



Movement Disorders

日本語版 Vol.2 No.3 August 2014

監 修

水野 美邦

順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一

福島県立医科大学医学部神経内科学講座 教授

梶 龍児

徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

近藤 智善

医療法人社団友志会

リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔

京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫

福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘

愛媛大学大学院医学系研究科

薬物療法・神経内科 教授

服部 信孝

順天堂大学医学部神経学講座 教授

望月 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本 光利

高松神経内科クリニック



Movement Disorders

Editors-in-Chief

C. Warren Olanow, MD, FRCP

Departments of Neurology and Neuroscience
Mount Sinai School of Medicine
New York, New York, USA
E-mail: movementdisorders.west@gmail.com

Jose A. Obeso, MD, PhD

Department of Neurology
University of Navarra
Pamplona, Spain
E-mail: movementdisorders.east@gmail.com

Associate Editors

Erwan Bézard

Bordeaux, France

Susan Bressman

New York, New York, USA

David J. Burn

Newcastle, United Kingdom

Alberto Espay

Cincinnati, Ohio, USA

Christine Klein

Luebeck, Germany

Connie Marras

Toronto, Ontario, Canada

Antonio Strafella

Toronto, Ontario, Canada

Assistant Editors

Manuel Alegre

Pamplona, Spain

Maria Stamelou

Athens, Greece

Scientific Perspectives Editor

David Standaert

Birmingham, Alabama, USA

CME Editor

Kelly Lyons

Kansas City, Kansas, USA

International Editorial Board

Alberto Ascherio

Cambridge, Massachusetts

Maren E. Bodden

Rotterdam, The Netherlands

Christopher S. Coffey

Iowa City, Iowa, USA

Brian Day

London, United Kingdom

Bogdan Draganski

Lausanne, Switzerland

John Duda

Philadelphia, Pennsylvania, USA

Mark Edwards

London, United Kingdom

Susan Fox

Toronto, Ontario, Canada

Marwan Hariz

London, United Kingdom

Nobutaka Hattori

Tokyo, Japan

Jeffrey Hausdorff

Tel Aviv, Israel

Robert Hauser

Tampa, Florida, USA

Henry Houlden

London, United Kingdom

Stephane Lehericy

Paris, France

Simon JG Lewis

Sydney, Australia

Colum MacKinnon

Minneapolis, MN, USA

Editorial Office

Julie Nash

Managing Editor, *Movement Disorders*

Phone: 919-267-6831;

E-mail: julie@jeditorial.com

Mike McDermott

Rochester, New York, USA

Erwin Montgomery

Birmingham, Alabama, USA

Ron Postuma

Montreal, Quebec, Canada

Ralf Reilmann

Muenster, Germany

Lynn Rochester

Newcastle, United Kingdom

Maria Rodriguez-Oroz

San Sebastian, Spain

Cristina Sampaio

Lisbon, Portugal

Susanne A. Schneider

Kiel, Germany

Andrew Singleton

Bethesda, Maryland, USA

D. James Surmeier

Chicago, Illinois, USA

Gordon Sze

New Haven, Connecticut, USA

Ryosuke Takahashi

Kyoto, Japan

Enza Maria Valente

Rome, Italy

Josep Valls-Solé

Barcelona, Spain

Daniel Weintraub

Philadelphia, Pennsylvania, USA

WILEY Blackwell

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 ©2014 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.

Japanese edition 2014

ISSN 1881-901X

© 2014 Wiley Publishing Japan K.K.

Tokyo Office: Frontier Koishikawa Bldg. 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

Production Manager: Shintaro Ashika

Project Manager: Yukiko Takahashi

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

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



監修

水野 美邦 順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一 福島県立医科大学医学部
神経内科学講座 教授

梶 龍兒 徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

近藤 智善 医療法人社団友志会
リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔 京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科
薬物療法・神経内科 教授

服部 信孝 順天堂大学医学部神経学講座 教授

望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本 光利 高松神経内科クリニック

Contents

パーキンソン病における胃内容排出遅延	2
<i>PINK1</i> ヘテロ接合変異はドパミン依存性シナプス可塑性をわずかに変化させる	4
パーキンソン病における網膜神経線維層厚と幻視	6
Lewy 小体型認知症患者における認知機能の変動と覚醒度の変動は互いに独立している	8
早期パーキンソン病における健康関連の生活の質：非運動症状の影響	10
パーキンソン病患者の寡動に対する深部脳刺激法の周波数の影響	12
パーキンソン病発症時の左右差（患側）/主要運動徴候は運動/非運動症状の進行と関連する	14
Motor fluctuation を伴うパーキンソン病患者におけるレボドパへの safinamide 追加投与に関する無作為化試験	16
大脳皮質基底核症候群の病理と現行臨床基準の感度	17
レボドパ誘発性ジスキネジアモデルにおける線条体ニューロン樹状突起棘の形態変化	18
パーキンソン病におけるホモシステインと脳室拡大/脳萎縮との関連性	20
多系統萎縮症患者における血漿中 α シヌクレイン濃度の上昇	22
パーキンソン型多系統萎縮症の鑑別診断における被殻拡散画像法と ^{18}F -フルオロデオキシグルコース陽電子放出断層撮影法の有用性の比較	24
Movement Disorders Table of Contents	26

パーキンソン病における胃内容排出遅延

Delayed Gastric Emptying in Parkinson's Disease

Sarah Marrinan, MBBS, MRCP,* Anton V. Emmanuel, MD, FRCP, and David J. Burn, MD, FRCP

*Institute for Ageing and Health, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

Movement Disorders, Vol. 29, No. 1 2014, pp. 23–32

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では、病期を問わず、明らかな消化管症状が認められる。PDに伴う消化管異常の大部分は、消化管の運動性低下を原因とする。すなわち、胃の場合には胃内容排出遅延が起こる。PD患者の胃内容排出遅延は多因子性であると考えられるが、少なくとも部分的には消化管神経系および各脳幹核のLewy病変が関与する。胃内容排出遅延は早期および進行期PD患者の両者で見られるが、通常の実地診療では見逃される場合が多い。胃内容排出遅延は様々な上部消化管症状を引き起こすだけでなく、レボドパ(L-ドパ)の吸収および作用にも重大な影響を及ぼすため、その認識は重要である。また、胃内容排出遅延

は、長期L-ドパ療法中の患者における薬効変動(response fluctuation)に大きく関与する。PD患者の胃内容排出遅延の病態生理に関する議論では、脳-消化管相関(brain-gut axis)に関与する神経ホルモンが取り上げられており、これらがPD自体の発症機序に寄与するとの仮説も提唱されている。胃由来ホルモンであるグレリンは、胃内容排出遅延の治療薬およびPDの新たな神経保護薬となる可能性がある。本論文では、PDおよび胃内容排出に関するグレリンの最近の知見について検討する。また、PD患者の胃内容排出遅延を説明する病理学的異常に注目する。さらに、現在我々が理解しているPDの病因と、胃の病的異常との関連性について、幅広く検討する。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 胃不全麻痺, 消化管運動性, 消化管ホルモン, グレリン

Table 1 パーキンソン病に関連するGI症状 (Pfeiffer¹より改変)

Level of the GI tract	Site of dysfunction	Problem
Upper GI tract	Mouth	Sialorrhea Dental deterioration
	Pharynx	Oropharyngeal dysphagia
	Esophagus	Esophageal dysphagia
	Stomach	Delayed gastric emptying Gastroesophageal reflux
Lower GI tract	Small intestine	Dilatation
	Large intestine	Constipation
		Dysmotility
		Volvulus
		Megacolon
	Rectum	Perforation Defecatory difficulties

GI = 消化管

※日本語版注釈: Table 1の参考文献は下記をご参照下さい。

1. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:107–116

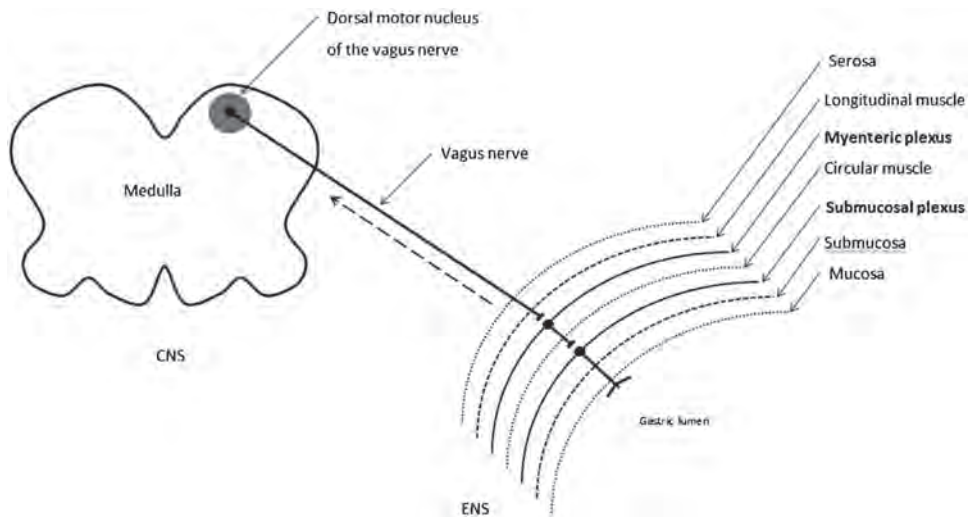


Figure 1 迷走神経を介した中枢神経系と消化管神経系の相互作用

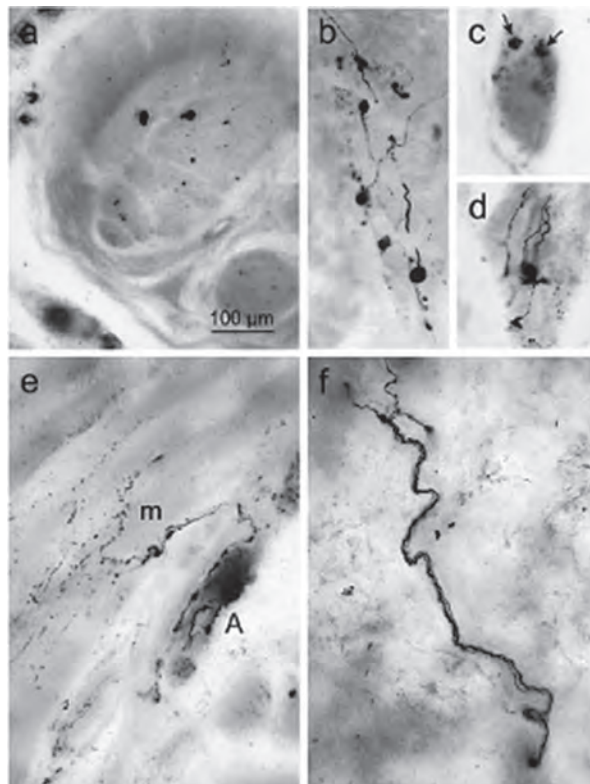


Figure 2 胃壁における α シヌクレインの凝集 (Braak ら¹¹, Neuroscience Letters 2006;396:67-72, Figure 1, Elsevier より再掲許可を得ている)。

PINK1 ヘテロ接合変異はドパミン依存性シナプス可塑性をわずかに変化させる

PINK1 Heterozygous Mutations Induce Subtle Alterations in Dopamine-Dependent Synaptic Plasticity

Graziella Madeo, MD,* Tommaso Schirinzi, MD, Giuseppina Martella, PhD, E. Claudio Latagliata, PhD, Francesca Puglisi, PhD, Jie Shen, PhD, Enza Maria Valente, MD, PhD, Mauro Federici, BSc, Nicola B. Mercuri, MD, Stefano Puglisi-Allegra, PhD, Paola Bonsi, PhD, and Antonio Pisani, MD, PhD

*Department of System Medicine, University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy

Movement Disorders, Vol. 29, No. 1 2014, pp. 41–53

PINK1 遺伝子のホモ接合変異および複合ヘテロ接合変異は、常染色体劣性遺伝性の若年発症パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の原因となる。単一ヘテロ接合変異は一部の PD 患者および健常者の両方で繰り返し検出されており、その意義については長く議論されている。無症状の PINK1 ヘテロ接合体を対象としたいくつかの神経生理学的研究では、神経可塑性の異常が実証されており、ヘテロ接合状態に特異的なエンドフェノタイプ (形質) の存在が指摘されている。本研究では、ヘテロ接合 PINK1 ノックアウト (PINK1^{+/-}) マウスにおいて皮質線条体シナプス可塑性の機能解析を実施し、様々な専門的観点から検討した。PINK1^{+/-}マウスの運動行動は正常であったにもかかわらず、線条体ニューロンに対する皮質入力が反復的に活性化しても長期増強 (long-term potentiation; LTP) が誘発されず、一方で、正常な長期抑圧 (long-term depression; LTD) が認められた。黒質ドパ

ミン作動性ニューロンでは、正常な形態学および電気生理学的所見、またドパミン受容体の活性化に対する正常な反応が認められたが、PINK1^{+/-}マウスの線条体におけるドパミン放出は対照マウスより有意に少なかった。この所見から、刺激により惹起されるドパミンオーバーフローが低下しており、これが LTP 誘発能の欠如の主要決定因子であることが示唆された。これを裏付けるように、シナプス間隙でのドパミン利用を高める薬剤により、ヘテロ接合マウスにおける LTP は正常化した。また、モノアミンオキシダーゼ B 阻害剤により、生理的な LTP および正常なドパミン放出が回復した。本研究から、ヘテロ接合状態でも線条体の可塑性には異常があるという新たなエビデンスが示された。これらの変化は単一遺伝子異常による PD のエンドフェノタイプであると考えられ、疾患早期の特徴の把握や有望な疾患修飾療法の設計に活用できる可能性がある。

