内容積を共変量とする)。

第 I 相パーキンソン病臨床試験におけるスマートフォンを利用した検査法の評価：探索的評価項目としての可能性

Evaluation of Smartphone-Based Testing to Generate Exploratory Outcome Measures in a Phase 1 Parkinson's Disease Clinical Trial

*Florian Lipsmeier, PhD, Kirsten I. Taylor, PhD, Timothy Kilchenmann, MSc, Detlef Wolf, MSc, Alf Scotland, MSc, Jens Schjodt-Eriksen, PhD, Wei-Yi Cheng, PhD, Ignacio Fernandez-Garcia, PhD, Juliane Siebourg-Polster, PhD, Liping Jin, MD, Jay Soto, BS, Lynne Verselis, MA, Frank Boess, PhD, Martin Koller, MD, Michael Grundman, MD, Andreas U. Monsch, PhD, Ronald B. Postuma, MD, Anirvan Ghosh, PhD, Thomas Kremer, PhD, Christian Czech, PhD, Christian Gossens, PhD, and Michael Lindemann, PhD

*Roche Pharma Research and Early Development, pRED Informatics, Pharmaceutical Sciences, Clinical Pharmacology, and Neuroscience, Ophthalmology, and Rare Diseases Discovery and Translational Area, Roche Innovation Center Basel, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland

Movement Disorders, Vol. 33, No. 8, 2018, pp.1287–1297

背景

どこでも利用可能なデジタル技術（スマートフォン付属センサー等）の普及により、神経疾患〔パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）等〕の生物医学研究と治療モニタリングが根底から変化し、デジタル・バイオマーカーという新領域が創出される可能性がある。

目的

本研究では、PD を対象に、スマートフォンを利用したデジタル・バイオマーカーの実現可能性、信頼性および妥当性を臨床試験において評価した。

方法

PD 患者 44 例を対象とした 6 ヶ月間の第 Ib 相臨床試験のデータを検討した。これとは独立した 45 日間の試験における、年齢をマッチさせた健常被験者 35 例を対照群とした。被験者は 6 種類の能動的運動検査（持続発声、安静時振戦、姿勢時振戦、指タップ、バランス、歩行）

を毎日実施し、また、日中スマートフォンを携帯した（受動的モニタリング）。受動的モニタリングでは、スマートフォンのジャイロスコープおよび加速度計データを利用し、歩行時間や起立動作等を評価した。

結果

被験者による検査実施状況は容認可能な遵守レベルに達しており、PD 患者の能動的検査の完了率は週 7 回中平均 3.5 回であった。スマートフォン付属センサー機能を利用した評価項目の再検査信頼性は中程度ないし高かった（平均級内相関係数 = 0.84）。いずれの能動的および受動的検査項目でも PD 患者と対照被験者との有意な鑑別が可能であった ($p < 0.005$, 線形混合効果モデルまたは Mann-Whitney U 検定)。また、持続発声を除くすべての能動的検査項目において、対応する International Parkinson and Movement Disorder Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)

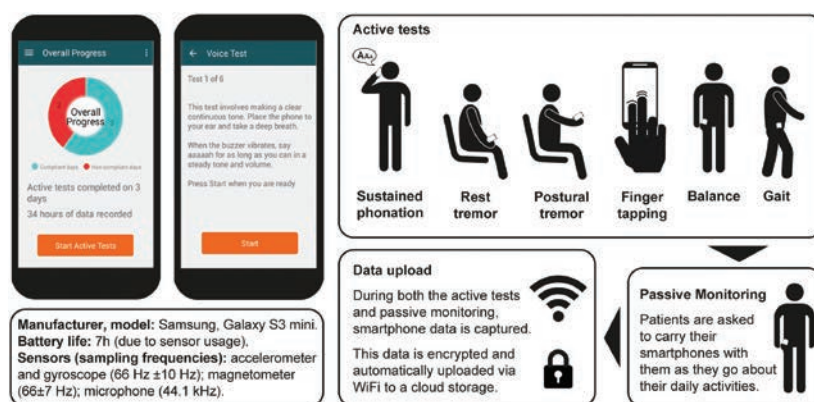


Figure 1 スマートフォンのアプリケーション画面と毎日の評価のワークフロー。スマートフォン（Galaxy S3 mini; Samsung, Seoul, South Korea）は、カスタムアプリケーション（Roche PD Mobile Application v1; Roche, Basel, Switzerland）のみがプレインストールされている状態で被験者に提供。このアプリケーションを利用して毎日 6 種類の能動的検査を実施し、日常生活で収集されたセンサーデータを記録した（「受動的モニタリング」）。被験者にはスマートフォンをズボンのポケットまたは小型ウエストバッグに入れて携帯するよう求めた。

の臨床重症度評価との有意な関連が認められた（線形混合効果モデル）。受動的モニタリングでは、歩行時間と姿勢反射障害・歩行障害の平均スコアとの間に有意な関連が認められた（ $p = 0.005$, Mann-Whitney U 検定）。注目すべき点として、施設来院時に実施した MDS-UPDRS で PD の徴候がないと判定された PD 患者においても、今回のモニタリング手順（姿勢時振戦を除く、スマートフォンを利用したすべての能動的および受動的検査項目）により異常が検出された。

結論 -----
本研究の結果から、スマートフォンを利用したデジタル・バイオマーカーが実現する可能性が示された。スマートフォン付属センサーから提供される PD の臨床症状データは、信頼性が高く、妥当性および臨床的意義を有し、感度が高いことも明らかとなった。

（監訳：近藤 智善）

● **KEY WORD** ● デジタルヘルス, デジタル・バイオマーカー, パーキンソン病, 臨床試験, 遠隔患者モニタリング

Table 1 PD 患者および対照被験者の試験開始時の背景因子および臨床的特徴

Characteristic	PD	Controls	Difference (P Value)
N	43	35	
Age (yr)	57.5 ± 8.45	56.23 ± 7.83	0.5
Male Female	35 8	27 8	0.64
H & Y stage	1.91 ± 0.48	n/a	
Total MDS-UPDRS ^a	45.41 ± 17.22	3.17 ± 2.7	<0.001
MDS-UPDRS I	6.91 ± 4.71	1.80 ± 2.08	<0.001
MDS-UPDRS II	9.21 ± 6.10	0.23 ± 0.73	<0.001
MDS-UPDRS III	27.67 ± 11.22	1.14 ± 1.06	<0.001
MDS-UPDRS IV	1.63 ± 2.65	0 ± 0	<0.001
MoCA	26.86 ± 2.46	28.34 ± 1.35	0.001
Mean disease duration (yr)	3.51 ± 2.86	n/a	
Proportion of patients taking dopaminergic medication	81%	n/a	
Experiencing fluctuations (%) ^b	37% (30% experience at least a slight impact)	n/a	
MDS-UPDRS-defined TD and PIGD PD subtypes	29 TD; 9 PIGD; 5 indeterminate	n/a	
Experiencing dyskinesia (%) ^c	9.3%	n/a	

データは平均値 ±SD または割合で示す。

^aMDS-UPDRS 総スコア (Total MDS-UPDRS) = MDS-UPDRS Part I (精神機能, 行動および気分) + MDS-UPDRS Part II (日常生活動作) + MDS-UPDRS Part III (運動機能)

^bMDS-UPDRS 項目 4.3 「オフ状態で過ごす時間 > 0」である患者の割合。

^cMDS-UPDRS 項目 4.1 「ジスキネジア出現時間 > 0」である患者の割合。PD 患者 1 例では、MDS-UPDRS 項目 4.2 > 0 で示される、ジスキネジアの機能への影響が認められた。

TD = 振戦優位型, n/a = 該当せず

Table 2 能動的および受動的モニタリングを行った各検査項目におけるスマートフォンセンサー機能と対応する MDS-UPDRS 項目スコア。再検査信頼性, 対照被験者と PD 患者との差の検出力, 臨床症状重症度との関連性, 臨床的に「徴候なし」と判定された PD 患者における徴候の検出力も示す。

Activity	Sensor Feature and Unit	MDS-UPDRS Item(s)	Test-Retest Reliability of Sensor Feature	Controls vs. All PD		PD Participants: Relationship Between Active Test Feature and MDS-UPDRS Item(s) Score		Controls vs. PD Subgroup Rated as Having No Symptoms (MDS-UPDRS score = "0") at Respective Site Visit	
				t Value	P Value	t Value	P Value	t Value	P Value
Active tests				ICC					
Sustained phonation	MFCC2	2.1	0.82	-4.48	<0.001	-0.36	n.s.	-3.29	<0.001
Rest tremor	Skewness	3.18	0.90	7.6	<0.001	2.17	0.033	5.5	<0.001
Postural tremor	Power (m ² /s ³)	2.10	0.97	4.42	<0.001	2.61	0.011	0.83	n.s.
Finger tapping	Tap variability	2.5	0.64	8.46	<0.001	2.18	0.028	6.95	<0.001
Balance	Mean velocity (m/s)	3.13	0.80	8.29	<0.001	2.38	0.027	5.16	0.005
Gait	Turn speed (degree/s)	PIGD	0.88	-9.31	<0.001	-2.45	0.022	-8.25	<0.001
Passive monitoring				ICC					
Walking	Turn speed (degree/s)	Average PIGD	n/a	1,392	<0.001	-3.01	0.005	229	0.018
Sit-to-stand transitions	Sit-to-stand transitions (#/hour)	Average PIGD	n/a	1,087	0.005	-1.48	n.s.	250	n.s.
Walking vs. not walking	Activity ratio (%)	Average PIGD	n/a	1,392	<0.001	-2.02	0.055	321	0.003

能動的検査の t 値は、特定の MDS-UPDRS 項目と選択した検査項目との関連性を定量する線形混合効果モデルによるものであり、同一被験者での経時的な検査の反復も考慮している。受動的モニタリングの U 値は Mann-Whitney U 検定による。

MFCC2 = メル周波数ケプストラム係数 2, n/a = 該当せず, n.s. = 非有意, STS = 起立 / 着座動作

血清コレステロール高値とパーキンソン病リスク低下： スタチン非投与コホート研究

Higher Serum Cholesterol and Decreased Parkinson's Disease Risk: A Statin-Free Cohort Study

*Violetta Rozani, MA, Tanya Gurevich, MD, Nir Giladi, MD, Baruch El-Ad, MD, Judith Tsamir, MPH, Beatriz Hemo, MA, and Chava Peretz, PhD

*Department of Epidemiology, School of Public Health, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

Movement Disorders, Vol. 33, No. 8, 2018, pp.1298–1305

背景

血清コレステロール高値は、冠動脈疾患および脳卒中の確立したリスク因子である。神経変性における血清コレステロールの役割は明らかにされていない。

目的

スタチン投与を受けていない被験者において、血清コレステロール値の経過とパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) リスクとの関連性を評価した。

方法

スタチン投与を受けていない被験者 261,638 例 (血清コレステロールの初回検査時の年齢：40～79 歳，男性：42.7%) を対象とし、総コレステロール，低密度リポ蛋白質コレステロールおよび高密度リポ蛋白質コレステロールを反復測定する地域住民コホート研究を 1999～2012 年に実施した。初回コレステロール検査から PD の発症，死亡または試験終了まで，被験者を追跡調査した。PD の発症は，妥当性が検証された抗 PD 治療薬追跡アプローチにより評価した。性別および年齢で層別化し，時間依存性コレステロール変数を含む Cox モデルを適用し，PD ハザード比を推定した。

結果

計 764 例の PD 新規発症例が平均 7.9 (± 3.6) 年の追跡調査期間中に認められた (65 歳以上の年齢群における PD 発症率：3.3%)。男性において，総コレステロール値および低密度リポ蛋白質コレステロール値の中間および最高三分位は，最低三分位に比べ，PD リスクの低下と有意に関連した (Cox モデル)。中間および最高三分位の年齢プール・ハザード比 (95%信頼区間) は，総コレステロール値ではそれぞれ 0.82 (0.66～1.01) および 0.71 (0.55～0.93)，低密度リポ蛋白質コレステロール値ではそれぞれ 0.80 (0.65～0.98) および 0.72 (0.54～0.95) であった。女性において，総コレステロール値および低密度リポ蛋白質コレステロール値と PD リスクとの関連性は有意ではなかった。高密度リポ蛋白質コレステロール値については，男女とも，有意な関連性は認められなかった。