● KEY WORD ● PINK1, 常染色体劣性遺伝性のパーキンソン病, ヘテロ接合変異, シナプス可塑性, 線条体

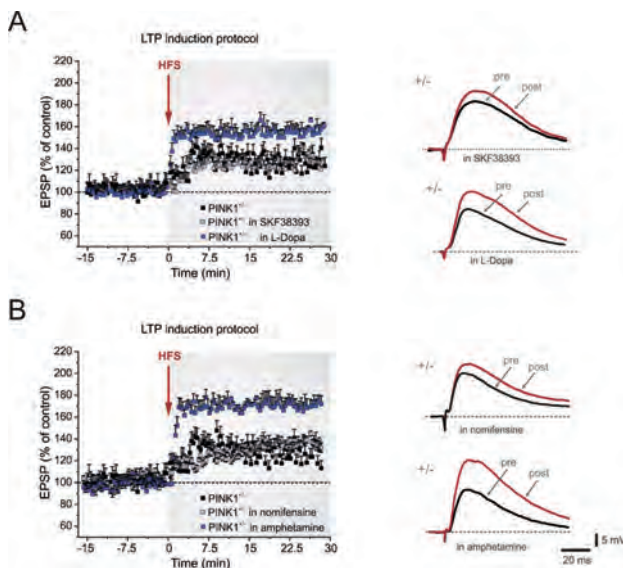


Figure 5 ヘテロ接合 PINK1 ノックアウト (PINK1^{+/-}) マウスにおける長期増強 (LTP) の欠如はドパミン (DA) 依存性である。(A) ドパミン D1 受容体 (D1R) アゴニストの SKF38393 (10 μ M, 20 分) で切片を前処理しても、LTP は回復しない (灰色の四角)。一方、レボドパ (L-ドパ) (100 μ M, 30 ~ 45 分) で切片を前処置すると、一部回復が認められる (青色の四角)。(B) DA 再取り込み阻害剤のノミフェンシン (10 μ M, 30 分) で前処置しても、LTP は回復しないが (灰色の四角)、アンフェタミン (100 μ M, 30 分) により、PINK1^{+/-} 中型有棘ニューロンの LTP は対照群と同レベルまで回復する (青色の四角)。右側の図は、興奮性シナプス後電位 (EPSP) を重ね合わせたものであり、アンフェタミンの前処理 (post) により LTP は回復するのに対し、ノミフェンシンは無効であることを示す。各データポイントは、13 回以上の独立した観察に基づく平均値 \pm 標準誤差である。HFS = 高周波数刺激。

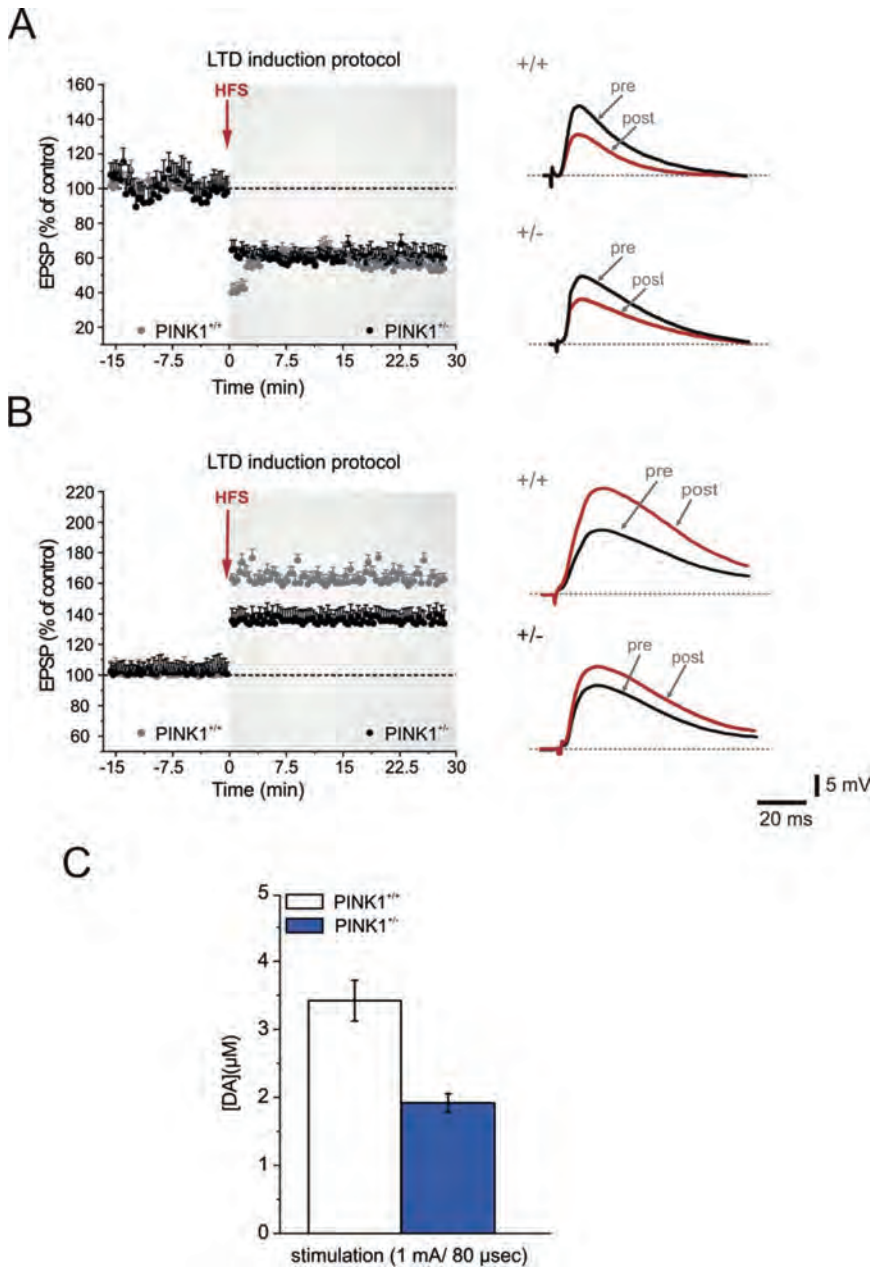


Figure 4 ヘテロ接合 *PINK1* ノックアウト (*PINK1*^{+/-}) マウスにおける長期増強 (LTP) の選択的障害には、ドパミン (dopamine; DA) オーバーフローの低下が関与する。(A) 野生型 (*PINK1*^{+/+}) マウスおよび *PINK1*^{+/-} マウスの長期抑圧 (long-term depression; LTD) の経時変化を傍矢状切片で記録した。高周波数刺激 (high-frequency stimulation; HFS) (矢印) により、両者の遺伝子型で強固な LTD が誘発されている。右側の図は、興奮性シナプス後電位 (excitatory postsynaptic potential; EPSP) のトレースを重ね合わせたものであり、*PINK1*^{+/+} および *PINK1*^{+/-} 中型有棘ニューロン (medium spiny neuron; MSN) において HFS 前 (pre) および 20 分後 (post) に記録した。(B) LTP 誘発プロトコルにより、*PINK1*^{+/+} MSN では正常な LTP が認められたが (灰色の円)、*PINK1*^{+/-} マウスで記録された LTP の程度は有意に小さかった (黒色の円)。HFS の前後に記録された EPSP のトレースのサンプルから、シナプス増強程度が *PINK1*^{+/-} MSN で有意に小さいことがわかる。(C) *PINK1*^{+/-} マウスの線条体細胞外 DA 濃度の電流測定値 ([DA], 単位 μM) を *PINK1*^{+/+} マウスと比較している。最大上刺激 (1 mA, 80 μs) に反応した線条体細胞外 DA 濃度。 *PINK1*^{+/-} マウスの線条体 DA 放出は、*PINK1*^{+/+} マウスよりも有意に少ない。各値は平均値 \pm 標準誤差。

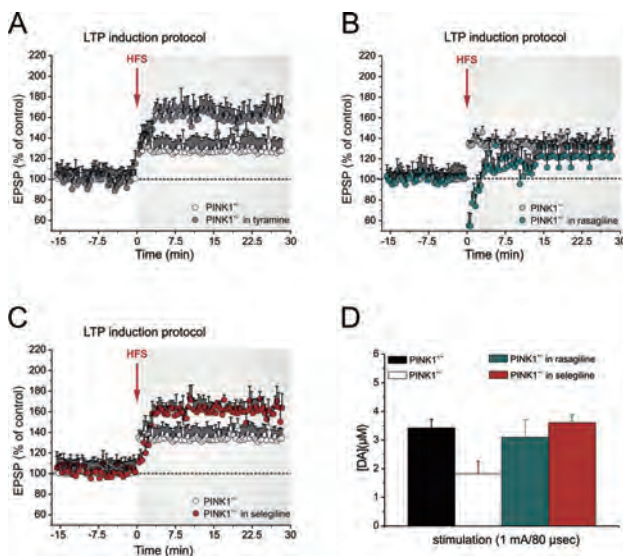


Figure 6 ドパミン (DA) の利用を高めると、長期増強 (LTP) および線条体 DA 含量の両者に回復がみられる。(A) 微量アミンのチラミン (10 μM , 30 ~ 45 分) で切片を前処置すると、ヘテロ接合 *PINK1* ノックアウト (*PINK1*^{+/-}) マウスにおける LTP が回復する。(B) Rasagiline (10 μM , 30 ~ 45 分) により LTP は回復しないが、(C) セレギリン (30 μM , 2 時間) により *PINK1*^{+/-} 中型有棘ニューロンの LTP は回復する。各データポイントは 13 回以上の独立した観察に基づく平均値 \pm 標準誤差である。EPSP = 興奮性シナプス後電位、HFS = 高周波数刺激。(D) *PINK1*^{+/-} マウスの線条体細胞外 DA 濃度の測定値 ([DA], 単位: μM)。セレギリンと rasagiline の両者により、最大上刺激に反応した生理的 DA 濃度は回復する。各値は平均値 \pm 標準誤差

パーキンソン病における網膜神経線維層厚と幻視

Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Visual Hallucinations in Parkinson's Disease

Jee-Young Lee, MD,^{*,**,*} Jae Min Kim, MD, Jeeyun Ahn, MD, Han-Joon Kim, MD, Beom S. Jeon, MD, PhD, and Tae Wan Kim, MD, PhD

^{*}Department of Neurology, Seoul National University-Seoul Metropolitan Government Boramae Medical Center, Seoul, Republic of Korea

^{**}Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

^{***}Parkinson Disease Study Group, Movement Disorders Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea

Movement Disorders, Vol. 29, No. 1 2014, pp. 61–67

中枢性および末梢性経路における視覚情報処理の障害は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) に伴う幻視の発症機序の1つと考えられている。PD患者の幻視における網膜非薄化の役割を検討するため、スペクトラルドメイン (spectral domain) 光干渉断層撮影法を用い、症例対照試験を実施した。眼疾患の既往歴のないPD患者61例および健常対照被験者30例の代表的サンプルを検討した。各被験者において一般眼科検査と光干渉断層撮影を行った。全黄斑厚および中心窩を通る水平走査における各網膜層の厚さを群間で比較した。PD患者群では、健常対照群に比べ、傍中心窩の内顆粒層が有意に非薄化していたが、網膜神経線維層を含む他の網膜層および全黄斑厚に差は認められなかった。PD患者サブグルー

プ間の比較では、幻視の有無により、網膜神経線維層厚にのみ有意差が認められ、全黄斑厚および他の網膜層の厚さに差はなかった。網膜神経線維層が最も非薄化していたのは、幻視あり/認知症なしのPD群であり、これに幻視あり/認知症ありのPD群、幻視なし/認知症なしのPD群が続いた。一般眼科検査で、幻視と有意に相関する所見は認められなかった。網膜厚と、PDの罹病期間、重症度、薬剤投与量との間に有意な相関はなかった。今回の結果から、認知症を伴わないPD患者では、網膜神経線維層の非薄化が幻視と関連する可能性が示された。網膜非薄化の機序を解明するには、本所見の再現性を確認する試験およびさらに詳細な試験を実施する必要がある。

● KEY WORD ● 網膜厚, 幻視, パーキンソン病, 光CT

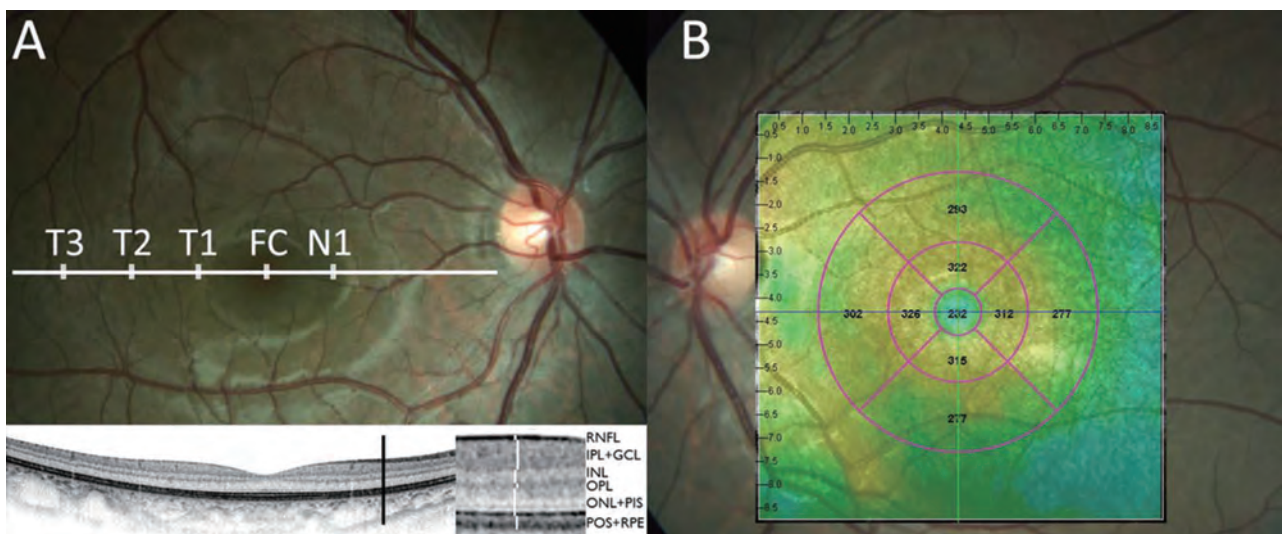


Figure 1 高解像度スペクトラルドメイン (spectral domain) 光干渉断層撮影法による (A) 網膜層厚の測定と (B) 網膜のトポグラフィックマップ。(A) 中心窩を横断する水平走査において手作業で6層に分割した。網膜厚を次の5領域で測定した: 中心窩の中央部 (fovea center; FC), FCの鼻側1 mm (N1), FCの側頭側1 mm, 2 mm, 3 mm (それぞれ T1, T2, T3)。RNFL = 網膜神経線維層 (retinal nerve fiber layer), IPL = 内網状層 (inner plexiform layer), GCL = 神経節細胞層 (ganglion cell layer), INL = 内顆粒層 (inner nuclear layer), OPL = 外網状層 (outer plexiform layer), ONL = 外顆粒層 (outer nuclear layer), PIS = 光感受体内節 (photoreceptor inner segment), POS = 光感受体外節 (photoreceptor outer segment), RPE = 網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)。(B) 平均黄斑厚は Early Treatment Diabetic Retinopathy Study の9領域で測定した。