結論

男性では，総コレステロール高値および低密度リポ蛋白質コレステロール高値の経過から PD リスクの低下が示唆された。疾患の発症予防におけるコレステロールの潜在的役割については，今後さらに検討する必要がある。

(監訳：高橋 良輔)

● KEY WORD ● パーキンソン病，コレステロール値の経過，スタチン非投与コホート研究

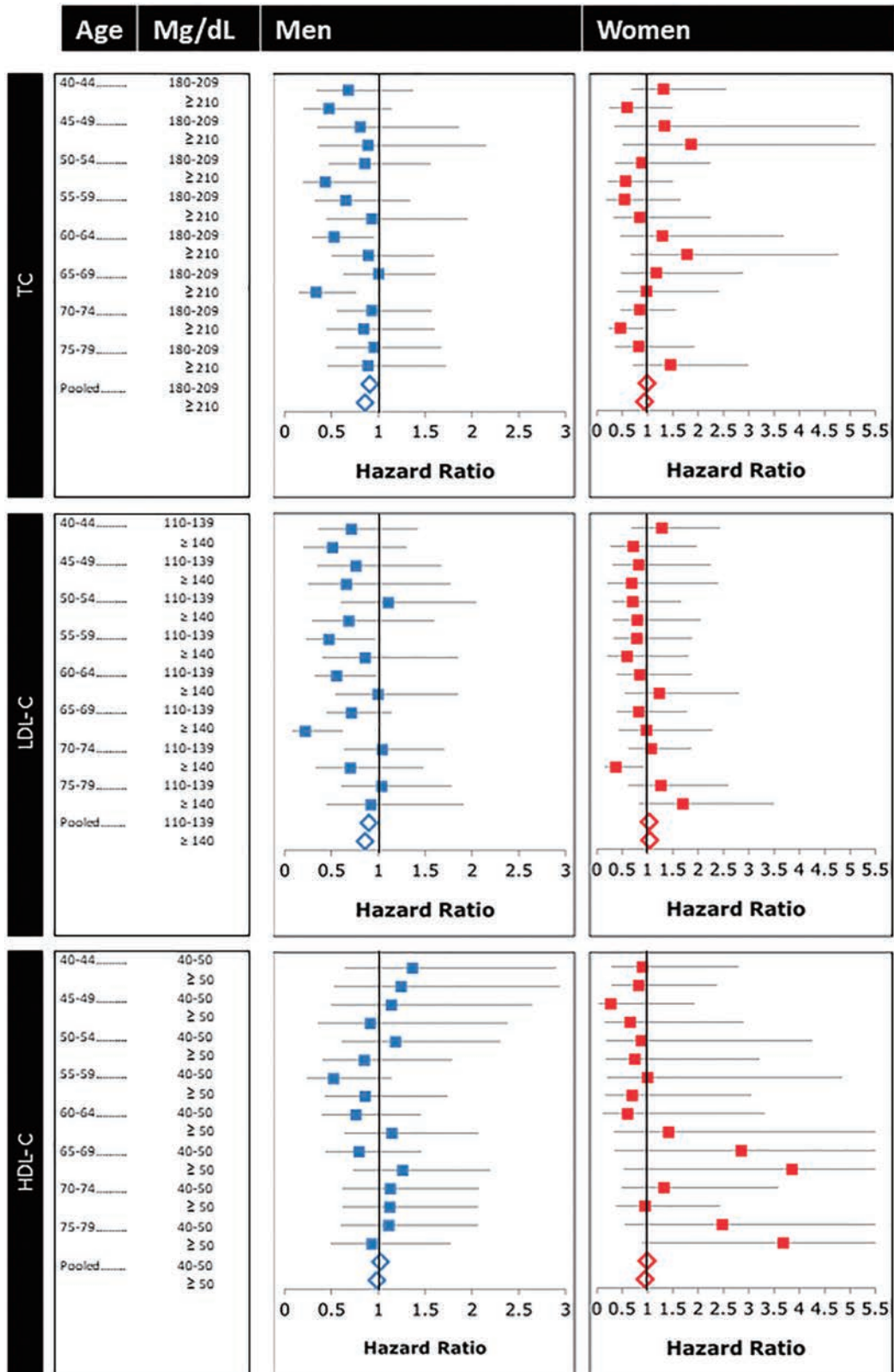


Figure 2 年間コレステロール値 (TC, LDL-C, HDL-C) に伴う PD リスクの補正ハザード比と 95%信頼区間 (性別および初回血液検査時の年齢群別に示す)。TC = 総コレステロール, LDL-C = 低密度リポ蛋白質コレステロール, HDL-C = 高密度リポ蛋白質コレステロール。

パーキンソン病における低脂肪食とケトン食の比較： 予備的な無作為化比較試験

Low-Fat Versus Ketogenic Diet in Parkinson's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial

*Matthew C.L. Phillips, MSc, FRACP, Deborah K.J. Murtagh, Linda J. Gilbertson, BLitComm, PGCert(Nursing), Fredrik J.S. Asztely, PhD, FRACP and Christopher D.P. Lynch, MD, FRACP

*Department of Neurology, Waikato Hospital, Hamilton, New Zealand

Movement Disorders, Vol. 33, No. 8, 2018, pp.1306-1314

背景

予備的研究から、食事療法がパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の運動症状と非運動症状に影響を及ぼす可能性が示唆されているが、脂肪と炭水化物の理想的な摂取比率については見解が一致していない。

目的

PD患者を対象とする神経内科外来において、低脂肪・高炭水化物食とケトン食*の妥当性、安全性および有効性を比較するため、予備的な無作為化比較試験を実施した。

方法

食事療法に関する臨床試験中のPD患者の支援を目的としたプロトコルを開発した。低脂肪食群またはケトン食群に患者を無作為に割り付けた。主要評価項目は、Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part I～IVにおける8週間の群内および群間変化とした。

結果

患者47例を食事療法群に無作為に割り付けた。うち44例が実際に食事療法を開始し、38例が本試験を完了した(食事療法を開始した患者の試験完了率は86%)。ケトン食群では生理学的ケトーシスが維持された。MDS-UPDRSスコアは両群で有意に低下した(Wilcoxon符号

付順位検定)。ただし、MDS-UPDRS Part I(精神機能、行動および気分)のスコア低下は、ケトン食群(-4.58±2.17ポイント、試験開始時のPart Iスコアから41%の改善)で低脂肪食群(-0.99±3.63ポイント、11%の改善)よりも顕著であり($p < 0.001$, Mann-Whitney U検定)、低下の群間差が最も大きかった項目は、「排尿の問題」、「痛みおよび他の感覚異常」、「疲労」、「日中の眠気」、「認知障害」であった。MDS-UPDRS Part II～IVでは、スコア低下に群間差は認められなかった。最も高い頻度でみられた有害な影響は、低脂肪食群では過度の空腹感、ケトン食群ではPDによる振戦および/または筋強剛の間欠的な増悪であった。

結論

8週間にわたる低脂肪食またはケトン食の継続は、PD患者にとって妥当かつ安全である。両者の食事療法群で、運動症状と非運動症状に有意な改善が認められたが(Wilcoxon符号付順位検定)、非運動症状の改善はケトン食群でより顕著であった。

(監訳：野元 正弘)

※訳注：炭水化物の摂取を減らし、代わりに脂肪が分解されて生じるケトン体がエネルギーとして体内で利用される。食事療法の一つで、小児の難治性てんかんに時に使われている。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 低脂肪食, ケトン食, MDS-UPDRS

Table 2 MDS-UPDRS Part I ~ IV スコアと代謝パラメータの変化

	Low-fat group (n = 23)			Ketogenic group (n = 24)			P Value (between groups)
	Baseline	Week 8	Change	Baseline	Week 8	Change	
Part 1 (nonmotor daily living experiences)	8.96 ± 4.34	7.96 ± 6.56	-0.99 ± 3.63	11.15 ± 4.15	6.57 ± 4.09	-4.58 ± 2.17	<0.001
Part 2 (motor daily living experiences)	11.13 ± 5.59	9.80 ± 6.81	-1.33 ± 3.28	12.75 ± 5.30	9.62 ± 5.64	-3.13 ± 4.01	0.11
Part 3 (motor examination)	34.93 ± 13.40	26.36 ± 13.58	-8.58 ± 5.50	36.48 ± 13.29	30.20 ± 12.88	-6.27 ± 4.07	0.055
Part 4 (motor complications)	4.33 ± 4.44	3.54 ± 4.86	-0.79 ± 2.71	4.90 ± 3.95	3.33 ± 3.02	-1.56 ± 2.45	0.32
Weight (kg)	78.13 ± 19.45	73.26 ± 17.99	-4.87 ± 2.47	83.71 ± 19.38	79.34 ± 17.13	-4.37 ± 3.00	0.55
BMI	26.96 ± 6.35	25.28 ± 5.95	-1.67 ± 0.79	27.77 ± 5.29	26.31 ± 4.46	-1.46 ± 1.01	0.30
HbA1C (mmol/mol)	34.67 ± 5.22	34.18 ± 3.74	-0.49 ± 2.72	36.15 ± 8.60	34.72 ± 5.68	-1.42 ± 4.12	0.095
Triglycerides (mmol/L)	1.71 ± 0.88	1.45 ± 0.55	-0.26 ± 0.74	1.81 ± 1.18	1.71 ± 0.81	-0.10 ± 0.63	0.46
HDL (mmol/L)	1.51 ± 0.47	1.40 ± 0.38	-0.11 ± 0.22	1.50 ± 0.44	1.89 ± 0.75	+0.40 ± 0.59	<0.001
LDL (mmol/L)	2.74 ± 0.82	2.35 ± 0.77	-0.40 ± 0.30	2.73 ± 1.06	3.42 ± 1.37	+0.70 ± 0.67	<0.001
Total cholesterol (mmol/L)	5.03 ± 1.00	4.40 ± 0.93	-0.63 ± 0.51	5.03 ± 1.05	5.98 ± 1.39	+0.94 ± 0.80	<0.001
Urate (mmol/L)	0.30 ± 0.08	0.28 ± 0.08	-0.02 ± 0.03	0.30 ± 0.08	0.33 ± 0.08	+0.03 ± 0.05	<0.001
CRP (mmol/L)	2.95 ± 2.99	1.95 ± 1.79	-1.00 ± 3.57	1.95 ± 1.59	2.24 ± 1.26	+0.29 ± 1.93	0.10

値は平均値 ± 標準偏差で示す。

太字の値は、スコアおよびパラメータの変化である。概数としたため、一部の値は絶対値の差と 0.01 異なる。

p 値は、スコアおよびパラメータの群間（群内ではない）変化に関するものである（Mann-Whitney U 検定）。

Table 3 試験期間中のいずれかの時点で認められた有害な影響

	Low-fat group (n=23)		Ketogenic group (n=24)	
	Weeks 1-4	Weeks 5-8	Weeks 1-4	Weeks 5-8
Exacerbated tremor and/or rigidity	3 (13%)	5 (22%)	12 (50%)	7 (29%)
Increased irritability	4 (17%)	3 (13%)	8 (33%)	2 (8%)
Excessive hunger	5 (22%)	6 (26%)	4 (17%)	1 (4%)
Excessive thirst	1 (4%)	3 (13%)	6 (25%)	5 (21%)
Feeling lightheaded	2 (9%)	4 (17%)	2 (8%)	2 (8%)
Nausea	0	0	7 (29%)	3 (13%)
Sugar cravings	2 (9%)	1 (4%)	3 (13%)	3 (13%)
Palpitations	1 (4%)	3 (13%)	1 (4%)	2 (8%)
Headache	1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)	2 (8%)

網膜のリン酸化 α -シヌクレインはパーキンソン病における病理学的重症度のバイオマーカーである

Phosphorylated α -Synuclein in the Retina Is a Biomarker of Parkinson's Disease Pathology Severity

*Isabel Ortuño-Lizarán, BSc, Thomas G. Beach, MD, PhD, Geidy E. Serrano, PhD, Douglas G. Walker, PhD, Charles H. Adler, MD, PhD, and Nicolás Cuenca, PhD

*Department of Physiology, Genetics and Microbiology, University of Alicante, Spain