Table 1 被験者の臨床的および眼科的特徴

Characteristic	Mean ± SD		Median (range)			p ^a	p ^b
	PD, total	HC	PC	PH	PHD		
No. of individuals	61	30	25	20	16		
Sex: M/F	24/37	14/16	9/16	9/11	7/9	0.506	0.702
Age, y	69.6 ± 7.1	64.8 ± 7.4	70.0 (51–83)	70.5 (56–78)	73.0 (58–82)	0.005	0.389
Age at onset, y	63.6 ± 8.2		64.0 (44–79)	65.0 (43–75)	64.5 (49–76)		0.861
Hoehn & Yahr stage	2.2 ± 0.8 ^c		2.0 (1–3)	2.0 (1.5–4) ^d	3.0 (2–5) ^e		0.001
UPDRS score ^c							
Total	52.2 ± 24.6		39.5 (12.5–71)	44.0 (22–89.5) ^d	65.0 (31–124) ^e		<0.001
Part I	12.4 ± 7.8		7.0 (3–24)	12.0 (5–22) ^{d,f}	18.3 (5–36) ^e		<0.001
Part II	13.2 ± 8.6		9.5 (1–21)	12.0 (0–23) ^d	17.5 (7–41) ^e		0.007
Part III	26.4 ± 13.5		20.0 (4.5–47)	22.0 (12.5–58.5) ^d	30.5 (17–60) ^e		0.007
MMSE score	24.1 ± 4.5		26.0 (14–30)	26.0 (19–29) ^d	19.5 (12–25) ^e		<0.001
LED, mg/day	679.7 ± 342.1		535.0 (80–1237)	675.0 (150–1510)	715.0 (400–1340)		0.188
Levodopa, mg/d	566.7 ± 339.9		445.0 (0–962)	530.0 (0–1510)	685.0 (400–1340) ^e		0.028
Agonist LED, mg/d	112.5 ± 121.5		112.5 (0–575)	75.0 (0–625.5)	0.0 (0–300) ^e		0.062
Axial length, mm	23.6 ± 1.5	23.2 ± 1.0	23.5 (22.6–26.0)	22.9 (21.5–25.2)	23.4 (22.5–31.2)	0.352	0.346
BCVA, logMAR	0.16 ± 0.31	0.14 ± 0.31	0.05 (0–0.52)	0.10 (0–2.2)	0.15 (0–2.00)	0.242	0.081
Cataract: No. [%]	35 [83.3]	22 [81.5]	13 [76.5]	11 [84.6]	11 [91.7]	1.000	0.551
IOP, mm Hg	12.8 ± 3.3	14.7 ± 3.9	12.0 (7–22)	12.5 (6–18)	12.0 (7–20)	0.039	0.859

^ap 値は PD 群全体と HC 群間の比較。

^bp 値は PD サブグループ 3 群間の比較。

^cスコアは、2008 年に公表された UPDRS の Movement Disorders Society 改訂版による。

^dPH サブグループと PHD サブグループ間の比較で $p < 0.0175$ 。

^ePC サブグループと PHD サブグループ間の比較で $p < 0.0175$ 。

^fPC サブグループと PH サブグループ間の比較で $p < 0.0175$ 。

SD = 標準偏差, PD = パーキンソン病, HC = 健常対照, PC = 対照 (幻視なし/認知症なし) の PD, PH = 幻視あり/認知症なしの PD, PHD = 幻視あり/認知症ありの PD, M = 男性, F = 女性, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MMSE = Mini-Mental Status Examination, LED = レボドパ換算 1 日用量, BCVA = 最良矯正視力 (best-corrected visual acuity), logMAR = 最小視角の対数値 (logarithm of the minimum angle of resolution), IOP = 眼圧 (intraocular pressure)

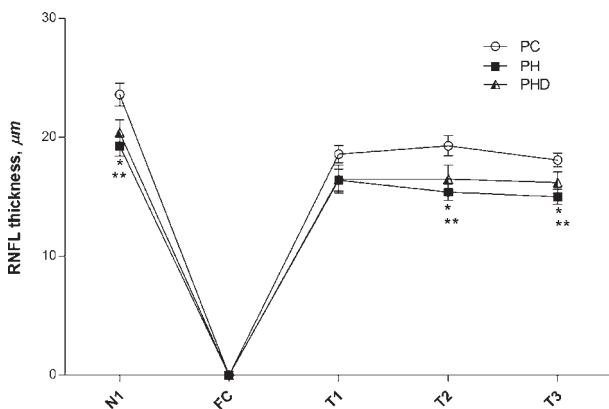


Figure 2 パーキンソン病 (PD) 患者の中心窩を通る水平軸における網膜神経線維層 (RNFL) 厚。中心窩の中央部 (FC) を起点とする各点における RNFL 厚の測定値。中心窩は錐体光受容体とミュラー細胞のみであり, RNFL が存在しないため, FC では, 外顆粒層 (ONL) + 光受容体内節 (PIS), 光受容体外節 (POS) + 網膜色素上皮 (RPE) の厚さのみを測定した。各記号とエラーバーは、それぞれ平均厚と標準誤差を示す。N1 = FC の鼻側 1 mm, T1 = FC の側頭側 1 mm, T2 = FC の側頭側 2 mm, T3 = FC の側頭側 3 mm, PC = 幻視なし/認知症なしの PD, PH = 幻視あり/認知症なしの PD, PHD = 幻視あり/認知症ありの PD。*PD の各サブグループ間の比較で $p < 0.05$ 。**PC サブグループと PH サブグループ間の比較で $p < 0.0175$ 。

Lewy 小体型認知症患者における認知機能の変動と覚醒度の変動は互いに独立している

Fluctuations in Cognition and Alertness Vary Independently in Dementia With Lewy Bodies

Donald L. Bliwise, PhD, Michael K. Scullin, PhD, and Lynn Marie Trotti, MD, MSc

Department of Neurology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA

Movement Disorders, Vol. 29, No. 1 2014, pp. 83–89

Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) の中核的な診断基準の1つに精神状態の変動 (fluctuation) があるが、これは、日中の覚醒度のばらつきを反映すると考えられている。しかし、これまでに試みられた研究には限界があり、介護者からの報告、観察者による評価、短時間の脳波検査、被験者の運動機能に依存する反応時間検査が検討されているにすぎない。こうした評価項目はしばしば一貫性 (concordance) を欠き、精神状態の変動の定量は依然として困難である。本研究では、DLB 患者 (13 例) と孤発性パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者 (64 例) において、認知機能と覚醒度の変動を比較した。PD は、日中の覚醒度低下を伴う病態として知られている。老年病専門病院の防音睡眠検査室において、48 時間の入院プロトコルに基づき、認知機能および生理学的評価項目を系統的かつ反復的に測定した。臨床医によく知られている数唱検査をベッ

ドサイドで行い、この成績の変動係数 (coefficient of variation; COV) により認知機能の変動を解析した。また、ポリソムノグラフィ検査と並行して覚醒維持検査を行い、その COV により覚醒度の変動を客観的に評価した。DLB 患者は予測通り、数唱検査成績の平均値が低かったが、両患者群間で全般的な認知障害をマッチさせた場合も、認知機能の変動は PD 患者と比較して有意に顕著であった ($p < 0.001$)。DLB 患者の覚醒度は、ドパミン補充療法を受けていない PD 患者より低かったものの、覚醒度の変動について群間差はみられなかった。DLB 患者における認知機能の変動は日中覚醒度の変動を反映するという現在主流の仮説は、客観的な生理学的測定により支持されなかった。DLB 患者における精神状態の変動は、診療施設で実施可能なベッドサイドの簡易検査を反復することで検出できる。

● KEY WORD ● Lewy 小体型認知症, 変動 (fluctuation), 認知機能, 覚醒度, 数唱検査

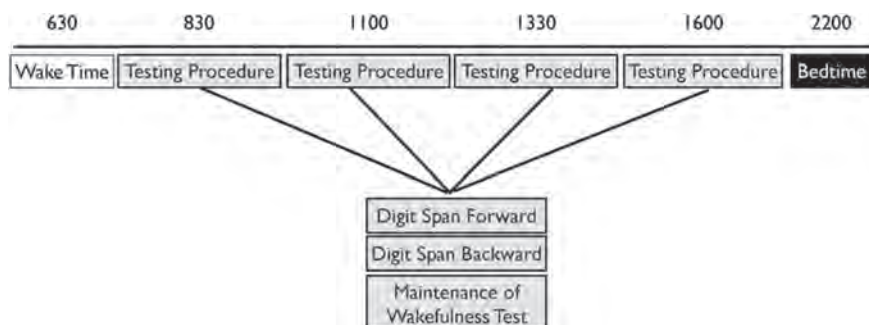


Figure 1 48 時間の試験プロトコル。各試験日における一連の検査例。

Table 2 PD患者（64例）およびDLB患者（13例）の背景および臨床データ

	Parkinson's disease	Dementia with Lewy bodies	P
Age, y	62.95 (9.70)	70.46 (6.24)	0.009
Gender, % male	66%	92%	0.06
ESS	10.25 (4.44)	10.88 (5.21)	0.65
MMSE	28.55 (1.73)	22.85 (4.62)	0.001
UPDRS	17.56 (8.91)	26.40 (11.38)	0.008
Disease duration, y	5.57 (3.95)	4.08 (3.54)	0.22
Levodopa dosage equivalent	460.22 (379.62)	233.35 (276.63)	0.045
Medication usage, n (% using mg)			
Levodopa	42 (65.6)	7 (53.8)	0.42
Dopamine agonists	35 (54.7)	1 (7.7)	0.002
Benzodiazepines, GABAergic site-specific agonists	9 (14.1)	2 (15.4)	0.99
Cholinesterase inhibitors	2 (3.1)	8 (61.5)	0.0001
Antipsychotics	0 (0%)	6 (46.2)	0.0001
Antidepressants	22 (34.4)	8 (61.5)	0.067
MAO-B inhibitors	18 (28.1)	1 (7.7)	0.17

特に明記しない限り、平均値（SD）を示す。ESS（76例）、MMSE（73例）、UPDRS（65例）、罹病期間（74例）については、患者総数が若干少ない。

ESS = Epworth Sleepiness Scale, MMSE = Mini-Mental State Exam, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale（運動機能）、MAO-B = モノアミンオキシダーゼ B, SD = 標準偏差

Table 3 PD患者およびDLB患者の平均成績とCOV

	Parkinson's disease	Dementia with Lewy bodies	P
Digit span			
Digits forward, mean (SD)	6.24 (0.85)	4.90 (0.97)	<0.001
Digits backward, mean (SD)	4.09 (1.11)	2.63 (0.99)	<0.001
Digits forward + backward, mean (SD)	10.29 (1.79)	7.53 (1.70)	<0.001
COV digits forward, mean (SD)	0.13 (0.05)	0.27 (0.20)	0.02
COV digits backward, mean (SD)	0.32 (0.19)	0.64 (0.43)	0.02
COV digits forward + backward, mean (SD)	0.15 (0.09)	0.25 (0.08)	<0.001
Maintenance of wakefulness test			
Sleep latency (min), mean (SD)	18.39 (12.68)	18.42 (15.17)	0.99
Sleep efficiency (%), mean (SD)	28.11 (23.41)	27.29 (28.70)	0.92
COV sleep latency, mean (SD)	0.65 (0.37)	0.75 (0.62)	0.59
COV sleep efficiency, mean (SD)	0.97 (0.71)	0.83 (0.82)	0.53
Caregiver fluctuations scale			
Alertness subscale, mean (SD)	0.74 (0.95)	1.33 (0.89)	0.06
Cognitive subscale, mean (SD)	1.61 (1.90)	4.25 (1.06)	<0.001

分散が等しくない場合、Leveneの補正による t 検定で比較した。

COV = 変動係数, SD = 標準偏差

早期パーキンソン病における健康関連の生活の質： 非運動症状の影響

Health-Related Quality of Life in Early Parkinson's Disease: The Impact of Nonmotor Symptoms

Gordon W. Duncan, MBChB, MRCP,* Tien K. Khoo, PhD, MRCP, Alison J. Yarnall, MBBS, MRCP, John T. O'Brien, DM, FRCPsych, Shirley Y. Coleman, PhD, David J. Brooks, MD, FRCP, Roger A. Barker, PhD, MRCP, and David J. Burn, MD, FRCP

*Institute for Ageing and Health, Newcastle University, Newcastle, UK

Movement Disorders, Vol. 29, No. 2 2014, pp. 195–202

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) が確定診断された患者では、非運動症状 (nonmotor symptom; NMS) がよくみられ、生活の質に大きな影響を及ぼす。本研究では、PD の新規診断患者を対象に、健康関連の生活の質 (health-related quality of life; HRQoL) における NMS の重要性について検討した。Incidence of Cognitive Impairment in Cohorts with Longitudinal Evaluation in Parkinson's Disease Study の一環として、患者および健常対照被験者を登録した。NMS の有無は Non-Motor Symptom Questionnaire により判定した。HRQoL の評価には、39 項目の Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQ-39) を用いた。また、運動機能障害、抑うつ、睡眠、認知機能についても評価した。今回の横断的研究には、PD の新規診断患者 158 例および対照被験者 99 例が参加した。報告された NMS の数は、対照群よりも PD 患者群で多かった (平均症状数, 8.3 ± 4.3 対 2.8 ± 2.5 , $p < 0.001$)。

PD 患者で HRQoL が最も低かった領域は、身体的不快感、可動性、日常生活動作であった。運動症状および非運動症状 (NMS) は、HRQoL スコアに悪影響を及ぼした。姿勢反射障害・歩行障害が優位な運動症状サブタイプを呈する患者は、振戦優位型の患者に比べ、HRQoL が不良であった。HRQoL への悪影響が最も大きかった NMS は、抑うつ ($p < 0.001$)、残便感 (incomplete bowel emptying) ($p < 0.001$)、不安 ($p < 0.001$)、集中力低下 ($p < 0.001$)、記憶力の愁訴 ($p < 0.001$)、不眠 ($p = 0.001$) であった。NMS は早期 PD 患者において一般的であり、健康関連の生活の質を悪化させる重大な要因である。特に認知障害、神経精神障害および睡眠障害は、患者の快適な生活の大きな妨げとなる。PD 診断時には、これらの症状のスクリーニングおよび管理を優先的に行うべきである。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 非運動症状, 生活の質, 不安, 抑うつ