Movement Disorders, Vol. 33, No. 8, 2018, pp.1315-1324

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では、視覚の変化 (例, 視力低下, コントラスト感度低下, 運動知覚低下) と網膜電図の反応減弱が高頻度にみられる。PD の病理学的変化は脳の病的な α -シヌクレイン沈着を主な所見とするが, シヌクレイノパチーの網膜への影響についてはほぼ解明されていない。

目的

PD の剖検例および偶発的に発見されたレビー小体病の剖検例を対象に, 網膜と脳の α -シヌクレイン沈着の相関を検討する。

方法

PD (9 例), 偶発的に発見されたレビー小体病 (4 例) および対照 (6 例) の剖検例において, 網膜のリン酸化 α -シヌクレインを免疫組織化学的方法で評価し, 網膜のシヌクレイノパチーと脳の疾患重症度の指標を比較検討した。

結果

網膜におけるリン酸化 α -シヌクレインの免疫反応性は, 対照群では全く認められなかった。一方, PD の全例と偶発的に発見されたレビー小体病の 4 例中 3 例では, リン酸化 α -シヌクレイン沈着が神経節細胞の核周部, 樹

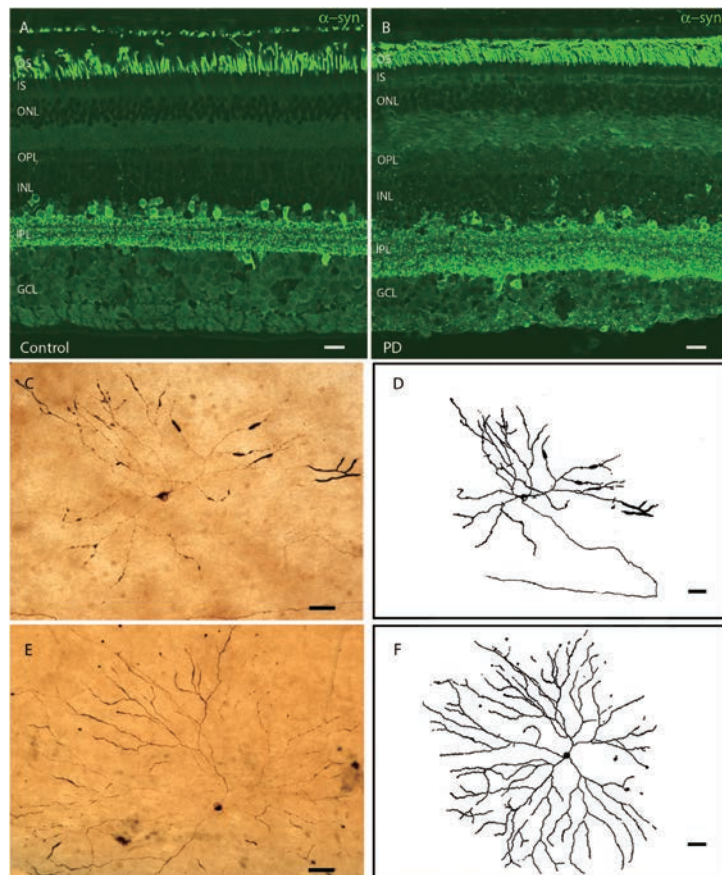


Figure 1 α -シヌクレイン (α -synuclein; α -syn) およびリン酸化 α -シヌクレイン (phosphorylated α -synuclein; p-syn) の免疫組織化学染色パターン。(A, B) 対照 (左) および PD (右) の網膜の横断切片における α -syn 染色 (緑色)。免疫染色のパターンと強度について, 対照と PD との間で差は認められなかった。(C ~ F) p-syn の蓄積が認められる PD の網膜の神経節細胞。(D) および (F) は, それぞれカメラ・ルシダを用いた (C) および (E) の描画。対照の網膜では, p-syn 染色陽性の構造または細胞は全く認められなかった(データは提示していない)。スケールバー (A, B) = 20 μ m, (C ~ F) = 50 μ m。

状突起および軸索に認められ、その一部は脳のレビー小体およびレビー神経突起と類似していた。網膜のレビー小体型シヌクレイノパチーの病変密度は、脳のレビー小体型シヌクレイノパチーの病変密度、PDの病理学的病期の統一基準、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の運動機能スコアと有意な相関を示した (Spearman 相関)。

結論 -----
これらのデータから、リン酸化 α -シヌクレインは脳と

並行して網膜にも蓄積し、パーキンソニズムまたは認知症の臨床徴候がまだ発現していない早期にも認められることが示唆された。したがって、網膜から、脳の病理学的重症度を示す *in vivo* 指標が得られ、網膜での病変検出が診断および疾患進行のモニタリングに役立つ可能性がある。

(監訳：望月 秀樹)

● KEY WORD ● パーキンソン病, ヒト, 網膜, リン酸化 α -シヌクレイン, 視覚

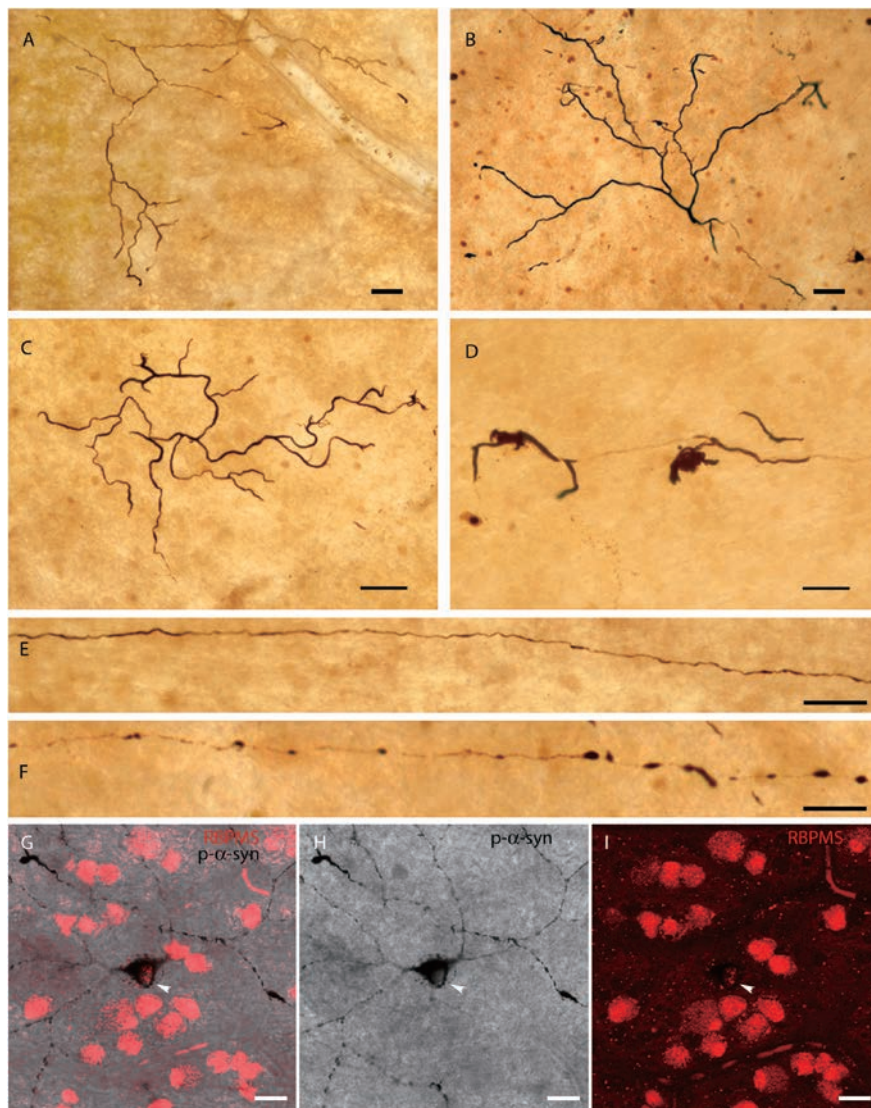


Figure 2 PDの網膜における他の p-syn 免疫反応陽性構造。(A, B) p-syn を含有する神経節細胞層の外見正常な樹状細胞。(C, D) 変性過程に典型的な異常・変形形態を示す p-syn 蓄積樹状細胞。(E, F) PDの網膜における p-syn 染色陽性の長い軸索。(G ~ I) PDの網膜における RBPMS (RNA-binding protein with multiple splicing) (赤色) と p-syn (黒色) の二重染色。矢印は、RBPMS 染色陽性の p-syn 含有神経節細胞の細胞体を示す。スケールバー (A ~ F) = 50 μ m, (G ~ I) = 20 μ m。

グルコセブレロシダーゼ 1 遺伝子変異保有パーキンソン病患者における血中リゾスフィンゴ脂質の蓄積

Blood Lysosphingolipids Accumulation in Patients With Parkinson's Disease With Glucocerebrosidase 1 Mutations

****Sofya Pchelina, DSci, Galina Baydakova, PhD, Mikhael Nikolaev, Konstantin Senkevich, MD, Anton Emelyanov, PhD, Alena Kopytova, Irina Miliukhina, PhD, MD, Andrey Yakimovskii, MD, DSci, Alla Timofeeva, MD, PhD, Olga Berkovich, MD, DSci, Ekaterina Fedotova, MD, PhD, Sergey Illarioshkin, MD, DSci and Ekaterina Zakharova, MD, DSci

* Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre (Kurchatov Institute), St. Petersburg, Russian Federation

** First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation

*** Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Movement Disorders, Vol. 33, No. 8, 2018, pp.1325–1330

緒言

グルコセブレロシダーゼ 1 をコードする遺伝子 (*GBA*) の変異は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の遺伝的寄与因子として最も高い頻度で見られ、*GBA* 変異保有 PD 患者におけるグルコセブレロシダーゼ 1 酵素活性低下が報告されている。しかし、この酵素活性低下によりリゾスフィンゴ脂質が蓄積するかどうかは不明である。

方法

GBA 変異保有 PD 患者 (23 例)、孤発性 PD 患者 (105 例)、ゴーシェ病患者 (32 例)、対照被験者 (88 例) を対象に、乾燥血液スポット中のヘキサシルスフィンゴシン、グロボトリアオシルスフィンゴシン、スフィンゴミエリン、スフィンゴミエリン-509 の各濃度を、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法で測定した。

結果

GBA 変異保有 PD 患者では、孤発性 PD 患者 ($p < 0.001$) および対照被験者 ($p < 0.0001$) との比較において、ヘキサシルスフィンゴシン濃度が高かった (Kruskal-Wallis 検定)。ヘキサシルスフィンゴシン濃度は、*GBA* 変異保有 PD 患者 (L444P, N370S, 11 例, $p = 0.001$) および *GBA* 多型多様体 (バリエント) 保有 PD 患者 (E326K, T369M, 12 例, $p = 0.04$) で対照被験者と比較して高かった (Kruskal-Wallis 検定)。

結論

GBA 変異保有 PD 患者におけるリゾスフィンゴ脂質の蓄積から、基質合成抑制療法が *GBA* 変異保有 PD 患者の治療方法となる可能性が示唆される。

(監訳：服部 信孝)

● **KEY WORD** ● パーキンソン病, *GBA* 変異, リソソーム, リゾスフィンゴ脂質, LC-MS/MS, ヘキサシルスフィンゴシン

Table 1 各群の背景因子および臨床的特徴

	Glucocerebrosidase 1-PD (M ± SEM), P	Sporadic PD (M ± SEM), P	Controls (M ± SEM), P
n	23	105	88
Mean age, years	64.31 ± 2.17 P = .82 ^a P = .35 ^b	65.24 ± 0.92 P = .06 ^b	61.42 ± 1.18
Disease duration, years	7.88 ± 0.94 P = .23 ^a	7.07 ± 0.53	
Disease onset, years	56.42 ± 1.76 P = .53 ^a	58.17 ± 1.01	
Men, % (n)	47 (9) P = .18 ^a P = .76 ^b	55 (41) P = .07 ^b	45 (29)
Levodopa intake, % (n)	89 (17) P = .001 ^a	44 (30)	

M = 平均値, SEM = 平均値の標準誤差

^a 孤発性 PD 群との比較。

^b 対照群との比較。

Table 2 リゾスフィンゴ脂質の測定に使用した液体クロマトグラフィ (liquid chromatography; LC) およびタンデム質量分析 (tandem mass spectrometry; MS/MS) のパラメータ