Table 2 認知機能, 抑うつ, 睡眠, NMS, 生活の質の各スコア

	PD N = 158	Control N = 99	Range	P Value
MMSE, mean (SD)	28.6 (1.4)	29 (1.2)	0-30	0.003
MoCA, mean (SD) ^a	25.1 (3.6)	26.8 (2.6)	0-30	0.001
GDS-15, mean (SD)	2.9 (2.6)	1 (1.5)	0-15	<0.001
PSQI, mean (SD)	6.3 (3.9)	5.4 (3.5)	0-21	0.056
ESS, mean (SD)	6.2 (4.5)	5.4 (4)	0-24	0.160
MDS-UPDRS part III, mean (SD)	27.1 (12)	-	0-132	-
NMSQuest total score, mean SD	8.3 (4.3)	2.8 (2.5)	0-30	<0.001
GI	2.1 (1.3)	0.5 (0.8)	0-7	<0.001
Urinary	0.7 (0.7)	0.4 (0.6)	0-2	<0.001
Attention, apathy, and memory	1.1 (0.9)	0.5 (0.6)	0-3	<0.001
Hallucinations and delusions	0.2 (0.4)	0	0-2	<0.001
Depression and anxiety	0.8 (0.8)	0.2 (0.5)	0-2	<0.001
Sexual function	0.4 (0.6)	0.2 (0.5)	0-2	0.004
Cardiovascular	0.6 (0.6)	0.2 (0.4)	0-2	<0.001
Sleep	1.5 (1.3)	0.6 (0.8)	0-5	<0.001
Miscellaneous	1 (1)	0.4 (0.7)	0-5	<0.001
PDQ-SI, mean (SD)	18.1 (13.2)	-	0-100	-
Mobility	23.6 (24.8)	-	0-100	-
ADLs	21.2 (20)	-	0-100	-
Emotional well-being	20 (18.5)	-	0-100	-
Stigma	15 (21.3)	-	0-100	-
Social support	3.7 (12.1)	-	0-100	-
Cognition	21 (19.1)	-	0-100	-
Communication	11.2 (14.4)	-	0-100	-
Bodily discomfort	29.1 (22.5)	-	0-100	-

^a被験者 158 例中 143 例が完了。

SD = 標準偏差

Table 3 早期 PD 患者における個別の NMS と PDQ-39 Summary Index (SI) との関連性

NMS	N (%)	Z Score	P Value ^e
Hypersalivation	87 (55.1)	-1.738	0.082
Dysphagia	32 (20.3)	-2.638	0.008
Nausea	14 (8.9)	-2.372	0.018
Constipation	67 (42.4)	-2.924	0.003
Bowel incontinence	9 (5.7)	-1.00	0.318
Sensation of incomplete bowel emptying	50 (31.6)	-5.049	<0.001
Urinary urgency	72 (45.6)	-1.230	0.219
Nocturia	40 (25.3)	-2.914	0.004
Forgetfulness and memory	85 (53.8)	-3.735	<0.001
Loss of interest and apathy	42 (26.6)	-2.925	0.003
Impaired concentration	46 (29.1)	-4.637	<0.001
Lower limb swelling	28 (17.7)	-2.524	0.012
Pain (unexplained)	59 (37.3)	-0.1326	0.185
Delusions	1 (0.6)	-0.655	0.628
Low mood	58 (36.7)	-4.379	<0.001
Depression (GDS >6) ^a	23 (14.6)	-5.191	<0.001
Anxiety	67 (42.4)	-4.961	<0.001
Impaired sex drive and libido	28 (17.7)	-2.418	0.016
Sexual dysfunction	33 (20.9)	-0.427	0.669
Dizziness (orthostatic)	51 (32.3)	-2.852	0.004
Falls	36 (22.8)	-2.367	0.018
Excessive daytime somnolence (ESS >10) ^c	40 (25.3)	-2.816	0.005
Insomnia	28 (17.7)	-3.180	0.001
Dream re-enactment behavior	55 (34.8)	-1.059	0.290
Vivid dreams	48 (30.4)	-2.431	0.015
Poor sleep ^b	74 (46.8)	-2.958	0.002
Restless legs	43 (27.2)	-2.407	0.016
Hallucinations (visual)	34 (21.5)	-1.887	0.059
Diplopia	16 (10.1)	-2.597	0.009
Hyperhidrosis	15 (9.5)	-2.693	0.007
Hyposmia	70 (44.3)	-1.082	0.279
Cognitive impairment ^d	63 (39.9)	-1.683	0.092
Weight change	36 (22.8)	-1.492	0.136

特に明記しない限り, 症状のスクリーニングには Non-Motor Symptom Questionnaire (NMSQuest) を用いた。Mann-Whitney 検定で関連性を検討した。

^aGeriatric Depression Scale-15 (GDS-15) ≥ 6

^bPittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) > 5

^cEpworth Sleepiness Scale (ESS) ≥ 10

^dMontreal Cognitive Assessment (MoCA) ≤ 25

^eBonferroni の補正後, 有意な p 値 = 0.002

パーキンソン病患者の寡動に対する深部脳刺激療法の周波数の影響

Effects of Deep Brain Stimulation Frequency on Bradykinesia of Parkinson's Disease

He Huang, MS, Ray L. Watts, MD, and Erwin B. Montgomery, Jr., MD

Department of Neurology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA

Movement Disorders, Vol. 29, No. 2 2014, pp. 203–206

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) に対する深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) 療法の効果は周波数に依存する。しかし、DBS 周波数の影響に関する既報の研究では、検討された周波数が非常に少なく、サンプリング不足のリスクが除外されていない。また、以前の研究では、各被験者で得られた測定値の平均値が報告されており、被験者間でのばらつきが大きいため、こうした結果の解釈を困難にしている。本研究は PD 患者 6 例を対象とし、最低限の投薬下で検討した。各患者で利用できるすべての周波数を検討し、新しい周波数で 10 分間刺激後に運動試験を実施した。手の開閉運動におけ

る振幅および頻度を各 15 秒間、3 回測定した。刺激による運動振幅増加のピークは、複数の周波数 (低周波数および高周波数) で認められた。これらのピークは各患者に固有であり、それぞれ異なっていた。刺激周波数と運動頻度との間に、明らかな関連性は認められなかった。これらの所見から、さらに広い範囲の刺激周波数、特により低い周波数を検討する必要があると考えられる。PD の病態生理や DBS 療法の作用機序に関する最新の理論を考慮しても、今回のような結果を説明することはできない。

● KEY WORD ● 深部脳刺激療法, パーキンソン病, 刺激周波数, 寡動

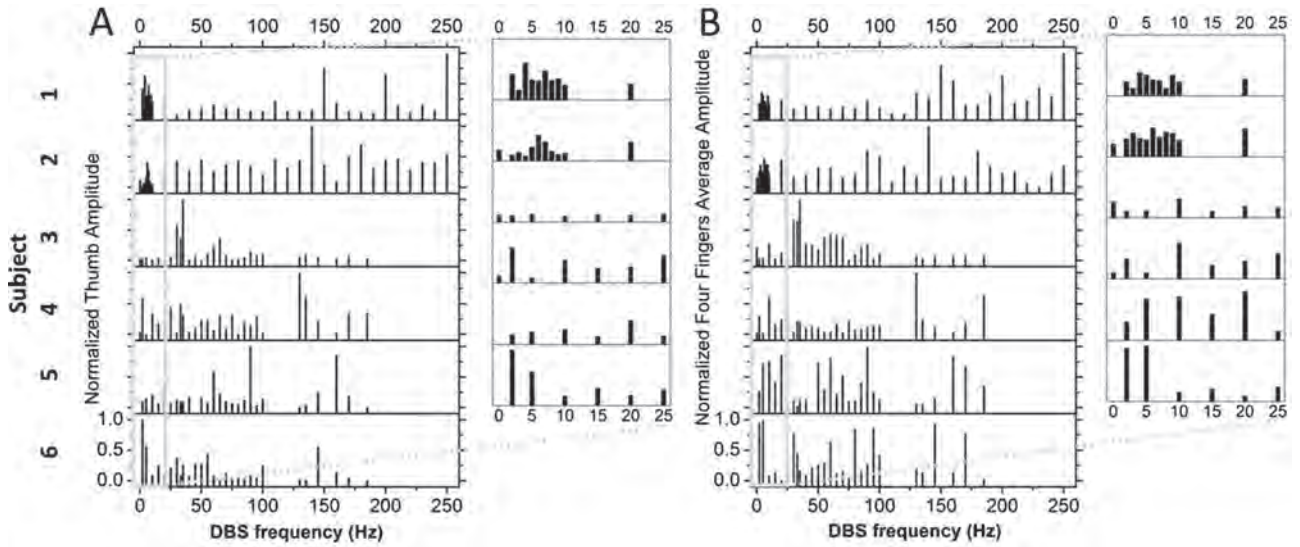


Figure 1 各被験者の (A) 母指, (B) 母指以外の手指 (4 指のデータを併合) における標準化した運動振幅の平均値。データがない部分は、当該被験者の IPG で、その刺激周波数が利用できなかったことを示す。低周波数を含む複数の周波数において、大きな運動振幅を示すピークが認められる。それぞれ右側の挿入図は、低周波数における運動振幅を示す。IPG = 埋込み型パルス発生器

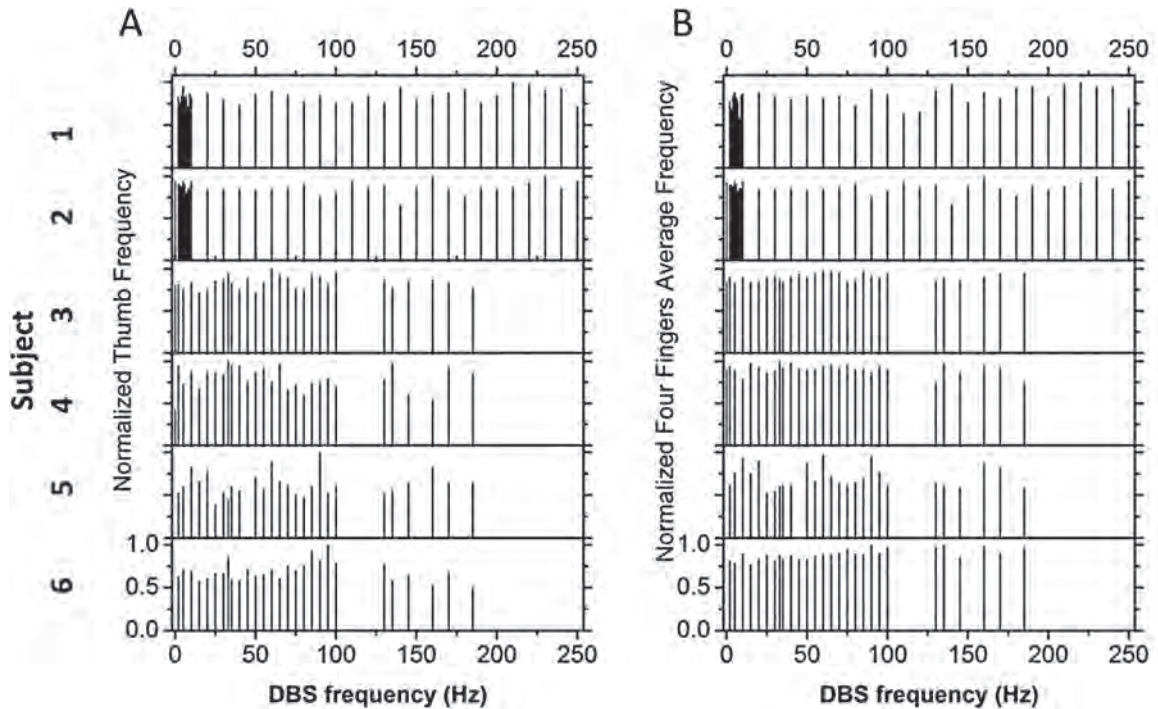


Figure 2 (A) 母指, (B) 母指以外の手指 (4 指のデータを併合) における運動頻度の標準化変化量の平均値。0 は、運動がみられない状態、1 は、各被験者で最大の運動がみられる状態である。データがない部分は、当該被験者の IPG で、その刺激周波数が利用できなかったことを示す。運動頻度の変化に対する刺激周波数の影響は比較的小さいと考えられる。IPG = 埋込み型パルス発生器

パーキンソン病発症時の左右差（患側）/主要運動徴候は運動/非運動症状の進行と関連する

Body Side and Predominant Motor Features at the Onset of Parkinson's Disease Are Linked to Motor and Nonmotor Progression

Christian R. Baumann, MD,* Ulrike Held, PhD, Philipp O. Valko, MD, Miriam Wienecke, MD, and Daniel Waldvogel, MD

*Department of Neurology, University Hospital, Zurich, Switzerland

Movement Disorders, Vol. 29, No. 2 2014, pp. 207–213

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 発症時の運動症状はほとんどの患者で非対称性であり、特定の運動徴候 (振戦優位型か無動-筋強剛型か) によって発症後数年間の進展を予測できる場合が多い。これまでの臨床研究では、発症時の左右差 (患側) および主要な運動徴候が、疾患の長期的な変化や進行に関連することが示唆されている。本研究では、PD 患者 206 例を前向きに解析し、発症時の左右差 (患側) と主要な運動徴候について検討した。主に左側に症状がみられる無動-筋強剛型 (71 例)、右側の無動-筋強剛型 (59 例)、左側の振戦優位型 (41 例)、右側の振戦優位型 (35 例) の各サブグループに患者を分類した。運動および認知機能、1 年あたりの運動機能悪化の平均値 (運動機能スコアを罹病期間で割って算出)、ドパミン作動性薬剤の総 L-ドパ換算用量、幻覚および REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior

disorder; RBD) の有無に関し、これらのサブグループを比較した。罹病期間はすべてのサブグループで同様であった。Motor fluctuation は無動-筋強剛型の患者でより多く認められた。潜在的な交絡因子で補正した多重モデル解析では、疾患の急速な進行と、右側 ($p = 0.045$) および無動-筋強剛型 ($p = 0.001$) での発症との間に関連が認められた。非運動症状に関し、無動-筋強剛型では、振戦優位型に比べ、認知機能低下のリスクが高かった ($p = 0.004$)。また、傾向として、無動-筋強剛型の患者は幻視の発症リスクが高く、発症時に主に左側に症状がみられた患者は RBD の発症頻度が高かった。今回の知見から、診断時の左右差 (患側) および運動徴候のタイプが、運動症状の重症度の経時変化を左右し、一部の非運動症状にも影響を及ぼしうることが裏付けられた。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 振戦, 無動, 予後

Table 1 PD 患者の背景と薬物療法

Variable	Predominant Symptom at Disease Onset			
	Left Side		Right Side	
	BR	Tremor	BR	Tremor
Total no. of patients	71	41	59	35
Age: Mean \pm SD, y	58 \pm 11	61 \pm 11	56 \pm 11	60 \pm 13
Men, %	61	71	61	66
Disease duration Mean \pm SD, y	10 \pm 6	10 \pm 5	9 \pm 5	9 \pm 6
Total LDE, mg	695 \pm 332	563 \pm 311	696 \pm 345	599 \pm 350
Total DA dose equivalent, mg	130 \pm 155	109 \pm 118	150 \pm 160	109 \pm 134