HPLC parameters		MS/MS parameters			
Column	Phenomenex Fusin-RP 4 μm 2.1x50 mm	Compound	Transition	Collision Energy (CE)	RT
Column Temperature	50°C	HexSph (GlcSph+GalSph)	462.2 > 282.4	30 V	1.85
Mobile phase A	H ₂ O + 0.1% FA	LysoSM	465.4 > 184.1	28 V	1.84
Mobile phase B	ACN:MeOH + 0.2% FA (50:50)	LysoGb3	786.5 > 282.4	45 V	1.80
Flow rate	0.4 ml/min	LysoSM-509	509.5 > 184.1	35 V	2.63
Injection volume	10 μl	IS (LysoLC)	624.5 > 282.4	35 V	1.82
Autosampler temperature	10°C				
Run time	4 min				

ACN = アセトニトリル, MeOH = メタノール, RT = 保持時間。Ion Source ヒーター温度 (Ion Source heater temperature) = 600°C, ソースガス 1 (source Gas 1) = 50 psi, ソースガス 2 (source Gas 2) = 55 psi, カーテンガス (Curtain Gas) = 20 psi, イオンスプレー電圧 (IonSpray Voltage) = 5,500 V, デクラスタリング電位 (Declustering Potential; DP) = 100 V, エントランス電位 (Entrance Potential; EP) = 7 V, コリジョンセルイグジット電位 (Collision Cell Exit Potential; CXP) = 10 V

Table 3 血中スフィンゴ脂質

Blood sphingolipid	Blood sphingolipid level, median (minimum-maximum), ng/ml, P ^a			
	Gaucher disease n = 32	GBA-PD n = 23	sPD n = 105	Controls n = 88
HexSph (GlcSph + GalSph)	125.33 (18.28-306.7025), P < .0001	1.08 (0.59-3.18), P < .0001	0.92 (0.15-1.83), P = .085	0.86 (0.12-2.51)
LysoGb3	0.91 (0.61-3.43), P < .0001	0.66 (0.22-1.22), P = .229	0.59 (0.05-1.37), P = .181	0.62 (0.01-1.48)
LysoSM	6.94 (1.26-12.96), P = .228	9.87 (1.81-19.89), P = .012	7.23 (0.24-11.6), P = .513	7.65 (0.06-14.7)
LysoSM-509 ^b	1.79 (0.84-10.82), P = .006	1.36 (0.37-2.04), P = .673	1.31 (0.04-2.76) P = .366	1.37 (0.01-2.76)

HexSph = ヘキサシルスフィンゴシン, GlcSph = グルコシルスフィンゴシン, GalSph = ガラクトシルスフィンゴシン, LysoGb3 = グロボトリアオシルスフィンゴシン, LysoSM = リゾスフィンゴミエリン, LysoSM-509 = スフィンゴミエリン-509. p < 0.017, Bonferroni の修正による。

^a 対照群との比較。

^b 中央値の倍数 (multiple of median; MOM) で示す。

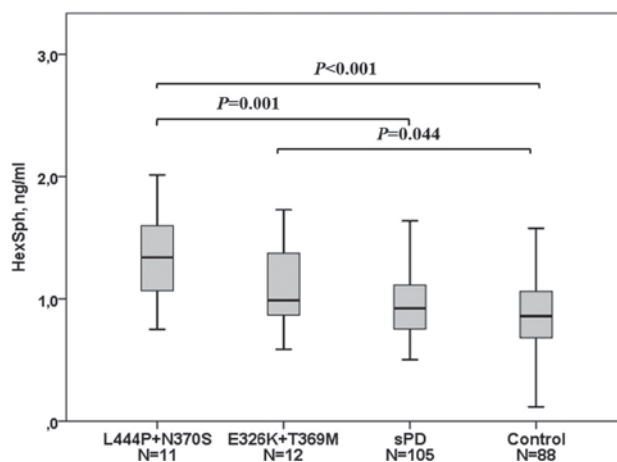


Figure 2 ヘテロ接合 GBA 変異 (N370S, L444P) 保有 PD 患者群, GBA 多型多様体 (バリエント) (E326K, T369M) 保有 PD 患者群, 孤発性 PD 患者群, 対照群のヘキサシルスフィンゴシン (hexosylsphingosines; HexSph) 濃度。

パーキンソン病関連の多遺伝子性荷重 (polygenic load) は早期発症を促すが、長期的進行速度は加速させない

Polygenic Load: Earlier Disease Onset but Similar Longitudinal Progression in Parkinson's Disease

***Stefanie Lerche, PhD, Inga Liepelt-Scarfone, PhD, Isabel Wurster, MD, Claudia Schulte, Eva Schäffer, MD, Benjamin Röben, MD, Gerrit Machetanz, MD, Milan Zimmermann, MD, Selda Akbas, Ann-Kathrin Hauser, Thomas Gasser, MD, Walter Maetzler, MD, Daniela Berg, MD and Kathrin Brockmann, MD

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

**German Center for Neurodegenerative Diseases, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

Movement Disorders, Vol. 33, No. 8, 2018, pp.1349-1353

背景 -----
パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の臨床症状 (表現型) と進行には個体間の多様性を反映して大きなばらつきがみられる。こうした個体間のばらつきは、様々な遺伝構造 (genetic architecture) の影響を受けている可能性がある。

方法 -----
PD 患者 617 例を各患者の「遺伝的荷重 (genetic load)」 [ゲノムワイド関連解析で PD との関連性が知られてい

る 49 の遺伝的多様体 (バリエント) の荷重オッズ比に基づく] により層別化した。臨床パラメータ [Hoehn & Yahr (H & Y) 分類, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能), Mini-Mental State Examination (MMSE), ベックうつ評価尺度 (Beck's Depression Inventory)] を横断的に評価し、一部の患者では 8 年間の経時的評価も実施した。

結果 -----
遺伝的荷重が最も大きい PD 患者は発症年齢が比較的低

Table 1 試験開始時の臨床的特徴

	First Quartile (n = 155)	Second Quartile (n = 154)	Third Quartile (n = 155)	Fourth Quartile (n = 153)	P Value Overall Group Comparison
Male sex, n (%)	100 (65)	102 (66)	99 (64)	81 (53)	0.085
Age [years]	67.0 ± 9.2	66.7 ± 10.4	64.5 ± 10.9 ^{3,4}	64.5 ± 9.4 ²	0.043
Positive family history PD n, (%)	69 (38-88)	70 (38-86)	66 (34-90)	67 (42-84)	0.449
Age at onset [years]	41 (29)	52 (35)	52 (36)	52 (37)	0.449
	61.1 ± 10.5	60.8 ± 11.3	57.6 ± 11.8 ^{3,4}	58.9 ± 10.3 ²	0.018
	62 (31-87)	62 (25-84)	59 (27-85)	60 (33-79)	
Disease duration [years]	5.9 ± 6.2	5.9 ± 5.3	6.9 ± 6.6	5.6 ± 5.1 ^e	0.202
	4 (0-29)	4 (0-31)	5 (0-41)	4 (0-26)	
H & Y	2.0 ± 0.7	2.0 ± 0.7	2.1 ± 0.8	2.0 ± 0.7	0.728 ^f
	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	
UPDRS-III	22.9 ± 10.9	24.0 ± 12.3	21.7 ± 10.6	22.5 ± 10.7	0.676 ^f
	22 (5-46)	24 (5-62)	19 (5-57)	22 (6-50)	
MMSE	27.7 ± 2.9	27.9 ± 2.2	27.3 ± 3.4	28.3 ± 1.9 ^e	0.001 ^f
	29 (15-30)	29 (19-30)	29 (13-30)	29 (18-30)	
BDI	9.5 ± 7.9	9.6 ± 8.6	6.6 ± 6.0	8.0 ± 5.3	0.091
	8 (0-40)	7 (0-35)	5 (0-31)	7 (0-21)	

データは平均値 ± 標準偏差, 中央値 (範囲) または例数 (%) で示す。

¹ 単変量分散分析による年齢補正後の *p* 値。

² 第 1 四分位 対 第 4 四分位, *p* < 0.05 (分散分析)

³ 第 1 四分位 対 第 3 四分位, *p* < 0.05 (分散分析)。

⁴ 第 2 四分位 対 第 3 四分位, *p* < 0.05 (分散分析)。

かったが、遺伝的荷重が最も小さい患者との比較において臨床パラメータの重症度は同程度であった。規定の臨床評価項目に達する疾患の進行を経時的に解析した結果でも、遺伝的荷重が最も大きい患者と最も小さい患者との間で同程度の所見が確認された。

結論 -----
 遺伝的荷重が大きいと発症年齢は低くなるが、一方で、機能する代償機構の効果が高まることで、疾患進行速度は他の患者と同程度に抑えられている可能性がある。

(監訳：望月 秀樹)

● **KEY WORD** ● パーキンソン病, 遺伝的, 経時的

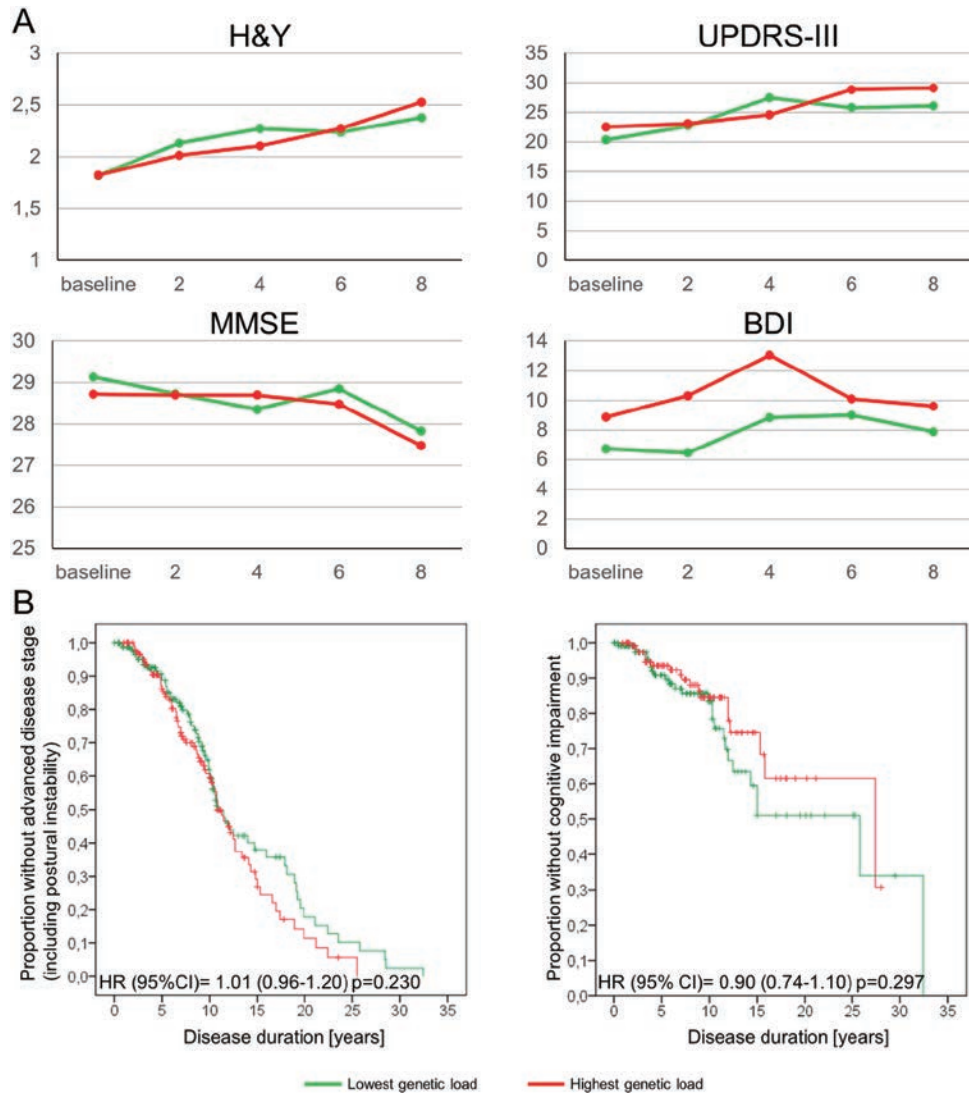


Figure 1 (A) 8年間の試験期間における臨床マーカーの進行。遺伝的荷重が最も大きいサブグループと最も小さいサブグループとの比較。(B) 進行期の疾患病期および認知機能障害のリスクに関する Kaplan-Meier 生存曲線。遺伝的荷重が最も大きいサブグループと最も小さいサブグループとの比較。緑色の線は遺伝的荷重が最も小さい患者（第1四分位）、赤色の線は遺伝的荷重が最も大きい患者（第4四分位）を示す。パート A：各線は、試験参加継続中であり各時点で検討できた被験者における、経時的な平均値を示す。8年間の追跡調査における臨床マーカーの進行は、遺伝的荷重が最も大きいPD患者と最も小さいPD患者との間で同等であった。パート B：Kaplan-Meier 曲線およびハザード比 (hazard ratio; HR) から、「進行期の疾患病期」および「認知機能障害」という評価項目（マイルストーン）の発現頻度および発現までの期間に関し、遺伝的荷重が最も大きい患者と最も小さい患者は同等であることが示されている。