BR = 無動-筋強剛型, SD = 標準偏差, LDE = L-ドパ換算用量, DA = ドパミンアゴニスト

Table 2 PD 発症時の症状の左右差（患側）および主要な運動徴候が運動症状と進行に及ぼす影響

Variable	Predominant Symptom at Disease Onset				P
	Left Side		Right Side		
	BR	Tremor	BR	Tremor	
Hoehn & Yahr staging: Mean	2.56	2.39	2.78	2.62	0.554 ^a
UPDRS III: Mean ± SD	28 ± 13	24 ± 11	31 ± 18	25 ± 15	0.054 ^b
UPDRS III deterioration/y: Mean ± SD	3.65 ± 1.88	2.79 ± 1.47	4.00 ± 2.20	3.42 ± 1.63	0.016 ^b
Motor fluctuations, %	54	27	49	26	0.005 ^a

^ap 値は χ^2 検定による。

^bp 値は F 検定による。

BR = 無動-筋強剛型, UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), SD = 標準偏差

Table 3 運動症状の進行に関する多重線形回帰モデル〔発症時の症状の左右差（患側）および主要な運動徴候ごとの、1年あたりの Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能) スコアの悪化 (平均値)]^a

Disease Progression	Coefficient	SE	P
Intercept	1.27	0.81	0.117
Right side (vs. left side)	0.51	0.26	0.045
Bradykinesia (vs. tremor)	0.95	0.27	0.001
Age per y	0.03	0.01	0.004
Women	-0.29	0.27	0.283
Total LDE dose per unit	-0.001	0.0004	0.118

^aモデルは年齢、性別および LDE で補正。

SE = 標準誤差, LDE = L-ドパ換算用量

Table 5 発症時の症状の左右差（患側）および主要な運動徴候ごとの非運動症状の進行に関する多重ロジスティック回帰モデル^a

Variable	OR	SE	P
Cognitive impairment ^b			
Right side (vs. left side)	0.45	0.18	0.047
Bradykinesia (vs. tremor)	4.44	2.31	0.004
Visual hallucinations			
Right side (vs. left side)	1.49	0.46	0.200
Bradykinesia (vs. tremor)	1.89	0.65	0.065
Depressive symptoms			
Right side (vs. left side)	1.15	0.36	0.657
Bradykinesia (vs. tremor)	1.31	0.44	0.426
RBD			
Right side (vs. left side)	0.56	0.18	0.076
Bradykinesia (vs. tremor)	1.63	0.57	0.162

^aモデルは年齢、性別および総L-ドパ換算用量で補正（結果は示していない）。

^b認知障害は Mini-Mental State Examination スコア ≤ 24 と定義。

OR = オッズ比, SE = 標準誤差, RBD = REM 睡眠行動障害

Table 4 PD 発症時の症状の左右差（患側）および主要な運動徴候が非運動症状の発症に及ぼす影響

Variable	Predominant Symptom at Disease Onset				P
	Left Side		Right Side		
	BR	Tremor	BR	Tremor	
MMSE score: Mean ± SD	26.25 ± 3.92	27.20 ± 2.24	26.90 ± 3.12	28.86 ± 1.29	0.003 ^a
Visual hallucinations, %	28	22	42	20	0.061 ^b
Depressive symptoms, %	41	22	39	37	0.205 ^b
RBD, %	42	20	24	23	0.026 ^b
Epworth sleepiness scale: Mean ± SD	9.5 ± 4.2	8.5 ± 4.5	10.6 ± 5.4	9.2 ± 5.0	0.462 ^c

^aMMSE スコアは二分し、カットオフ値スコア 24 以下を認知障害 (36 例), 25 以上を正常 (170 例) とした (χ^2 検定)。

^bp 値は χ^2 検定による。

^cEpworth Sleepiness Scale は線形回帰モデルで評価。

BR = 無動-筋強剛型, MMSE = Mini-Mental State Examination, RBD = REM 睡眠行動障害

Motor fluctuation を伴うパーキンソン病患者における レボドパへの safinamide 追加投与に関する無作為化試験

Randomized Trial of Safinamide Add-On to Levodopa in Parkinson's Disease With Motor Fluctuations

Rupam Borgohain, DM,* J. Szasz, MD, P. Stanzione, MD, C. Meshram, DM, M. Bhatt, DM, D. Chirilineau, MD, F. Stocchi, MD, V. Lucini, MD, R. Giuliani, MD, E. Forrest, P. Rice, R. Anand, MD, and for the Study 016 Investigators

*Nizam's Institute of Medical Sciences, Hyderabad, India

Movement Disorders, Vol. 29, No. 2 2014, pp. 229–237

レボドパは、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の運動症状の改善に有効であるが、motor fluctuation やジスキネジアを誘発する。多くの患者では、ジスキネジアを増悪させずに motor fluctuation を改善するため、追加療法が必要となる。多施設共同の第 III 相二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施し、motor fluctuation を伴う PD 患者を対象に、L-ドパへの追加投与として safinamide (ドパミン作動性および非ドパミン作動性の作用機序を有する α -アミノアミド) の有効性と安全性を評価した。患者を safinamide 100 mg/日 (224 例)、50 mg/日 (223 例) またはプラセボ (222 例) の 24 週間経口投与に無作為に割り付けた。主要評価項目は、ジスキネジアがみられないか軽微にとどまっている総「on」時間とした (Hauser 考案の患者日誌で評価)。副次的評価項目は、「off」時間、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) スコア、臨床的全般印象度の変化 (Clinical Global Impression-Change; CGI-C) とした。24 週間後の時点において、ジスキネジ

アがみられないか軽微にとどまっている総「on」時間は、safinamide 100 mg/日群で 1.36 ± 2.625 時間、safinamide 50 mg/日群で 1.37 ± 2.745 時間、プラセボ群で 0.97 ± 2.375 時間、延長した (平均値 \pm SD)。最小二乗平均値の差は、いずれの safinamide 群においてもプラセボ群と比較して有意に大きかった。「off」時間、UPDRS Part III (運動機能)、CGI-C の改善は、いずれの safinamide 群においてもプラセボ群と比較して有意に顕著であった。治療中に出現した有害事象 (treatment-emergent adverse event; TEAE) や投与中止に至った TEAE の発生率について、有意な群間差は認められなかった。Motor fluctuation を伴う PD 患者の L-ドパ療法に safinamide 50 mg/日または 100 mg/日を追加投与すると、ジスキネジアがみられないか軽微にとどまっている総「on」時間の延長、「off」時間の短縮、パーキンソニズムの改善により、有意な効果が認められた。これらの結果から、safinamide により、ジスキネジアが増悪することなく、運動症状およびパーキンソニズムが改善することが示された。

● KEY WORD ● MAO-B 阻害剤, safinamide, ジスキネジア

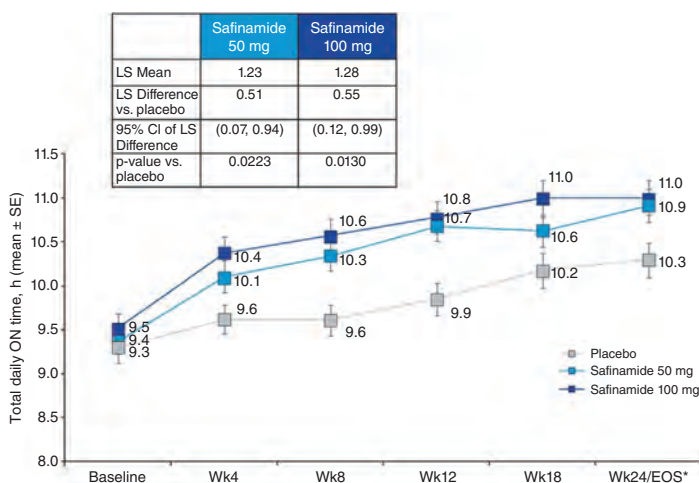


Figure 2 主要評価項目。ジスキネジアがみられないか軽微にとどまっている「on」時間の試験期間中の変化 (平均値 \pm SE, 患者日誌データ)。ANCOVA (MMRM) の結果, 18 週間後時点の safinamide 50 mg/日群を除き ($p = 0.0974$), 試験開始後のすべての時点でプラセボ群との統計学的有意差が認められた。* $p < 0.05$ (プラセボ群との比較)。ANCOVA = 共分散分析, MMRM = 混合効果モデルによる反復測定値の解析 (mixed model repeated measures), LS = 最小二乗, CI = 信頼区間, EOS = 試験終了時, SE = 標準誤差

* ON time = ON time without dyskinesia + ON time with minor dyskinesia

大脳皮質基底核症候群の病理と現行臨床基準の感度

Pathology and Sensitivity of Current Clinical Criteria in Corticobasal Syndrome

Haruka Ouchi, MD,* Yasuko Toyoshima, MD, PhD, Mari Tada, MD, PhD, Mutsuo Oyake, MD, PhD, Izumi Aida, MD, Itsuro Tomita, MD, PhD, Akira Satoh, MD, PhD, Mitsuhiro Tsujihata, MD, PhD, Hitoshi Takahashi, MD, PhD, Masatoyo Nishizawa, MD, PhD, and Takayoshi Shimohata, MD, PhD

*Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan

Movement Disorders, Vol. 29, No. 2 2014, pp. 238–244

本研究の目的は、大脳皮質基底核症候群に関し、その基礎病理、現行臨床基準による本疾患早期の検出力、症状と徴候から予測される背景病理について検討することである。本研究では、大脳皮質基底核症候群患者の臨床病理学的所見を後向きに解析した。また、これらの所見が、大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD) の診断基準を満たすか否かについて検討した。さらに、それぞれの背景病理所見に伴って特異的にみられる、特徴的な臨床像についても検討した。剖検を実施した大脳皮質基底核症候群患者 10 例 (年齢の平均値 ± 標準偏差: 67.9 ± 9.3 歳, 男女比: 6:4) のうち、3 例では大脳皮質基底核変性症の病理所見がみられたが、3 例は進行性核上性麻痺, 3 例はアルツハイマー病, 1 例は非定型 4 リピートタウオパチーの所見を呈した。疾患後期には、大脳皮質基底核症候群の Mayo 基準および改訂 Cambridge 基準

をそれぞれ患者 9 例および 10 例が満たしたが、発症後 2 年以内にいずれかの臨床基準を満たした患者は 2 例のみであった。疾患後期には、患者 5 例が「CBD の疑い例」の臨床基準 (clinical criteria for possible CBD; p-CBD)、1 例が「孤発性 CBD のほぼ確実例」の臨床研究基準 (clinical research criteria for probable sporadic CBD; cr-CBD) を満たした。発症後 2 年以内に p-CBD または cr-CBD のいずれかを満たした患者は 2 例のみであった。CBD の病理所見を予測できる特異的かつ特徴的な臨床像は認められなかったが、開眼失行および小脳性運動失調がみられたのは、進行性核上性麻痺患者に限られていた。また、特に疾患早期のミオクローヌスおよび記憶障害の発症から、アルツハイマー病の病理所見を予測できると考えられる。発症後 2 年以内の大脳皮質基底核症候群に関する現行臨床基準の感度は低かった。

● KEY WORD ● 大脳皮質基底核症候群, 大脳皮質基底核変性症, 診断基準

Table 3 大脳皮質基底核変性症の診断基準

Variable	CBD			PSP			AD		AT	No./total no. (%)	
	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9		Patient 10
Diagnosis (within 2 y) Syndrome	None	None	None	None	None	None	None	cr-CBD	p-CBD	None	
Probable CBS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/10 (0)
Possible CBS	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	3/10 (30)
FBS	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	1/10 (10)
NAV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/10 (0)
PSPS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/10 (0)
Exclusion criteria	-	-	-	Prominent cerebellar signs	-	-	-	-	-	-	
Diagnosis (entire disease course) Syndrome	p-CBD	p-CBD	p-CBD	None	p-CBD	None	None	cr-CBD	p-CBD	None	
Probable CBS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/10 (0)
Possible CBS	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	8/10 (80)
FBS	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	1/10 (10)
NAV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/10 (0)
PSPS	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	1/10 (10)
Exclusion criteria	-	-	-	Prominent cerebellar signs	-	-	-	-	-	MN signs	

CBD = 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration), PSP = 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy), AD = アルツハイマー病 (Alzheimer's disease), AT = 非定型タウオパチー (atypical tauopathy), cr-CBD = 「孤発性大脳皮質基底核変性症のほぼ確実例」の臨床研究基準 (clinical research criteria for probable sporadic corticobasal degeneration), p-CBD = 「大脳皮質基底核変性症の疑い例」の臨床基準 (clinical criteria for possible corticobasal degeneration), CBS = 大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome), - = 診断基準を満たさない, + = 診断基準を満たす, FBS = 前頭葉性行動空間症候群 (frontal behavioral-spatial syndrome), NAV = 原発性進行性失語, 非流暢性/失文法異型 (nonfluent/aromatic variant of primary progressive aphasia), PSPS = 進行性核上性麻痺症候群, MN = 運動ニューロン

レボドパ誘発性ジスキネジアモデルにおける線条体ニューロン樹状突起棘の形態変化

Morphologic Changes of Dendritic Spines of Striatal Neurons in the Levodopa-Induced Dyskinesia Model

Haruo Nishijima, MD,** Satoko Suzuki, MD, PhD, Tomoya Kon, MD, Yukihisa Funamizu, MD, Tatsuya Ueno, MD, Rie Haga, MD, Chihiro Suzuki, MD, PhD, Akira Arai, MD, PhD, Tamaki Kimura, MD, PhD, Chieko Suzuki, MD, PhD, Reiko Meguro, PhD, Yasuo Miki, MD, PhD, Junko Yamada, PhD, Keisuke Migita, PhD, Noritaka Ichinohe, MD, PhD, Shinya Ueno, MD, PhD, Masayuki Baba, MD, PhD, and Masahiko Tomiyama, MD, PhD

*Department of Neurology, Aomori Prefectural Central Hospital, Aomori City, Aomori, Japan

**Department of Neurophysiology, Institute of Brain Science, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki City, Aomori, Japan

Movement Disorders, Vol. 29, No. 3 2014, pp. 336–343

皮質線条体路のシナプスにおける可塑性の異常な適応は、レボドパ誘発性ジスキネジアの発症に重要な役割を果たす。近年、シナプスの可塑性が、樹状突起棘の形態変化と密接に関連することが示されている。本研究の目的は、レボドパ誘発性ジスキネジアモデルの淡蒼球内節または外節に投射する2種類の線条体中型有棘ニューロンについて、樹状突起棘の形態変化を評価することである。本研究では、6-hydroxydopamine (6-OHDA) により障害を誘導したラットに、レボドパを長期投与してモデル動物を作成した。レボドパ誘発性ジスキネジアモデル

では、直接経路のニューロンにおいて樹状突起棘の密度低下とその棘頭部 (spine head) の面積拡大が認められた。ジスキネジアを伴わない正常ラットにレボドパを同様に投与した場合も、直接経路のニューロンに樹状突起棘の面積拡大が認められたものの、密度の低下はみられなかった。これらの結果から、直接経路のニューロンにおける樹状突起棘の密度低下および面積拡大が、レボドパ誘発性ジスキネジアの発症に重要な役割を果たすことが示唆される。

● KEY WORD ● ジスキネジア, パーキンソン病, シナプス可塑性, 樹状突起棘, 形態変化

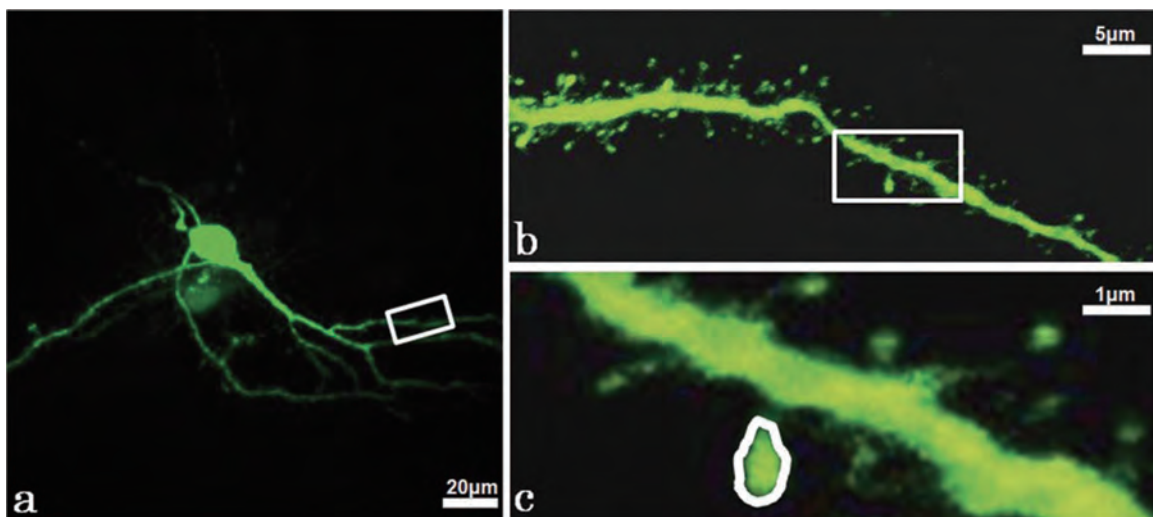


Figure 3 共焦点顕微鏡像と画像解析結果。Lucifer yellow で染色した中型有棘ニューロンの代表的な共焦点レーザー走査顕微鏡像。(a) 細胞体から 50~100 μm 離れた樹状突起の棘頭部 (spine head) の密度とサイズを測定した。(b) 樹状突起棘の密度として、直線状の樹状突起 10 μm あたりの樹状突起棘の平均数を測定した [(a) の白色ボックスの高倍率像]。(c) 二次元再構成画像において棘頭部の面積を測定した [(b) の白色ボックスの高倍率像]。

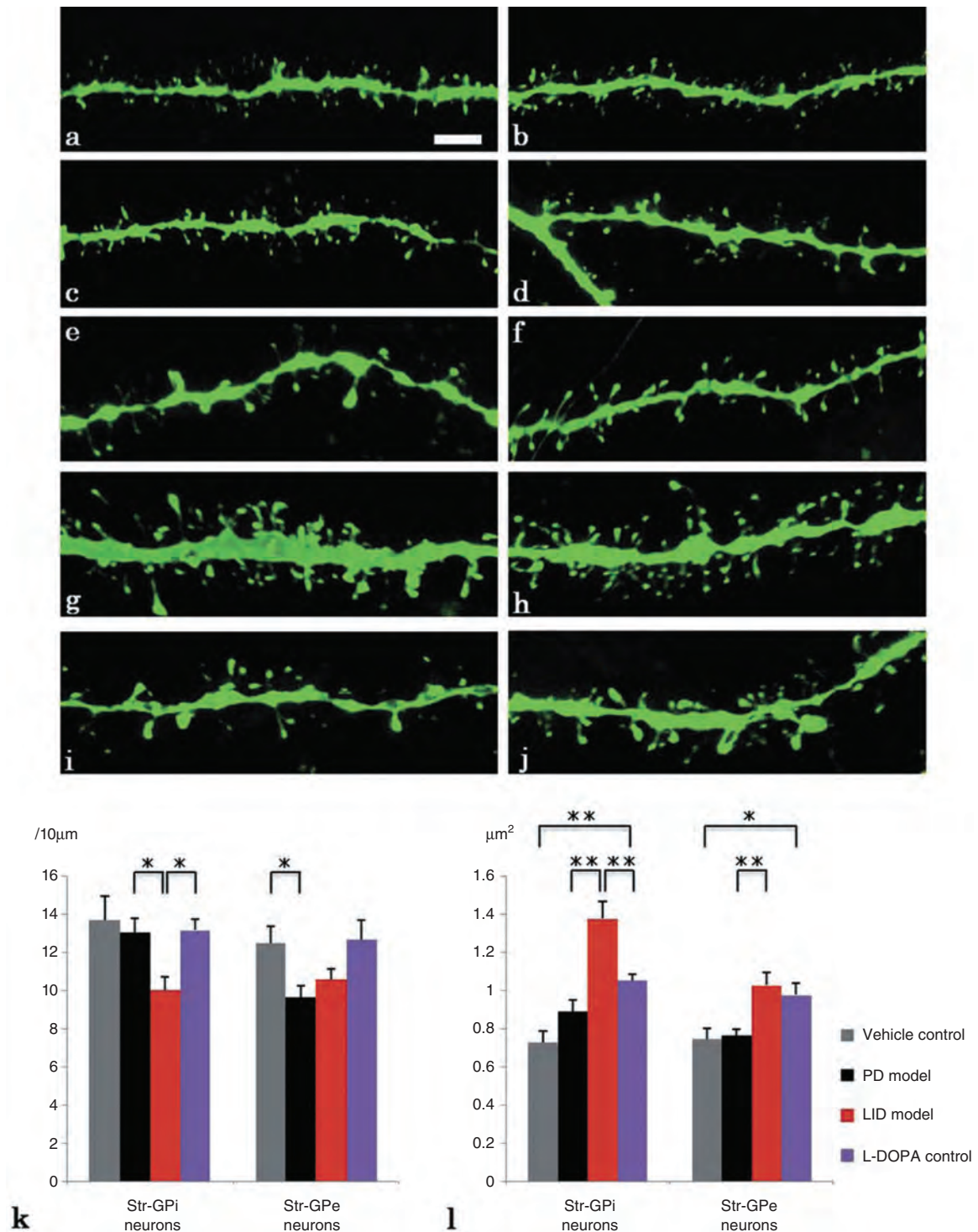


Figure 4 (a, c, e, g) 線条体から淡蒼球内節への線維 (striatum-globus pallidus internus; Str-GPi), (b, d, f, h, i, j) 線条体から淡蒼球外節への線維 (striatum-globus pallidus externus; Str-GPe) のニューロンの樹状突起棘 (Lucifer yellow 染色)。(k, l) 樹状突起棘の平均密度と棘頭部 (spine head) の横断面積。顕微鏡写真は、溶媒投与対照の (a) Str-GPi と (b) Str-GPe のニューロン、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) モデルの (c) Str-GPi と (d) Str-GPe のニューロン、レボドパ (L-ドパ) 誘発性ジスキネジア (levodopa-induced dyskinesia; LID) モデルの (e) Str-GPi, (f) Str-GPe (正常サイズの樹状突起棘)、L-ドパ投与対照の (g) Str-GPi, (h) Str-GPe (正常サイズの樹状突起棘)、(i) 誘発性ジスキネジア (levodopa-induced dyskinesia; LID) モデルの Str-GPe (サイズが拡大した樹状突起棘) のニューロン、(j) L-ドパ投与対照の Str-GPe (サイズが拡大した樹状突起棘) のニューロン。(k) 樹状突起棘の平均密度。(左) Str-GPi ニューロン、(右) Str-GPe ニューロン。(l) 棘頭部の平均面積。(左) Str-GPi ニューロン、(右) Str-GPe ニューロン。スケールバー = 5 μ m (* p < 0.05, ** p < 0.01)。

パーキンソン病におけるホモシステインと脳室拡大/脳萎縮との関連性

Association of Homocysteine With Ventricular Dilatation and Brain Atrophy in Parkinson's Disease

Shraddha Sapkota, MSc,* Myrlene Gee, PhD, Jennifer Sabino, BSc, Derek Emery, MD, and Richard Camicioli, MD

*Centre for Neuroscience, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

Movement Disorders, Vol. 29, No. 3 2014, pp. 368–374

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者には、運動障害の症状を安定させるためにレボドパ (L-ドパ) が投与される。しかし、L-ドパはホモシステイン (homocysteine; Hcy) 濃度を上昇させ、これが脳の構造と機能に悪影響を及ぼす可能性がある。本研究は、PD患者と健常対照被験者において、Hcy濃度上昇が全脳萎縮 (MRIで評価) に及ぼす影響を検討することを目的とした。Hcy濃度高値が脳室拡大〔頭蓋内容積の割合 (percentage of intracranial volume; % ICV) で示す〕および全脳組織容積 (% ICVで示す) に及ぼす影響を、試験開始時および36ヵ月後において長期的に検討した。年齢、性別、学歴、L-ドパ投与期間 (PD患者の場合) を共変量として解析した。Hcy濃度高値と脳室拡大 (% ICV) との間に正の相関が、サンプル全体 ($p = 0.004$)

およびPD患者群 ($p = 0.008$) において認められた。試験開始時、サンプル全体 ($p = 0.006$) およびPD患者群 ($p = 0.03$) において、Hcy濃度が高い成人 ($>14 \mu\text{mol/L}$) は、低い成人 ($\leq 14 \mu\text{mol/L}$) よりも脳室容積 (% ICV) が大きく、この所見はサンプル全体 ($p = 0.004$) とPD患者群 ($p = 0.03$) の両方で36ヵ月間持続した。Hcy濃度が高いPD患者は、低いPD患者に比べ、脳室拡大 (% ICV) の経時の上昇率が高かった ($p = 0.02$)。PD患者では、Hcy濃度の上昇に伴い、より顕著な脳室拡大 (% ICV) が認められた。PDにおけるHcy濃度高値の影響を明らかにするには、年齢範囲、追跡調査期間およびサンプルの規模を広げて、遺伝的および環境的リスク因子との相互作用を含めてさらに検討する必要がある。

● KEY WORD ● パーキンソン病, ホモシステイン, MRI, 脳萎縮, 長期試験

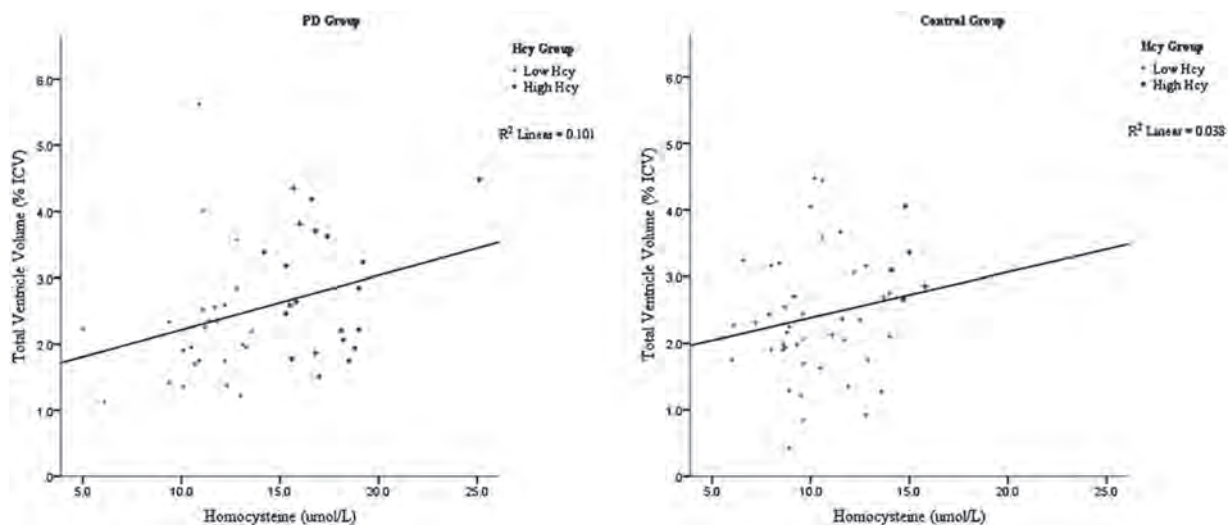


Figure 1 試験開始時のPD患者群では、Hcy濃度 (低値～高値) と全脳室容積 (% ICV) との間に有意な正の線形相関が認められた。

Table 1 試験開始時と 36 ヶ月後時点におけるサンプル全体・PD 患者群・対照群の背景および臨床的特徴（平均値 ± 標準偏差）

Measure	Baseline				36 Months			
	Whole sample	PD	Controls	P	Whole sample	PD	Controls	P
Number	95	46	49	—	84	38	44	—
Male/female	54/41	26/20	28/21	1.0	48/36	22/17	26/19	0.7
Age (y)	71.31 ± 4.54	70.97 ± 4.26	71.63 ± 4.80	0.4	73.91 ± 4.24	73.68 ± 3.82	74.35 ± 4.52	0.5
Education (y)	14.63 ± 3.26	14.13 ± 2.96	15.10 ± 3.48	0.1	14.63 ± 3.26	14.13 ± 2.96	15.10 ± 3.48	0.1
Hcy (μmol/L)	12.13 ± 3.67	13.92 ± 3.81	10.45 ± 2.57	0.0	—	—	—	—
APOE ε4 (none/1 allele/2 alleles)	75/17/2	40/5/1	35/12/1	0.09	66/15/2	34/4/1	32/11/1	0.2
PD duration (y)	N/A	8.42 ± 4.51	N/A	N/A	N/A	10.37 ± 5.50	N/A	N/A
UPDRS part 3	9.15 ± 9.42	16.61 ± 8.09	2.14 ± 2.99	0.0	10.37 ± 11.41	19.45 ± 10.70	2.52 ± 3.30	0.0
L-dopa equivalents (mg)	N/A	627.45 ± 333.31	N/A	N/A	N/A	870.49 ± 525.64	N/A	N/A
L-dopa total dose (mg)	N/A	526.79 ± 302.15	N/A	N/A	N/A	773.08 ± 526.69	N/A	N/A
L-dopa duration (y)	N/A	4.78 ± 4.18	N/A	N/A	N/A	7.00 ± 4.68	N/A	N/A
Folate (nmol/L)	862.80 ± 221.25	833.24 ± 209.92	890.55 ± 230.06	0.2	—	—	—	—
Vitamin B12 (pmol/L)	341.43 ± 165.10	297.35 ± 123.29	382.82 ± 188.47	0.01	—	—	—	—
MMSE	28.36 ± 1.64	28.17 ± 1.75	28.54 ± 1.53	0.3	27.31 ± 2.71	26.76 ± 3.46	27.75 ± 1.83	0.1
Intracranial volume (ICV), cm ³	1518.80 ± 149.38	1522.66 ± 149.05	1515.17 ± 151.15	0.8	N/A	N/A	N/A	N/A
Total ventricle volume, mL	37.90 ± 15.76	38.72 ± 15.68	37.13 ± 15.96	0.6	42.04 ± 18.36	43.28 ± 18.79	40.97 ± 18.13	0.6
Total tissue volume, L	1.08 ± 0.11	1.08 ± 0.11	1.09 ± 0.11	1.0	1.05 ± 0.11	1.05 ± 0.10	1.05 ± 0.11	1.0
Total ventricle volume, %ICV	2.48 ± 0.94	2.54 ± 0.98	2.41 ± 0.90	0.5	2.75 ± 1.10	2.84 ± 1.18	2.66 ± 1.03	0.5
Total tissue volume % ICV	71.49 ± 3.48	71.30 ± 3.12	71.66 ± 3.80	0.6	69.56 ± 3.64	69.63 ± 3.20	69.51 ± 4.03	0.9
White matter rating	3.60 ± 3.47	3.76 ± 3.88	3.45 ± 3.08	0.7	—	—	—	—