パーキンソン病リスクマーカー陽性者における神経画像異常

Neuroimaging Abnormalities in Individuals Exhibiting Parkinson's Disease Risk Markers

*Marcus Heldmann, PhD, Janna Heeren, MD, Christine Klein, MD, Linus Rauch, MD, Johann Hagenah, MD, Thomas F. Münte, MD, Meike Kasten, MD, and Norbert Brüggemann, MD

*Department of Neurology, University of Lübeck, Lübeck, Germany

Movement Disorders, Vol. 33, No. 9, 2018, pp.1412–1422

背景

前駆期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では、概念上、非運動徴候と軽微な運動異常が様々な形で併発し〔黒質 (substantia nigra; SN) を含む脳幹で神経変性が進行中である〕、経頭蓋超音波検査および核医学画像検査では異常がみられる。明確な PD への進展の予測において、核医学画像検査所見を除くリスクマーカーの有用性は低い。

目的

本研究の目的は、PD のリスクマーカーが脳構造の変化との関連性を示すか否か、また、どの程度の認知機能の変化が PD のリスクマーカーとなるかを検討することである。

方法

嗅覚低下および / または経頭蓋超音波検査による黒質エ

コー輝度上昇を伴う被験者 29 例と、これらの 2 つのリスクマーカーを伴わない対照被験者 28 例を対象に、拡散強調画像解析、ボクセル・ベース・モルフォメトリーおよび皮質厚解析を実施した。古典的なパーキンソン徴候を除外基準とした。被験者全例に対し、遂行機能、学習能力および言語流暢度に関する一連の神経心理学的検査を実施した。

結果

PD リスクマーカー陽性群では、拡散強調画像の平均拡散係数の上昇が 4 つの左半球クラスター (後部視床, 下縦束, 脳弓, 皮質脊髓路) で認められた。後部視床およ

Table 1 リスクマーカー陽性群 (positive risk markers; PR) および対照群 (controls; CONT) の背景因子、衝動性および抑うつ症状

	PR	CONT	<i>P</i>
Number (female)	29 (17)	28 (16)	
Age (y)	67.5 ± 7.5	69.3 ± 7.5	.352 ^a
Years of education (range)	13 (8-24)	13 (9.5-20)	.929 ^a
Handedness			
Right	28	27	
Left or ambidexterity	1	1	
Hyposmia	17/29	0/29	
SN+	9/29	0/29	
Hyposmia and SN+	3/29	0/29	
SN+ _{max} (cm ²)	0.22 ± 0.1	0.13 ± 0.04	<.001 ^a
BSIT percentiles (range)	14 (0-91)	51 (20-99)	<.001 ^a
UPDRS-III (range)	1 (0-9)	3 (0-11)	.099 ^a
IVEQ impulsivity	7.93 ± 2.99	8.68 ± 2.84	.338 ^a
IVEQ empathy (range)	14 (7-18)	15 (9-18)	.91 ^b
IVEG venturesomeness (range)	5 (3-15)	7 (1-12)	.346 ^b
BDI-2 (range)	6 (0-23)	4.5 (0-13)	.066 ^a

SN+ = 黒質エコー輝度上昇 (substantia nigra hyperechogenicity), IVEQ = Impulsiveness-Venturesomeness-Emphathy Questionnaire, BSIT = Brief Smell Identification Test, BDI-2 = ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory) II

^a2 標本 *t* 検定。

^bMann-Whitney *U* 検定。

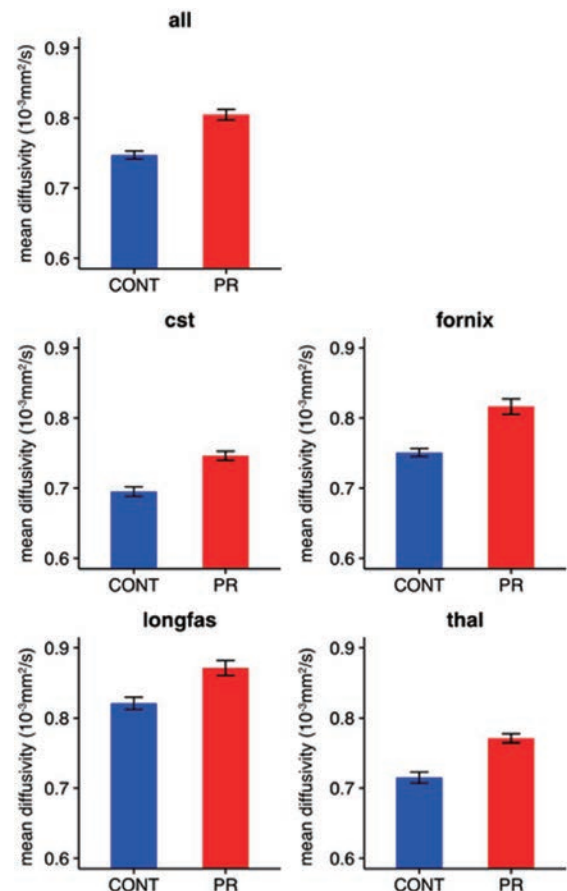


Figure 2 Figure 1 に示すクラスターから抽出した平均拡散係数 (10⁻³ mm²/秒) の群別の平均値。略語は Figure 1 に対応している。

び皮質脊髓路の平均拡散係数と嗅覚機能との間に、負の相関が認められた。平均拡散係数と黒質エコー輝度上昇との間の有意な相関がすべてのクラスターで認められた (Pearson の積率相関)。ボクセル・ベース・モルフメトリーと皮質厚解析では群間差が認められなかった。実施した認知機能検査では、関連する群間差は認められなかった。

結論 -----
 PD 未発症の PD リスクマーカー陽性者では、運動野および辺縁系領域を含む白質において微小構造の変化がみられる。また、本研究では、黒質エコー輝度上昇との関連を示す神経解剖学的所見が初めて明らかになった。

(監訳：山本 光利)

● **KEY WORD** ● パーキンソン病リスクマーカー, 黒質, 経頭蓋超音波検査, 嗅覚低下, 拡散テンソル画像

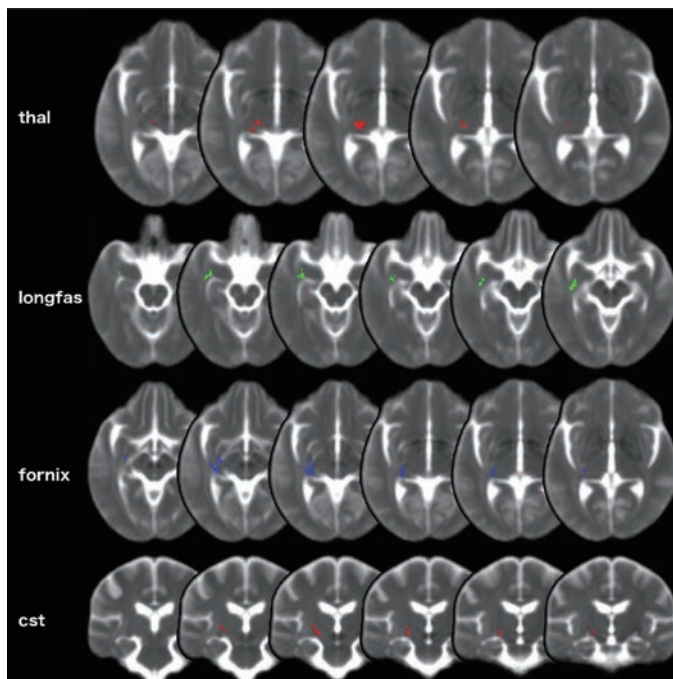


Figure 1 平均拡散係数 (mean diffusivity; MD) の群間差を平均マップ上に示している。色分けしたボクセルは、MD に関する対照群 (CONT) > リスクマーカー陽性群 (PR) の有意差を示す (ノンパラメトリックな並べ替え検定 (permutation test), threshold-free cluster enhancement (TFCE) 法による多重比較の補正, $p < 0.05$)。MD の単位は $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{秒}$ である。thal = 視床のクラスター, longfas = 縦束のクラスター, fornix = 脳弓のクラスター, cst = 皮質脊髓路のクラスター。

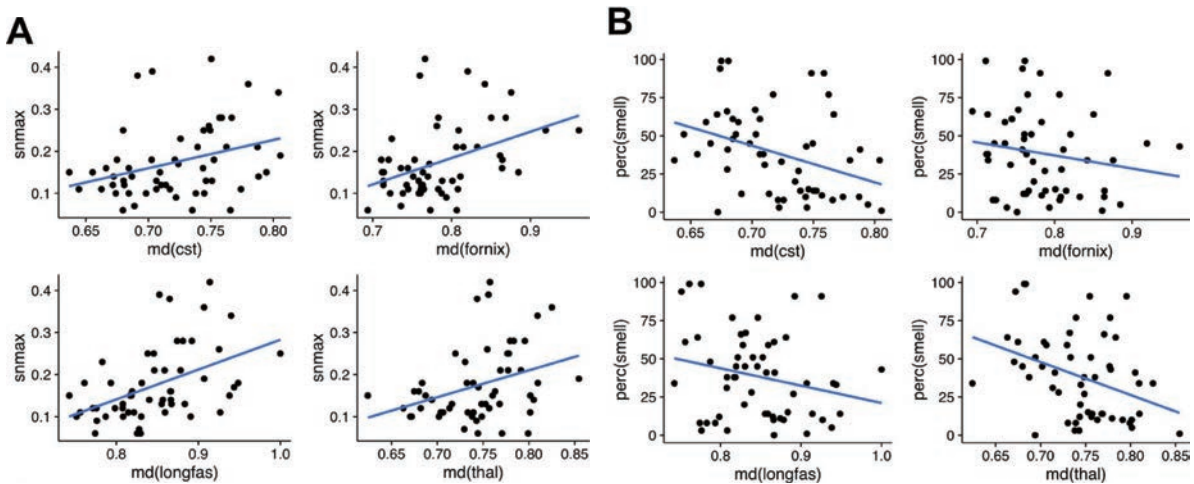


Figure 3 有意な群間差 (ノンパラメトリックな並べ替え検定 (permutation test)) が認められた 4 つのクラスターの平均拡散係数 ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{秒}$) と黒質エコー輝度上昇 (A) および Brief Smell Identification Test (BSIT) パーセンタイル (B) との相関を示す散布図と相関解析。青色の線は回帰直線を示す。

パーキンソン病患者の黒質の磁化率 MRI 画像における特異的な進行パターン

Distinct Progression Pattern of Susceptibility MRI in the Substantia Nigra of Parkinson's Patients

*Guangwei Du, MD, PhD, Mechelle M. Lewis, PhD, Christopher Sica, PhD, Lu He, PhD, James R. Connor, PhD, Ian Kong, PhD, Richard B. Mailman, PhD, and Xuemei Huang, MD, PhD

*Department of Neurology, Penn State University-Milton S. HERSHEY Medical Center, Hershey, Pennsylvania, United States