PD = パーキンソン病の成人患者, Hcy = ホモシステイン, APOEε4 = アポリポ蛋白質 ε4, L-dopa = レボドパ, MMSE = Mini Mental State Examination, ICV = 頭蓋内容積, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

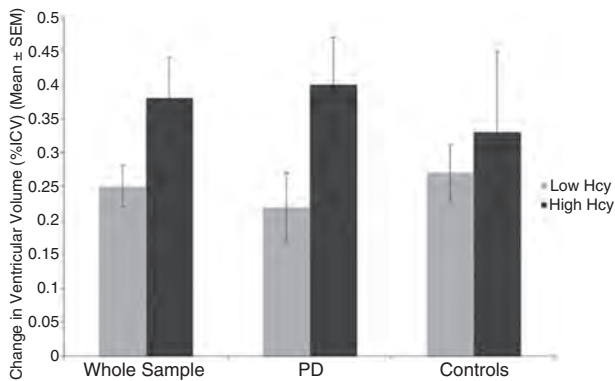


Figure 2 サンプル全体および 2 つのサブグループ (PD 患者群と対照群) における 36 ヶ月後時点の脳室容積 (% ICV) の変化。エラーバーは平均値の標準誤差 (SEM) を示す。

多系統萎縮症患者における血漿中 α シヌクレイン濃度の上昇

Increase of the Plasma α -Synuclein Levels in Patients With Multiple System Atrophy

Zhan-Fang Sun, MD,* Xiao-Shuang Xiang, MD, Zhao Chen, MD, Li Zhang, MD, Bei-Sha Tang, MD, Kun Xia, PhD, and Hong Jiang, MD

*Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan, People's Republic of China

Movement Disorders, Vol. 29, No. 3 2014, pp. 375–379

孤発性神経変性疾患の1つである多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) は、主に α シヌクレイン蛋白質 (SNCA 遺伝子がコード) から成る多数のグリア細胞質内封入体の存在を特徴とする。しかし、現在までのところ、MSA 患者の血漿中 α シヌクレイン濃度に関する研究はほとんどない。本研究では、MSA 患者 74 例および健常対照被験者 90 例を対象とし、ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) 法により血漿中 α シヌクレイン濃度を測定した。MSA 患者では、対照群に比

べ、血漿中 α シヌクレイン濃度が有意に上昇していた ($p = 0.000$)。MSA のほぼ確実例 (probable multiple system atrophy) の基準を満たす患者 48 例のサブグループを検討したところ、血漿中 α シヌクレイン濃度と Unified Multiple System Atrophy Rating Scale 項目 VI サブスコアとの間に、弱い負の相関が認められた ($r_s = -0.307$, $p = 0.034$)。MSA 患者の血漿中 α シヌクレイン濃度は高く、また、その値は疾患の進行に伴って低下していく可能性がある。

● **KEY WORD** ● 多系統萎縮症, SNCA, α シヌクレイン, ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) 法, Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

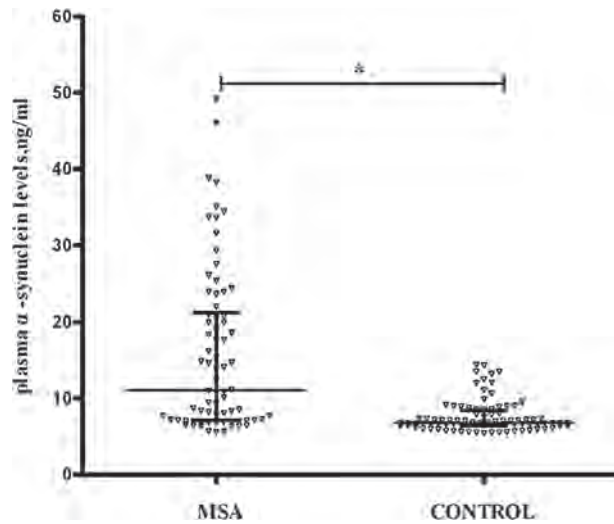


Figure 1 MSA 患者群および対照群の血漿中 α シヌクレイン濃度の中央値と四分位範囲を示す散布図。MSA 患者群の血漿中 α シヌクレイン濃度は、対照群に比べて有意に高かった (* $p = 0.000$)。長い横線は中央値を示す。

Table 1 各群の背景、臨床的特徴、血漿中 α シヌクレイン濃度

Group	MSA, n = 74	MSA-P, n = 30	MSA-C, n = 44	Controls, n = 90	P		
					MSA vs. Controls	MSA-P vs. MSA-C	MSA-P, vs. MSA-C vs. Controls
Sex: Men/women	52/22	17/13	35/9	55/35	0.220	0.035 ^a	0.060
Age: Mean \pm SD, y	56.18 \pm 7.49	57.30 \pm 7.08	55.41 \pm 7.75	55.07 \pm 7.91	0.362	0.290	0.388
Age at onset: Mean \pm SD, y	52.72 \pm 7.15	53.43 \pm 6.92	52.23 \pm 7.35	NA	NA	0.480	NA
Duration: Mean \pm SD, y	3.32 \pm 1.99	3.53 \pm 2.06	3.18 \pm 1.96	NA	NA	0.470	NA
UMSARS I	20.14 \pm 7.31	22.53 \pm 7.08	18.50 \pm 7.08	NA	NA	0.015 ^b	NA
UMSARS II	21.39 \pm 8.10	26.20 \pm 8.30	18.11 \pm 6.15	NA	NA	0.000 ^b	NA
UMSARS VI	3.28 \pm 1.07	3.70 \pm 1.02	3.00 \pm 1.01	NA	NA	0.006 ^b	NA
Orthostatic hypotension: No ^c	46 (72)	19 (29)	27 (43)	NA	NA	0.813	NA
Plasma α -synuclein: Median [25%-75%], ng/mL	11.08 [7.11-21.21]	15.75 [7.59-24.09]	9.37 [7.02-19.70]	6.80 [6.40-8.45]	0.000 ^b	0.250	0.000 ^{b,d}

^a $p > 0.0125$ (partition of χ^2 検定による)

^b統計学的有意差あり。

^cMSA-P および MSA-C サブグループの各 1 例で欠測。

^dMSA-P 群と対照群 ($p < 0.05$), MSA-C 群と対照群 ($p < 0.05$) との間で有意差が認められた。ただし、多重検定について補正後、MSA-P 群と MSA-C 群との間で有意差は認められなかった ($p = 0.250$)。

MSA = 多系統萎縮症 (multiple system atrophy), MSA-P = パーキンソン型多系統萎縮症 (multiple system atrophy with predominant parkinsonism), MSA-C = 小脳性運動失調型多系統萎縮症 (multiple system atrophy with predominant cerebellar ataxia), SD = 標準偏差, NA = 該当せず, UMSARS = Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

パーキンソン型多系統萎縮症の鑑別診断における被殻拡散画像法と¹⁸F-フルオロデオキシグルコース陽電子放出断層撮影法の有用性の比較

The Value of Putaminal Diffusion Imaging Versus 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Differential Diagnosis of the Parkinson Variant of Multiple System Atrophy

Simon Baudrexel, MD,** Carola Seifried, MD, Bianca Penndorf, Johannes C. Klein, MD, Marcus Middendorp, MD, Helmuth Steinmetz, MD, Frank Grünwald, MD, and Rüdiger Hilker, MD

*Department of Neurology, University Hospital, Goethe University Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Germany

**Brain Imaging Center, Goethe University Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Germany

Movement Disorders, Vol. 29, No. 3 2014, pp. 380–387

パーキンソン型多系統萎縮症 (Parkinson variant of multiple system atrophy; MSA-P) の症状は、孤発性パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) および他の非定型パーキンソニズムと少なからず重複しており、鑑別診断は困難な場合がある。¹⁸F-フルオロデオキシグルコース陽電子放出断層撮影法 (fluorodeoxyglucose positron emission tomography; FDG-PET) は高性能の画像技術であり、被殻および小脳の代謝低下を検出でき、MSA-P の診断に役立つ。最近の研究では、拡散強調画像法 (diffusion-weighted imaging; DWI) により、平均拡散係数 (mean diffusivity; MD) の上昇を指標として被殻微細構造の損傷を検出でき、FDG-PET と同等に診断に役立つ可能性が示唆されている。本研究の目的は、両者の方法を同一の被験者コホートに適用し、DWI と FDG-PET を直接比較することである。MSA-P 患者 (11 例)、PD 患者 (13 例)、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear

palsy; PSP) 患者 (8 例)、対照被験者 6 例を対象に、DWI と FDG-PET を併せて実施した。MD およびフルオロデオキシグルコース (fluorodeoxyglucose; FDG) 取り込み比は、容積測定に基づく各被殻領域で求め、共分散分析 (ANCOVA) および受信者動作特性 (ROC) 解析を実施した。MSA-P に関連して後部被殻に MD 上昇が認められ (すべての群間の比較で $p < 0.001$)、この所見は局所的な FDG 取り込み低下と強く相関した ($r = -0.85$, $p = 0.002$)。DWI により、FDG-PET とほぼ同じ精度で、MSA-P 患者群と他の群を鑑別できた [曲線下面積 = 0.89 対 0.95, $p = 0.27$ (データを併合)]。今回のデータから、MSA-P 患者における被殻微細構造の損傷程度とエネルギー代謝低下との密接な関連性が示唆される。MSA-P の鑑別診断において DWI を臨床的に活用することが推奨される。

● KEY WORD ● 多系統萎縮症, PET, 拡散強調画像法, 平均拡散係数, 容積測定

Table 1 被験者の背景および臨床的特徴

	MSA-P	PD	PSP	Controls	P
Subjects, n (male/female)	11 (7/4)	13 (8/5)	8 (6/2)	6 (5/1)	$P = 0.81^a$
Age (y)	66.1 ± 11.7 ; 67 [45–85]	66.8 ± 8.0 ; 71 [53–80]	73.9 ± 3.6 ; 72.5 [68–79]	65.3 ± 10.8 ; 67 [48–77]	$P = 0.24^b$
Disease duration (y)	3.6 ± 2.2 ; 3 [1–8]	6.4 ± 6.0 ; 5 [1–23]	2.6 ± 1.6 ; 2.5 [1–5]	–	$P = 0.11^b$
H&Y	2.9 ± 0.5 ; 3 [2–4]	2.8 ± 0.6 ; 3 [2–4]	3.0 ± 0.5 ; 3 [2–4]	–	$P = 0.61^a$
UPDRS III (OFF state)	48.4 ± 14.9 ; 44 [23–79]	41.0 ± 11.1 ; 39 [30–74]	38.0 ± 16.2 ; 34.5 [23–75]	–	$P = 0.09^a$
Clinical features (n)					
Rest tremor	5	6	1		
Cerebellar ataxia	2	0	0		
Lateralized motor symptoms	5	10	2		
Axial rigidity	2	2	4		
Dysautonomia (orthostatic/incontinence)	11	5	4		
Supranuclear gaze palsy	0	0	4		
Frontal release signs	0	0	3		
Early falls	1	0	8	–	–

値は平均値 \pm SD, 中央値 [範囲] または例数を示す。

^aKruskal-Wallis 検定

^bANOVA

MSA-P=パーキンソン型多系統萎縮症, PD=孤発性パーキンソン病, PSP=進行性核上性麻痺, H&Y=Hoehn and Yahr (HY) 分類による病期, UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能) のスコア

Table 3 被殻の nrCMRGlc, MD, 容積データの受信者動作特性 (ROC)

ROC ^a	nrCMRGlc (posterior putamen)	MD (posterior putamen)	Volume (entire putamen)	ROC comparisons (P) ^b
MSA-P versus PD				
AUC	0.96 (0.87-1)	0.90 (0.73-1)	0.81 (0.59-0.97)	0.26/0.08/0.22
Sensitivity (%) (at 100% specificity)	81.8 (54.5-100)	72.7 (45.5-100)	54.5 (27.3-90.9)	0.42/0.05/0.31
Cutoff (at 100% specificity)	1.11	$0.96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	2525 mm^3	
MSA-P versus PSP				
AUC	0.92 (0.77-1)	0.88 (0.68-1)	0.83 (0.61-1)	0.44/0.25/0.59
Sensitivity (%) (at 100% specificity)	81.8 (54.5-100)	72.7 (45.5-100)	54.5 (27.3-100)	0.40/0.12/0.39
Cutoff (at 100% specificity)	1.14	$0.97 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	2572 mm^3	
MSA-P versus controls				
AUC	0.95 (0.86-1)	0.91 (0.77-1)	0.91 (0.77-1)	0.54/0.51/1.0
Sensitivity (%) (at 100% specificity)	81.8 (63.6-100)	81.8 (63.6-100)	90.9 (72.7-100)	1.0/0.34/0.27
Cutoff (at 100% specificity)	1.14	$0.91 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	3140 mm^3	
MSA-P versus PD+PSP+Controls				
AUC	0.95 (0.85-1)	0.89 (0.72-1)	0.84 (0.64-1)	0.27/0.09/0.30
Sensitivity (%) (at 100% specificity)	81.8 (54.5-100)	72.7 (45.5-100)	54.5 (27.3-81.2)	0.32/0.04 ^c /0.30
Cutoff (at 100% specificity)	1.11	$0.97 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	2525 mm^3	

^a 解析には pROC²⁴ を用いた。括弧内は 95% 信頼区間。対応する ROC 曲線は Figure 2 参照。

^b ROC の比較では、ブートストラップ検定 (繰り返し回数 2,000 回) の p 値を示す。各値は nrCMRGlc 対 MD/ nrCMRGlc 対 容積/MD 対 容積である。

^c $p < 0.05$, 多重比較について未補正。

nrCMRGlc = 標準化した局所脳ブドウ糖代謝率, MD = 平均拡散係数, ROC = 受信者動作特性, MSA-P = パーキンソン型多系統萎縮症, PD = パーキンソン病, AUC = ROC 曲線下面積, PSP = 進行性核上性麻痺

※日本語版注釈: Table 3 の参考文献は下記をご参照下さい。

24. Robin X, Turck N, Hainard A, et al. pROC: an open-source package for R and S1 to analyze and compare ROC curves. BMC Bioinformatics 2011;12:77

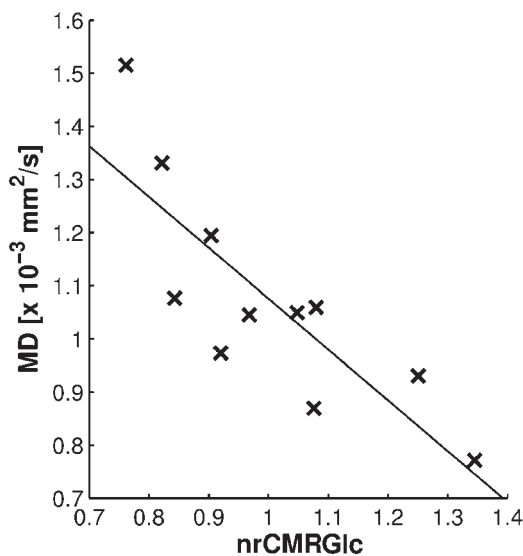


Figure 1 MSA-P 患者における後部被殻の FDG 取り込みと MD との相関。MSA-P 患者では、後部被殻の MD と nrCMRGlc との間に強い負の相関が認められた ($r = -0.85$, $p = 0.001$, 片側 Spearman 順位相関)。

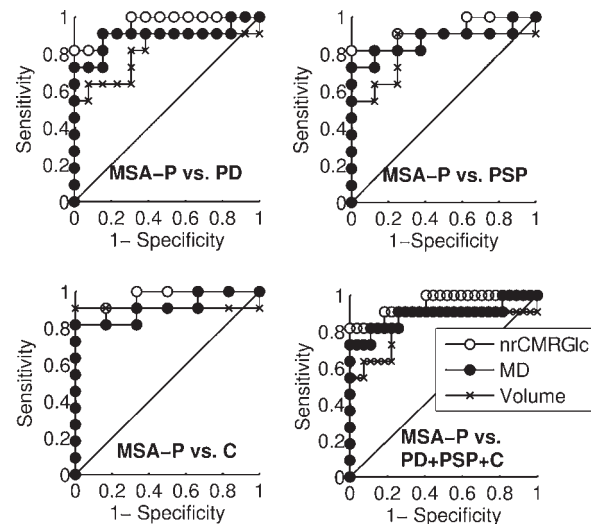


Figure 2 被殻の nrCMRGlc, MD および容積データに関する ROC 曲線の比較。後部被殻の nrCMRGlc および MD により, MSA-P と, PD (上段左), PSP (上段右), 対照被験者 (下段左), これらの併合群 (下段右) を鑑別でき, 感度および特異度はほぼ同じであった。MSA-P と PD の鑑別では, 後部被殻の nrCMRGlc に比べて全被殻容積で成績がやや不良であり, これにより併合群との鑑別でも全被殻容積の成績はやや不良であった (詳細な ROC 解析結果は Table 3 参照)。

Movement Disorders Vol. 29 No. 1**Review**

Venturing into the no-man's land of the retina in Parkinson's disease

Ivan Bodis-Wollner, et al.

Movement Disorders January 2014 29:15–22

★ Delayed gastric emptying in Parkinson's disease

Sarah Marrinan, et al.

Movement Disorders January 2014 29:23–32

Hot Topics

Wake up with a new brain!

Carole Hyacinthe and Imad Ghorayeb

Movement Disorders January 2014 29:33

Modeling Parkinson's disease in a dish—A story of yeast and men

Darius Ebrahimi-Fakhari and Lara Wahlster

Movement Disorders January 2014 29:34

New methods of preventing neurodegeneration? lessons from prion diseases

Isabelle Beaulieu-Boire and Susan H. Fox

Movement Disorders January 2014 29:35

Clinical Vignettes

Late onset ataxia: MSA-C or SCA 17? A gene penetrance dilemma

Karen M. Doherty, et al.

Movement Disorders January 2014 29:36–38

Commentary

José Berciano

Movement Disorders January 2014 29:38–39

Medical Images

Cerebral meningioma presenting as dystonic head tremor

Batuk Diyora, et al.

Movement Disorders January 2014 29:40

Featured Article

★ *PINK1* heterozygous mutations induce subtle alterations in dopamine-dependent synaptic plasticity

Graziella Madeo, et al.

Movement Disorders January 2014 29:41–53

Research Articles

Performance of a motor task learned on levodopa deteriorates when subsequently practiced off

Elise D. Anderson, et al.

Movement Disorders January 2014 29:54–60

★ Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's Disease

Jee-Young Lee, et al.

Movement Disorders January 2014 29:61–67

Development of a prediction formula of Parkinson disease severity by optical coherence tomography

Beatriz Jiménez, et al.

Movement Disorders January 2014 29:68–74

Double-blind study of the actively transported levodopa prodrug XP21279 in Parkinson's disease

Peter A. LeWitt, et al.

Movement Disorders January 2014 29:75–82

★ Fluctuations in cognition and alertness vary independently in dementia with Lewy bodies

Donald L. Bliwise, et al.

Movement Disorders January 2014 29:83–89

N-methyl-*D*-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse

Yael Hacoen, et al.

Movement Disorders January 2014 29:90–96

Primary motor cortex long-term plasticity in multiple system atrophy

Antonio Suppa, et al.

Movement Disorders January 2014 29:97–104

Multisource ascertainment of Huntington disease in Canada: Prevalence and population at risk

Emily R. Fisher and Michael R. Hayden

Movement Disorders January 2014 29:105–114

Brief Reports

I finally see what you see: Parkinson's disease visual hallucinations captured with functional neuroimaging

Christopher G. Goetz, et al.

Movement Disorders January 2014 29:115–117

Herpes simplex encephalitis relapse with chorea is associated with autoantibodies to *N*-Methyl-*D*-aspartate receptor or dopamine-2 receptor

Shekeeb S. Mohammad, et al.

Movement Disorders January 2014 29:117–122

Cortical gyrification reductions and subcortical atrophy in Parkinson's disease

Yuanchao Zhang, et al.

Movement Disorders January 2014 29:122–126

Long-term efficacy and safety of fluphenazine in patients with Tourette syndrome

Subhashie Wijemanne, et al.

Movement Disorders January 2014 29:126–130

Impaired force control in writer's cramp showing a bilateral deficit in sensorimotor integration

Jean-Pierre Bleton, et al.

Movement Disorders January 2014 29:130–134

Gray matter atrophy and freezing of gait in Parkinson's disease: Is the evidence black-on-white?

Talia Herman, et al.

Movement Disorders January 2014 29:134–139

Ramsay hunt syndrome: Clinical characterization of progressive myoclonus ataxia caused by *GOSR2* mutation

Martje E. van Egmond, et al.

Movement Disorders January 2014 29:139–143

Rare sequence variants in ANO3 and GNAL in a primary torsion dystonia series and controls

Michael Zech, et al.

Movement Disorders January 2014 29:143–147

Movement Disorders Vol. 29 No. 2**Reviews**

Measurement of costs and scales for outcome evaluation in health economic studies of Parkinson's disease

Richard Dodel, et al.

Movement Disorders February 2014 29:169–176

Movement disorders in women: A review

Marcie L. Rabin, et al.

Movement Disorders February 2014 29:177–183

Hot Topics

The *COQ2* mutations in Japanese multiple system atrophy: Impact on the pathogenesis and phenotypic variation

Tetsutaro Ozawa

Movement Disorders February 2014 29:184

Cerebral organoids model human brain development and microcephaly

Nobutaka Hattori

Movement Disorders February 2014 29:185

Putting the downstream breaks on neurodegeneration?

Allan McCarthy, et al.

Movement Disorders February 2014 29:186

Evidence piles Up for prion-like propagation mechanisms in synucleinopathies

Benjamin Dehay

Movement Disorders February 2014 29:187

Clinical Vignettes

Status dystonicus due to internal pulse generator depletion in a patient with primary generalized dystonia

Michał Sobstyl, et al.

Movement Disorders February 2014 29:188–189

Commentary

Jorge Guridi

Movement Disorders February 2014 29:190

Featured Article

Idiopathic head tremor in english bulldogs

Julien Guevar, et al.

Movement Disorders February 2014 29:191–194

Research Articles

★ Health-related quality of life in early Parkinson’s disease: The impact of nonmotor symptoms

Gordon W. Duncan, et al.

Movement Disorders February 2014 29:195–202

★ Effects of deep brain stimulation frequency on bradykinesia of Parkinson’s disease

He Huang, et al.

Movement Disorders February 2014 29:203–206

★ Body side and predominant motor features at the onset of Parkinson’s disease are linked to motor and nonmotor progression

Christian R. Baumann, et al.

Movement Disorders February 2014 29:207–213

Alexithymia—an independent risk factor for impulsive-compulsive disorders in Parkinson’s disease

Katharina S. Goerlich-Dobre, et al.

Movement Disorders February 2014 29:214–220

Subthalamic nucleus deep brain stimulation improves somato-sensory function in Parkinson’s disease

Joshua E. Aman, et al.

Movement Disorders February 2014 29:221–228

★ Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson’s disease with motor fluctuations

Rupam Borgohain, et al.

Movement Disorders February 2014 29:229–237

★ Pathology and sensitivity of current clinical criteria in cortico-basal syndrome

Haruka Ouchi, et al.

Movement Disorders February 2014 29:238–244

Genomewide association study in cervical dystonia demonstrates possible association with sodium leak channel

Kin Y. Mok, et al.

Movement Disorders February 2014 29:245–251

Brief Reports

Gait impairment precedes clinical symptoms in spinocerebellar ataxia type 6

Lynn Rochester, et al.

Movement Disorders February 2014 29:252–255

Brain SPECT in Sydenham’s chorea in remission

Rogério Beato, et al.

Movement Disorders February 2014 29:256–258

Primary sleep disorder prevalence in patients with newly diagnosed Parkinson’s disease

Benjamin Prudon, et al.

Movement Disorders February 2014 29:259–262

Malignant melanoma in early-treated Parkinson’s disease: The NET-PD trial

Radu Constantinescu, et al.

Movement Disorders February 2014 29:263–265

Magnetic resonance support vector machine discriminates between Parkinson disease and progressive supranuclear palsy

Andrea Cherubini, et al.

Movement Disorders February 2014 29:266–269

Low-frequency subthalamic nucleus stimulation in Parkinson’s disease: A randomized clinical trial

Hui Ming Khoo, et al.

Movement Disorders February 2014 29:270–274

Movement Disorders Vol. 29 No. 3

Reviews

Prospects for neuroprotective therapies in prodromal Huntington’s disease

Abhishek Chandra, et al.

Movement Disorders March 2014 29:285–293

Multiple system atrophy of the cerebellar type: Clinical state of the art

David J. Lin, et al.

Movement Disorders March 2014 29:294–304

Hot Topics

Prefrontal—STN projections, the highway for emotion and cognition control

Raul Martinez-Fernandez, et al.

Movement Disorders March 2014 29:305

Reaping what you sow: Cross-seeding between aggregation-prone proteins in neurodegeneration

Talene A. Yacoubian and David G. Standaert

Movement Disorders March 2014 29:306

A new gene for Fahr’s syndrome—*PDGF-B*

Amit Batla and Kailash P. Bhatia

Movement Disorders March 2014 29:307

Clinical Vignettes

Familial gluten ataxia

Carlos Hernández-Lahoz, et al.

Movement Disorders March 2014 29:308–310

Commentary

Maria Stamelou

Movement Disorders March 2014 29:310

Featured Article

Tracking motor impairments in the progression of Huntington’s disease

Jeffery D. Long, et al.

Movement Disorders March 2014 29:311–319

Research Articles

Motor dysfunction influence on executive functioning in manifest and premanifest Huntington’s disease

Ellen P. Hart, et al.

Movement Disorders March 2014 29:320–326

Neurochemical correlates of caudate atrophy in Huntington's disease

Jeannie M. Padowski, et al.

Movement Disorders March 2014 29:327–335

★ Morphologic changes of dendritic spines of striatal neurons in the levodopa-induced dyskinesia model

Haruo Nishijima, et al.

Movement Disorders March 2014 29:336–343

Cognitive impairment in rapid-onset dystonia-parkinsonism

Jared F. Cook, et al.

Movement Disorders March 2014 29:344–350

Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort

Michele T. M. Hu, et al.

Movement Disorders March 2014 29:351–359

Volumetric correlates of cognitive functioning in nondemented patients with Parkinson's disease

J. Vincent Filoteo, et al.

Movement Disorders March 2014 29:360–367

★ Association of homocysteine with ventricular dilatation and brain atrophy in Parkinson's disease

Shraddha Sapkota, et al.

Movement Disorders March 2014 29:368–374

★ Increase of the plasma α -synuclein levels in patients with multiple system atrophy

Zhan-Fang Sun, et al.

Movement Disorders March 2014 29:375–379

★ The value of putaminal diffusion imaging versus 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the differential diagnosis of the Parkinson variant of multiple system atrophy

Simon Baudrexel, et al.

Movement Disorders March 2014 29:380–387

Breathing variability and brainstem serotonergic loss in a genetic model of multiple system atrophy

Olivier Flabeau, et al.

Movement Disorders March 2014 29:388–395

Brief Reports

Elevated arteriolar cerebral blood volume in prodromal Huntington's disease

Jun Hua, et al.

Movement Disorders March 2014 29:396–401

Results of the citalopram to enhance cognition in Huntington disease trial

Leigh J. Beglinger, et al.

Movement Disorders March 2014 29:401–405

Executive functions in premanifest Huntington's disease

S. Christine You, et al.

Movement Disorders March 2014 29:405–409

Neuropathology of prodromal Lewy body disease

Alex Iranzo, et al.

Movement Disorders March 2014 29:410–415

Blinking in patients with clinically probable multiple system atrophy

Matteo Bologna, et al.

Movement Disorders March 2014 29:415–420

Gait disorders in fatal familial insomnia

Pietro Cortelli, et al.

Movement Disorders March 2014 29:420–424