Movement Disorders, Vol. 33, No. 9, 2018, pp.1423-1431

背景

磁化率 MRI によりパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の病理を推定できる可能性がある。本研究では、黒質の異なる領域における経時的変化を検討した。

方法

PD 患者 72 例および対照被験者 62 例を対象に、試験開始時と 18 ヶ月後に MRI 検査を実施した。黒質緻密部と黒質網様部の R2* マッピング値および定量的磁化率マッピング (quantitative susceptibility mapping; QSM) 値を算出した。混合効果モデルを用い、対照群と PD 患者群または罹病期間が異なる PD 患者サブグループ [早期 (1 年未満), 中期 (5 年未満), 進行期 (5 年超)] を比較した。Pearson の相関分析により、画像所見と臨床評価項目との関連性を評価した。

結果

試験開始時には、R2* 値および QSM 値がすべての PD 患者において黒質緻密部と黒質網様部の両者で高かった (群の効果, $p \leq 0.003$, 混合効果モデル)。経時的には、PD 患者群では対照群に比べて黒質緻密部の R2* 値の上昇が速やかであったが (時間 \times 群, $p = 0.002$, 混合効果モデル), QSM 値ではこうした結果がみられなかった ($p = 0.668$)。黒質網様部の R2* 値および QSM 値の経時的変化について、PD 患者群と対照群との間に差はみられなかったが (時間 \times 群, $p \geq 0.084$)、R2* 値と QSM 値の両者で経時的な低下が認められた (時間の効果, $p \leq 0.004$, 混合効果モデル)。試験開始時の黒質緻密部の R2* 値は、すべての PD 患者サブグループで高かったが (群, $p \leq 0.006$, 混合効果モデル), 経時的に有意に速やかな上昇が認められたのは進行期 PD 患者サブグループのみであり (時間 \times 群, $p < 0.0001$, 混合効果モデル), 非運動症状の変化との相関がみられた ($r = 0.746$, $p = 0.002$, Pearson 相関)。試験開始時の黒質

網様部の QSM 値は、中期 PD 患者サブグループと進行期 PD 患者サブグループで高かったが (群, $p \leq 0.002$, 混合効果モデル), 経時的な低下 (時間 \times 群, $p = 0.004$, 混合効果モデル) が認められたのは進行期 PD 患者サブグループのみであり、運動徴候の変化との相関がみられた ($r = 0.837$, $p < 0.001$, Pearson 相関)。

結論

磁化率 MRI から、黒質緻密部と黒質網様部における特

Table 1 背景因子および臨床評価項目

	Control	PD	Group ^a
Number of subjects	62	72	
Sex (male/female)	33/29	35/37	0.608
Age at baseline, y (SD)	66.2 (10.2)	66.3 (9.5)	0.936
Education, y (SD)	15.7 (2.8)	15.0 (3.2)	0.226
Disease duration, y (SD)	—	4.5 (4.5)	—
Hoehn and Yahr	—	1.7 (0.7)	—
LEDD	—	669 (464)	—
MDS-UPDRS part I	2.9 (2.9)	7.4 (4.8)	< 0.0001
MDS-UPDRS part II	0.4 (1.5)	7.4 (6.2)	< 0.0001
MDS-UPDRS part III	3.2 (3.2)	21.5 (14.7)	< 0.0001
MoCA	25.6 (2.4)	24.5 (3.7)	0.450
HDRS	2.7 (2.6)	5.0 (4.4)	< 0.0001
PDQ39	2.7 (2.7)	11.5 (8.4)	< 0.0001

括弧内は標準偏差 (standard deviation; SD) である。

^a 性別の p 値は試験開始時の群間差に関するもので、 χ^2 検定による。年齢および教育年数の p 値は試験開始時の群間差に関するもので、両側 Student t 検定による。MDS-UPDRS Part I (日常生活における非運動症状), Part II (日常生活で経験する運動症状の側面), Part III (運動症状の調査), MoCA, HDRS および PDQ39 の p 値は試験開始時の群間差に関するもので、年齢、性別および教育年数で補正した混合効果モデルによる。

HDRS = Hamilton うつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale), LEDD = レボドパ換算 1 日用量, MDS-UPDRS = Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part I - 日常生活における非運動症状, Part II - 日常生活で経験する運動症状の側面, Part III - 運動症状の調査, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, PDQ39 = Parkinson's Disease Questionnaire-39, y = 年または歳

太字イタリック体は、Bonferroni の修正後も有意であったことを示す。

異なる PD 進行パターンが明らかになった。黒質緻密部と黒質網様部における進行パターンの違いは、特に進行期患者で明確であった。本研究の結果は、既報の研究に

おける矛盾点の解決と、PD の進行における病態生理学的過程の理解に役立つ可能性がある。

(監訳：坪井 義夫)

KEY WORD 黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta; SNc), 黒質網様部 (substantia nigra pars reticulata; SNr), パーキンソン病, MRI, 定量的磁化率マッピング

Table 2 R2* 値および QSM 値に関する中脳領域の関心領域解析結果

	Control		PD		P ^a		
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Group	Time	Group × time
R2*							
SNc	25.9 (0.4)	26.0 (0.4)	28.0 (0.4)	30.2 (0.4)	0.0001	0.0005	0.002
SNr	37.3 (1.1)	37.1 (1.1)	41.5 (1.0)	39.7 (1.0)	0.003	0.004	0.126
RN	35.5 (0.7)	35.7 (0.8)	37.0 (0.7)	36.9 (0.7)	0.092	0.770	0.838
QSM							
SNc	44.8 (3.2)	45.3 (3.4)	64.2 (3.0)	66.3 (3.3)	< 0.0001	0.598	0.668
SNr	129.9 (5.1)	119.1 (5.6)	157.3 (4.7)	133.1 (5.2)	0.0001	< 0.0001	0.084
RN	120.5 (5.6)	123.6 (6.0)	123.5 (5.3)	123.4 (5.6)	0.183	0.011	0.424

値は平均値および平均値の標準誤差 (standard error of mean; SEM) である。

^ap 値は年齢、性別および教育年数で補正した混合効果モデルによる。群の p 値は試験開始時の群間差、時間の p 値は基準群 (PD 患者群) における経時の変化、群 × 時間の p 値は PD 患者群と対照群との間の変化の差に関するものである。

太字イタリック体は、p 値が Bonferroni の修正後も有意であったことを示す (p < 0.0083)。

PD = パーキンソン病, QSM = 定量的磁化率マッピング, RN = 赤核 (red nucleus), SNc = 黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta), SNr = 黒質網様部 (substantia nigra pars reticulata)

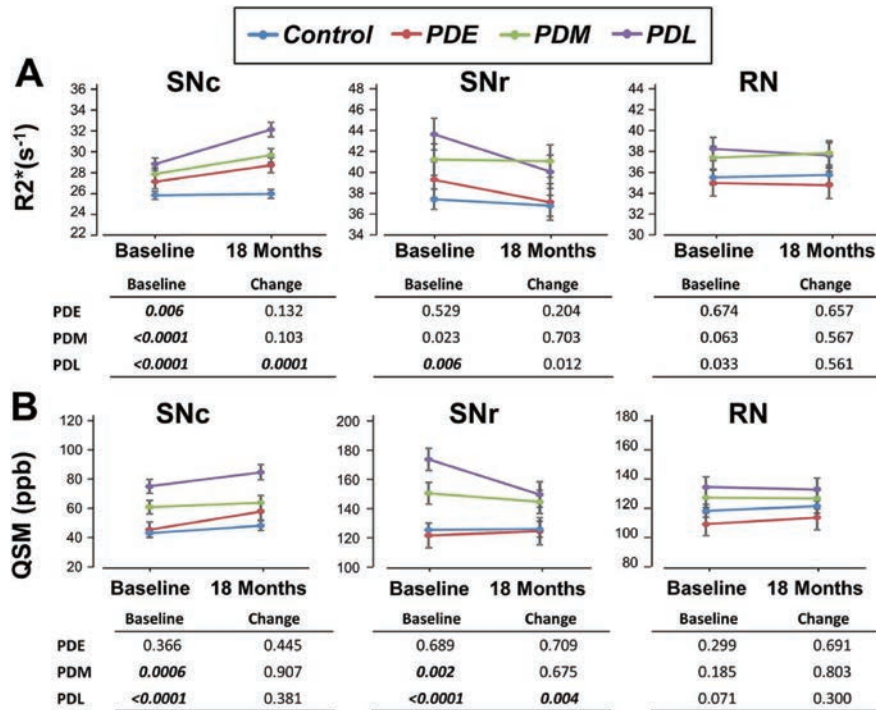


Figure 1 黒質緻密部 (SNc), 網様部 (SNr) および赤核 (RN) における R2* 値 (A) と QSM 値 (B) のサブグループ解析。PDE (early-stage PD) は早期 PD 患者 (罹病期間 < 1 年), PDM (middle-stage PD) は中期 PD 患者 (< 5 年), PDL (later-stage PD) は進行期 PD 患者 (> 5 年) である。表の値は、各 PD 患者サブグループと対照群とを比較した混合モデルによる p 値である。太字イタリック体は、多重比較の補正後も有意であったことを示す (p < 0.0083)。

磁化率 MRI によるパーキンソン症候群患者の黒質病変の捕捉

Susceptibility MRI Captures Nigral Pathology in Patients With Parkinsonian Syndromes

***Mechelle M. Lewis, PhD, Guangwei Du, MD, PhD, Jennifer Baccon, MD, PhD, Amanda M. Snyder, PhD, Ben Murie, MD, Felicia Cooper, MS, Christy Stetter, BS, Lan Kong, PhD, Christopher Sica, PhD, Richard B. Mailman, PhD, James R. Connor, PhD, and Xuemei Huang, MD, PhD

*Departments of Neurology, Pennsylvania State University–Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania, USA

**Pharmacology, Pennsylvania State University–Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania, USA

Movement Disorders, Vol. 33, No. 9, 2018, pp.1432–1439

背景

パーキンソニズムは、 α -シヌクレイン陽性病変〔例、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD), びまん性レビー小体病 (diffuse Lewy body disease; DLB), 多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA)〕および/またはタウ陽性病変〔例、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP), 大脳皮質基底核変性症 (cortical basal degeneration; CBD)〕を病理学的特徴とする神経変性疾患である。MRI の見かけの横緩和速度 (apparent transverse relaxation rate; $R2^*$) マッピングおよび定量的磁化率マッピング (quantitative susceptibility mapping;

QSM) により、生存中のパーキンソン症候群患者の中脳における磁化率の変化が報告されているが、こうした変化の背景にある正確な病理学的機序は不明である。

目的

本研究では、磁化率 MRI の測定値と病理学的所見との相関について検討した。

方法

NINDS PD Biomarker Program (PDBP) に登録された被験者 14 例から、in vivo の MRI 画像 (T1 強調画像, T2 強調画像, T2* 強調画像) および病理学的所見を入手した。黒質 (substantia nigra; SN) の $R2^*$ 値, QSM 値, α -

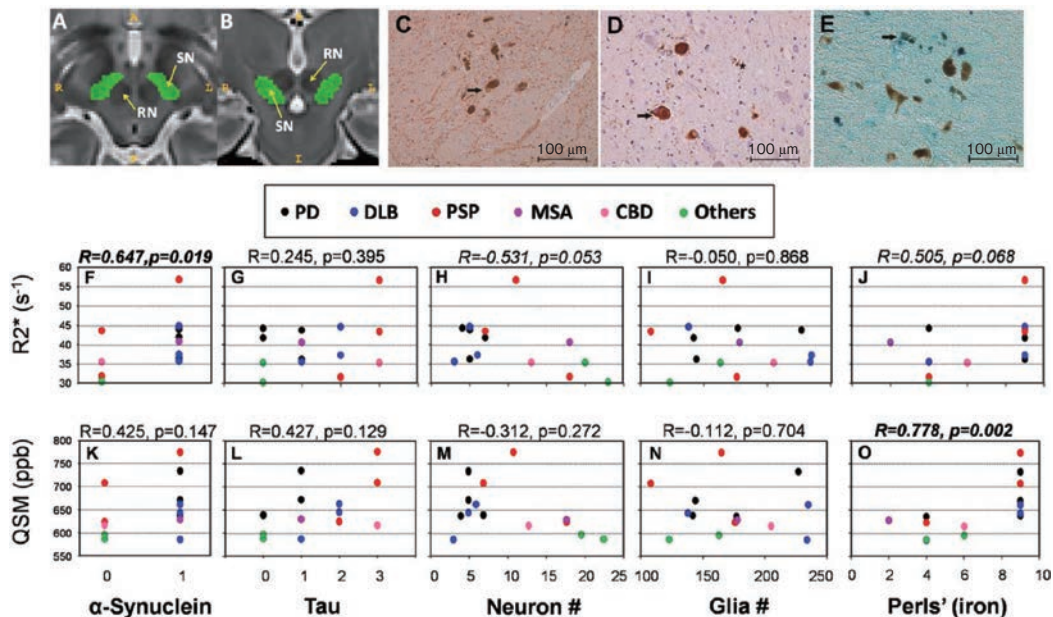


Figure 1 (A, B) 黒質のセグメンテーション (黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta; SNc) と黒質網様部 (substantia nigra pars reticulata; SNr) は全体としてまとめて提示)。横断像 (A) および冠状断像 (B) における黒質の関心領域の定義を示す。黄色の矢印は、黒質および赤核 (red nucleus; RN) を示す。(C ~ E) SNc の代表的な免疫染色像。 α -シヌクレイン (C) の免疫染色は明るい茶色 (矢印)、神経メラニンは暗い茶色である。注目すべき点として、 α -シヌクレイン免疫染色は、すべての神経メラニン含有ニューロンで視認されるわけではない。(D) タウの分布 (明るい茶色) と、対をなすらせん状のフィラメントを示す。矢印はタウで満たされたニューロン、星印はタウおよびフィラメントを含むグリア細胞を示す。(C, D) 対比染色としてヘマトキシリンを使用 (青色 / 紫色の細胞)。鉄を検出する Perls 染色を (E) に示す。反応生成物は明るい青色であり、矢印は、鉄封入体を含む神経メラニン陽性細胞を示す。(F ~ O) 未加工の病理学的データ (α -シヌクレイン、タウ、神経細胞数、グリア細胞数、Perls 染色) と MRI データ ($R2^*$ および QSM) の Spearman 相関解析。 α -シヌクレインは黒質において陽性 (1) または陰性 (0) のいずれかで判定した。黒質のタウ染色レベルは、神経病理学者 (J.W.B.) が半定量的に判定した (0 = なし, 1 = 低レベル, 2 = 中レベル, 3 = 遍在レベル)。有意な結果は太字イタリック体で示す (傾向はイタリック体で示している)。相関を示す図の上部に、各被験者の診断を記載している。

シヌクレイン・タウ・鉄の半定量的測定値、神経細胞数、グリア細胞数を評価した。データ解析には、年齢で補正した Spearman 相関を用いた。

結果 -----
 R2* 値は黒質の α -シヌクレインと有意に相関した ($r = 0.746, p = 0.003$, Spearman 相関係数)。QSM 値は Perls 染色と有意に相関したが[§] ($r = 0.758, p = 0.003$, Spearman 相関係数)、他の病理学的評価項目との相関は認められなかった。いずれの MRI 測定値でも、タウまたはグリア細胞数との相関は認められなかった ($r \leq 0.11, p \geq 0.129$)。

結論 -----
 磁化率 MRI の測定値により、パーキンソン症候群に関連する黒質病変を捕捉可能である。QSM 値は鉄に対する感度が高く、一方、R2* 値は、 α -シヌクレインなど、パーキンソン症候群の鉄以外の病理学的側面を反映する可能性がある。磁化率 MRI の測定値は非常に有用なツールとして、異なるパーキンソン症候群の鑑別診断や、生存中の患者の病理学的進行に伴う動的变化の監視に役立つ可能性がある。

(監訳：近藤 智善)

● KEY WORD ● 磁化率 MRI, 黒質, α -シヌクレイン, タウ, 鉄

Table 1 被験者の背景因子および臨床的特徴

ID	Clinical Presentation & Initial Clinical Diagnoses ^a	In Vivo MRI				Pathology				
		Date (m/y)	Age (y)	Sex	DOI (y)**	Date (m/y)	Path. Diagn.	SN		MRI-Path Intervals (mths)
							Syn	Tau		
1	Diagnosed with PD in 1993 after 2 y of PS ^c	01/2013	68	F	22	01/2013	PD	1	1	0
2	Diagnosed with PD in 2009 after 2 y history of PS & falls	01/2013	91	M	4	10/2013	PSP	1	3	9
3	Diagnosed with MSA in 2010 after 3 y of PS & falls	02/2013	63	M	6	03/2014	MSA	1	1	13
4	Diagnosed with PSP in 2005 after 3 y of PS & imbalance	03/2013	83	M	8	05/2014	PD	1	0	14
5	Diagnosed with PD in 2002 after 2 y of PS	10/2013	78	F	11	07/2014	DLB	1	2	9
6	Diagnosed with PD in 2006 after 1 y of PS & slurry speech	10/2013	74	M	9	10/2014	PSP	0	2	12
7	Diagnosed with MSA in 2006 after 4 y cognitive decline, PS, & autonomic dysfunction	04/2013	78	M	9	01/2015	PD	1	1	21
8	Diagnosed with PD in 2006 after 5 y PS and 1 y of cognitive complaints	10/2013	75	M	9	02/2015	DLB	1	1	16
9	Diagnosed as MSA in 2011 after 2 y of PS, imbalance, anosmia, and sleep disorder	06/2014	82	M	5	02/2015	PSP	0	3	8
10	Spouse of a patient, had diabetes, hypertension, & neuropathy	03/2013	70	M	na	08/2015	Mild brain atrophy	0	0	29
11	Diagnosed with PD in 2007 after 3 y PS & cognitive complaints	02/2014	78	M	7	02/2016	DLB	1	2	24
12	Suspected PSP in 2015 after 2 y of backward falling, 20 y of ET	06/2015	83	F	na	07/2016	Mild AD	0	0	13
13	Diagnosed with PD in 1994 within 1 y of PS	07/2014	69	M	20	07/2016	PD	1	0	24
14	Diagnosed with PD after 2 y of PS	01/2013	73	M	3	10/2016	CBG	0	3	47

^a 診断は、関連症状について各患者を評価した最初の神経内科医の見解に基づく。この神経内科医は運動障害専門医であるか否かを問わない。

^b 略語：AD = アルツハイマー病 (Alzheimer's disease), CBD = 大脳皮質基底核変性症 (cortical basal degeneration), Diag = 診断 (diagnosis), DOI = 罹病期間 (duration of illness), DLB = びまん性レビー小体病 (diffuse Lewy body disease), ET = 本態性振戦 (essential tremor), F = 女性 (female), M = 男性 (male), MSA = 多系統萎縮症 (multiple system atrophy), mths = 月 (months), PD = パーキンソン病 (Parkinson's disease), PS = パーキンソン症状 (parkinsonian symptoms) (寡動および安静時振戦または筋強剛と定義), PSP = 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy), SN = 黒質 (substantia nigra), Syn = α -シヌクレイン (α -synuclein), y = 年, 歳 (years)

^c パーキンソン症状 (PS) は、寡動および安静時振戦または筋強剛と定義。

na = 該当せず

職業性ストレスとパーキンソン病のリスク： 全国レベルのコホート研究

Occupational Stress and Risk for Parkinson's Disease: A Nationwide Cohort Study

*Johanna Sieurin, MSc, Ross Andel, PhD, Annika Tillander, PhD, Elise G. Valdes, PhD, Nancy L. Pedersen, PhD and Karin Wirtfeldt, MD, PhD

*Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Movement Disorders, Vol. 33, No. 9, 2018, pp.1456-1464

背景

パーキンソン病 (Parkinson's Disease; PD) の発症原因においてストレスが寄与因子となることが示唆されているが、これに関する疫学的エビデンスは乏しい。

目的

本研究の目的は、「仕事の要求度-コントロールモデル (job demands-control model)」を用い、職業性ストレスと PD リスクとの関連性を検討することである。

方法

1920 ~ 1950 年に出生し、1980 年 (またはデータ欠落の場合は 1970 年) の人口・住宅国勢調査で就業中である

と報告したスウェーデン人 2,544,748 名において、地域住民を対象とするコホート研究を実施した。仕事の要求度 (時間的制約および心理学的負荷 / 認知機能上の負荷) およびコントロール度 (仕事上の意思決定権および技能の幅) を、Job-Exposure Matrix で評価した。1987 ~ 2010 年のスウェーデンの全国保健登録データを用いて PD 発症例を特定した。データ解析には、性別、教育、慢性閉塞性肺疾患 (喫煙の代用として) で補正し、年齢を背景の時間尺度とした Cox 回帰を用いた。

結果

平均 21.3 年間の追跡調査期間中、PD 発症例 21,544 例が

Table 1 試験対象集団の特徴

	N (%)	PD cases	IR ^a (95% CI)	HR ^b (95% CI)
Total study population	2,544,748 (100)	21,544		
Sex				
Male	1,358,266 (53.4)	13,335	48.4 (47.6-49.2)	1 (ref.)
Female	1,186,482 (46.6)	8,209	30.9 (30.2-31.6)	0.61 (0.60-0.63)
Education				
Elementary schooling	1,075,530 (42.3)	9,786	51.5 (50.6-52.4)	1 (ref.)
Upper secondary schooling	954,279 (37.5)	7,468	54.7 (53.6-55.8)	1.16 (1.13-1.20)
University/college	506,968 (19.9)	4,216	63.7 (61.9-65.6)	1.42 (1.37-1.47)
Missing data	7,971 (0.3)	74		
COPD				
Yes	141,897 (5.6)	889	39.6 (37.4-41.8)	1 (ref.)
No	2,402,851 (94.4)	20,655	55.6 (55.0-56.3)	0.56 (0.53-0.60)
Demands tertiles				
Low	925,546 (36.4)	7,606	53.9 (52.9-54.9)	1 (ref.)
Middle	781,922 (30.7)	13,944	50.2 (49.1-51.2)	0.97 (0.94-1.01)
High	837,280 (32.9)	21,544	59.1 (58.0-60.3)	1.19 (1.16-1.23)
Control tertiles				
Low	850,968 (33.4)	7,134	52.4 (51.3-53.4)	1 (ref.)
Middle	841,978 (33.1)	6,507	48.6 (47.6-49.6)	0.99 (0.96-1.02)
High	851,802 (33.5)	7,903	62.9 (61.7-64.1)	1.30 (1.26-1.34)
Job strain groups				
Low strain	492,134 (19.3)	3,529	49.4 (48.0-50.8)	1 (ref.)
Passive	783,466 (30.8)	6,670	52.7 (51.6-53.8)	1.03 (0.99-1.07)
High strain	496,829 (19.5)	4,018	50.0 (48.7-51.3)	1.02 (0.97-1.06)
Active	772,319 (30.4)	7,327	62.8 (61.5-64.0)	1.34 (1.29-1.40)

COPD = 慢性閉塞性肺疾患

^a100,000 人・年あたりの年齢補正発症率 (incidence rate; IR)。

^b到達年齢を背景の時間尺度とする Cox 比例ハザード回帰で推定したハザード比 (hazard ratio; HR)。

特定された。高い仕事の要求度は、男性において PD リスク上昇と関連し、高学歴の男性で最も顕著であった。高い仕事のコントロール度は、低学歴者で PD リスク上昇と関連した。この関連性は男性よりも女性で顕著であった。高ストレインの仕事 (high-strain job, 仕事の要求度は高いが、コントロール度は低い) は、高学歴男性のみで PD リスク上昇と関連した。一方、アクティブな

仕事 (active job, 仕事の要求度が高く、コントロール度も高い) は、低学歴男性で PD リスク上昇と関連した。

解釈 -----
 要求度の高い仕事は、男性 (特に高学歴の男性) で PD リスクを高めると考えられる。一方で、コントロール度の高い仕事は、低学歴者で PD リスクを高め、この傾向は女性で強くみられる。

(監訳: 望月 秀樹)

● KEY WORD ● パーキンソン病, ストレス, 職業性ストレス, コホート研究, リスク因子

Table 2 仕事の要求度およびコントロール度の三分位による PD のハザード比

	Demands	HR ^a	95% CI	Control	HR ^a	95% CI		
Model 1	Low	1.00	Ref.	Low	1.00	Ref.		
	Middle	0.97	0.94-1.01	Middle	0.98	0.95-1.02		
	High	1.19	1.15-1.23	High	1.29	1.25-1.33		
Model 2 Men	Low	1.00	Ref.	Low	1.00	Ref.		
	Middle	1.04	1.00-1.09	Middle	1.09	1.04-1.15		
	High	1.19	1.14-1.23	High	1.16	1.11-1.20		
Women	Low	1.00	Ref.	Low	1.00	Ref.		
	Middle	1.01	0.95-1.06	Middle	1.07	1.02-1.12		
	High	1.13	1.07-1.20	High	1.17	1.10-1.24		
Model 3	Low education	Low	1.00	Ref.	Low	1.00	Ref.	
		Middle	0.92	0.88-0.96	Middle	0.94	0.89-0.98	
		High	1.09	1.03-1.16	High	1.23	1.16-1.29	
	Middle education	Low	1.00	Ref.	Low	1.00	Ref.	
		Middle	1.03	0.97-1.09	Middle	0.90	0.85-0.96	
		High	1.09	1.03-1.15	High	1.18	1.12-1.25	
	High education	Low	1.00	Ref.	Low	1.00	Ref.	
		Middle	1.07	0.95-1.20	Middle	0.93	0.78-1.11	
		High	1.10	1.01-1.21	High	1.02	0.86-1.21	
Model 4	Men Low education	Low	1.00	Ref.	Low	1.00	Ref.	
		Middle	1.00	0.94-1.06	Middle	1.00	0.94-1.07	
		High	1.09	1.02-1.16	High	1.07	1.01-1.14	
	Middle education	Low	1.00	Ref.	Low	1.00	Ref.	
		Middle	1.02	0.94-1.10	Middle	0.98	0.90-1.08	
		High	1.03	0.97-1.11	High	1.00	0.93-1.07	
	High education	Low	1.00	Ref.	Low	1.00	Ref.	
		Middle	1.17	1.01-1.35	Middle	1.00	0.79-1.25	
		High	1.14	1.01-1.27	High	0.86	0.69-1.06	
	Women	Low education	Low	1.00	Ref.	Low	1.00	Ref.
			Middle	1.01	0.94-1.08	Middle	1.06	0.99-1.13
			High	1.00	0.90-1.12	High	1.18	1.05-1.33
		Middle education	Low	1.00	Ref.	Low	1.00	Ref.
			Middle	1.04	0.95-1.13	Middle	0.97	0.89-1.05
			High	1.03	0.94-1.13	High	0.97	0.87-1.09
		High education	Low	1.00	Ref.	Low	1.00	Ref.
			Middle	0.98	0.80-1.19	Middle	1.04	0.79-1.37
			High	1.08	0.92-1.26	High	1.02	0.78-1.34

^a 慢性閉塞性肺疾患の生涯罹患歴で補正し (他は未補正), 到達年齢を背景の時間尺度とするモデル (モデル 1), 性別との相互作用項を加えたモデル (モデル 2), 学歴との相互作用項を加えたモデル (モデル 3), 性別および学歴との相互作用項を加えたモデル (モデル 4) を用い, Cox 比例ハザード回帰で推定したハザード比 (HR)。

Movement Disorders Vol. 33 No. 7**Reviews**

Huntington's Disease: Current and Future Therapeutic Prospects

Karl Kiebertz, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1033-1041

Sleep-Related Motor and Behavioral Disorders: Recent Advances and New Entities

David P. Breen, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1042-1055

The Genetic Nomenclature of Recessive Cerebellar Ataxias

Malco Rossi, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1056-1076

MDS Commissioned Reviews

Treatment of Restless Legs Syndrome: Evidence-Based Review and Implications for Clinical Practice (Revised 2017)

Juliane Winkelmann, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1077-1091

Viewpoint

Crime and Parkinson's: The Jury Is Out

P. Santens, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1092-1094

Hot Topics

An Integrated OMICS Approach Unravels the Elusive Genetic Cause of X-Linked Dystonia-Parkinsonism

Charles Jourdan Reyes and Ana Westenberger

Movement Disorders March 2018 33: 1095

Cellular Age in the Manifestation of Disease-Relevant Phenotypes in Huntington's Disease

Sanjay Pandey and Deepa Dash

Movement Disorders March 2018 33: 1096

Taking Genomics Research to the Next Level: The Genotype-Tissue Expression Project

Inken Wohlers and Lars Bertram

Movement Disorders March 2018 33: 1097

Brain and Gut: Partners in Crime

Manu Sharma

Movement Disorders March 2018 33: 1098

Research Articles

★Young-Onset Multiple System Atrophy: Clinical and Pathological Features

Amit Batla, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1099-1107

Genome Editing in Induced Pluripotent Stem Cells Rescues *TAF1* Levels in X-Linked Dystonia-Parkinsonism

Aleksandar Rakovic, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1108-1118

Genotype-Phenotype Correlations, Dystonia and Disease Progression in Spinocerebellar Ataxia Type 14

Viorica Chelban, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1119-1129

★Clinical and Imaging Correlates of Amyloid Deposition in Dementia With Lewy Bodies

Paul C. Donaghy, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1130-1138

White Matter Degeneration Profile in the Cognitive Cortico-Subcortical Tracts in Parkinson's Disease

Alexandru Hanganu, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1139-1150

Structural and Metabolic Brain Correlates of Apathy in Huntington's Disease

Saul Martínez-Horta, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1151-1159

Sustained Quality-of-Life Improvements Over 10 Years After Deep Brain Stimulation for Dystonia

Elliot Hogg, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1160-1167

Brief Reports

Deep Brain Stimulation Treated Dystonia-Trajectory Via Status Dystonicus

Elodie Nerrant, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1168-1173

Evidence for Subtypes of Freezing of Gait in Parkinson's Disease

Kaylena A. Ehgoetz Martens, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1174-1178

Evidence for the Role of *FMRI* Gray Zone Alleles as a Risk Factor for Parkinsonism in Females

Danuta Z. Loesch, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1178-1181

Movement Disorders Vol. 33 No. 8**Reviews**

Harnessing the Power of Placebos in Movement Disorders: Insights From Parkinson's Disease in Clinical Research and Practice

Tiago A. Mestre, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1195-1203

What Influences Placebo and Nocebo Responses in Parkinson's Disease?

Natalie Witek, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1204-1212

Neurobiology of Placebo Effect in Parkinson's Disease: What We Have Learned and Where We Are Going

Aldo Quattrone, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1213-1227

Placebo and Nocebo Responses in Other Movement Disorders Besides Parkinson's Disease: How Much Do We Know?

Joaquim J. Ferreira, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1228-1235

Editorial

Why Does the Goalkeeper Eschew Medication? The Challenge of New Treatments for Tourette Syndrome

John L. Waddington

Movement Disorders March 2018 33: 1236-1237

Reviews

Ataxia-Telangiectasia: A Review of Movement Disorders, Clinical Features, and Genotype Correlations

Ariel Levy and Anthony E. Lang

Movement Disorders March 2018 33: 1238-1247

MDS Commissioned Reviews

International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review: Update on Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease

Susan H. Fox, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1248-1266

Viewpoint

Understanding the New Tremor Classification

Günther Deuschl, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1267-1268

Hot Topics

Dopamine: Opening the Door of Movement

Yousheng Xiao and Jin Wang

Movement Disorders March 2018 33: 1269

α -Synuclein Strains in Multiple System Atrophy: A Product of Their Environment?

David P. Breen and Alfonso Fasano

Movement Disorders March 2018 33: 1270

Disease-Causing or Benign? Challenges in Genetic Variant Interpretation and Limitations of ClinVar

Sonja Petkovic and Katja Lohmann

Movement Disorders March 2018 33: 1271

Research Articles

Ecopipam, a D1 Receptor Antagonist, for Treatment of Tourette Syndrome in Children: A Randomized, Placebo-controlled Crossover Study

Donald L. Gilbert, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1272-1280

Progressive Myoclonus Ataxia: Time for a New Definition?

Sterre van der Veen, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1281-1286

★Evaluation of Smartphone-Based Testing to Generate Exploratory Outcome Measures in a Phase I Parkinson's Disease Clinical Trial

Florian Lipsmeier, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1287-1297

★Higher Serum Cholesterol and Decreased Parkinson's Disease Risk: A Statin-Free Cohort Study

Violetta Rozani, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1298-1305

★Low-Fat Versus Ketogenic Diet in Parkinson's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial

Matthew C.L. Phillips, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1306-1314

★Phosphorylated α -Synuclein in the Retina Is a Biomarker of Parkinson's Disease Pathology Severity

Isabel Ortuño-Lizarán, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1315-1324

★Blood Lysosphingolipids Accumulation in Patients With Parkinson's Disease With Glucocerebrosidase 1 Mutations

Sofya Pchelina, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1325-1330

6-n-Propylthiouracil Taste Disruption and *TAS2R38* Nontasting Form in Parkinson's Disease

Giovanni Cossu, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1331-1339

Pain Processing in Functional and Idiopathic Dystonia: An Exploratory Study

Francesca Morgante, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1340-1348

Brief Reports

★Polygenic Load: Earlier Disease Onset but Similar Longitudinal Progression in Parkinson's Disease

Stefanie Lerche, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1349-1353

HPCA Confirmed as a Genetic Cause of DYT2-Like Dystonia Phenotype

Burcu Atasü, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1354-1358

Movement Disorders Vol. 33 No. 9

Reviews

The Clinical Features, Underlying Immunology, and Treatment of Autoantibody-Mediated Movement Disorders

Valentina Damato, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1376-1389

Oculo-Visual Abnormalities in Parkinson's Disease: Possible Value as Biomarkers

Li Guo, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1390-1406

Hot Topics

Assessing and Managing Parkinson's Disease From Home: A 21st Century Vision Closer to Reality

Tiago A. Mestre

Movement Disorders March 2018 33: 1407

Tor1a Gene in GABAergic Interneurons: The New Player in the "Impaired Inhibition" Game of Dystonia?

Mariana H.G. Monje and Álvaro Sánchez-Ferro

Movement Disorders March 2018 33: 1408

Striatum: Through the Looking Glass

Ledia F. Hernandez, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1409

Huntington's Disease Pig Model: Squealing Into the Spotlight

Nikhil Ratna and Sanjeev Jain

Movement Disorders March 2018 33: 1410-1411

Research Articles

★Neuroimaging Abnormalities in Individuals Exhibiting Parkinson's Disease Risk Markers

Marcus Heldmann, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1412-1422

★Distinct Progression Pattern of Susceptibility MRI in the Substantia Nigra of Parkinson's Patients

Guangwei Du, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1423-1431

★Susceptibility MRI Captures Nigral Pathology in Patients With Parkinsonian Syndromes

Mechelle M. Lewis, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1432-1439

Parkinson's Disease Across Ethnicities: A Nationwide Study in New Zealand

Toni L. Pitcher, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1440-1448

Projections of Prevalence, Lifetime Risk, and Life Expectancy of Parkinson's Disease (2010-2030) in France

Mathilde Wanneveich, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1449-1455

★Occupational Stress and Risk for Parkinson's Disease: A Nationwide Cohort Study

Johanna Sieurin, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1456-1464

β 2-Adrenoceptor Agonists and Antagonists and Risk of Parkinson's Disease

Naomi Gronich, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1465-1471

Resting-State Basal Ganglia Network Codes a Motor Musical Skill and Its Disruption From Dystonia

Kahori Kita, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1472-1480

Neurorehabilitation Therapy in Spinocerebellar Ataxia Type 2: A 24-Week, Rater-Blinded, Randomized, Controlled Trial

Julio Cesar Rodríguez-Díaz, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1481-1487

Appendectomy and Risk of Parkinson's Disease in Two Large Prospective Cohorts of Men and Women

Natalia Palacios, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1492-1495

Functional Monoamine Oxidase B Gene Intron 13 Polymorphism Predicts Putaminal Dopamine Turnover in De Novo Parkinson's Disease

Mathias Löhle, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1496-1501

Brief Reports

Neuromelanin imaging and midbrain volumetry in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease

Daisuke Taniguchi, et al.

Movement Disorders March 2018 33: 1488-1491

Movement Disorders 日本語版 Vol. 7 No. 1

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。