



Movement Disorders

日本語版 Vol.4 No.5 June 2016

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

徳島大学医学部神経内科 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神経内科

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

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 Stoessel
Vancouver, British Columbia, Canada

Assistant Editor

Maria Stamelou
Athens, Greece

Managing Editor

Julie Nash
Phone: 919-267-6831
E-mail: julie@jeditorial.com

Associate Editors

Christopher S. Coffey
Iowa City, Iowa, USA

Christine Klein
Luebeck, Germany

Jeffrey H. Kordower
Chicago, Illinois, USA

Stéphane Lehericy
Paris, France

Connie Marras
Toronto, Ontario, Canada

Olivier Rascol
Toulouse, France

John Rothwell
London, United Kingdom

David G. Standaert
Birmingham, Alabama, USA

Daniel Weintraub
Philadelphia, Pennsylvania, USA

International Editorial Board

Lars Bertram
Luebeck, Germany

Mark Cookson
Bethesda, Maryland, USA

Jean-Christophe Corvol
Paris, France

Mark Edwards
London, United Kingdom

Roberto Erro
Verona, Italy

Susan Fox
Toronto, Ontario, Canada

Victor Fung
Westmead, Australia

Jennifer G. Goldman
Chicago, Illinois, USA

Jeffrey M. Hausdorff
Tel Aviv, Israel

Zvi Israel
Jerusalem, Israel

Marjan Jahanshahi
London, United Kingdom

Andrea A. Kühn
Berlin, Germany

Kishore R. Kumar
Sydney, Australia

Eliezer Masliah
San Diego, California, USA

Mike McDermott
Rochester, New York, USA

CME Editor

Kelly Lyons
Kansas City, Kansas, USA

Brit Mollenhauer
Kassel and Göttingen, Germany

Michael Okun
Gainesville, Florida, USA

Pramod Pal
Bangalore, India

Stella Papa
Atlanta, Georgia, USA

Ron Postuma
Montreal, Quebec, Canada

Maria Rodriguez-Oroz
San Sebastian, Spain

Susanne A. Schneider
Kiel, Germany

Anette Schrag
London, United Kingdom

Andrew Singleton
Bethesda, Maryland, USA

D. James Surmeier
Chicago, Illinois, USA

Ryosuke Takahashi
Kyoto, Japan

Stephane Thobois
Lyon, France

Barbara Tilley
Houston, Texas, USA

David Vaillancourt
Gainesville, Florida, USA

Jerrold Vitek
Minneapolis, Minnesota, USA

Caroline H. Williams-Gray
Cambridge, United Kingdom

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 ©2015 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 2016
ISSN 1881-901X

© 2016 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。

Movement Disorders



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

日本語版 Vol.4 No.5 June 2016

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

- Movement Disorder Society によるパーキンソン病の臨床診断基準..... 2
- Movement Disorder Society による前駆期パーキンソン病の研究向け基準..... 4
- 運動はパーキンソン病患者の認知機能を改善する：PRET-PD 無作為化臨床試験..... 5
- 多系統萎縮症患者の皮膚神経におけるリン酸化 α シヌクレインの特徴的な分布..... 6
- Eltoprazine はレボドパ誘発性ジスキネジアを線条体のグルタミン酸レベルおよび
直接路活性の抑制により阻止する..... 8
- Movement Disorders Table of Contents..... 10

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)】

Movement Disorder Society によるパーキンソン病の臨床診断基準

MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease

Ronald B. Postuma, MD,* MSc,* Daniela Berg, MD, Matthew Stern, MD, Werner Poewe, MD, C. Warren Olanow, MD, FRCPC, Wolfgang Oertel, MD, José Obeso, MD, PhD, Kenneth Marek, MD, Irene Litvan, MD, Anthony E. Lang, OC, MD, FRCPC, Glenda Halliday, PhD, Christopher G. Goetz, MD, Thomas Gasser, MD, Bruno Dubois, MD, PhD, Piu Chan, MD, PhD, Bastiaan R. Bloem, MD, PhD, Charles H. Adler, MD, PhD, and Günther Deuschl, MD

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

Movement Disorders, Vol. 30, No. 12, 2015, pp. 1591–1599

本稿では、Movement Disorder Society によるパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の臨床診断基準を提示する。この基準は、臨床研究での使用を目的としているが、臨床診断の指針としても使用できる。専門医の臨床診断を基準として作成されており、診断過程を体系化すること、施設間を通じた再現性を確保すること、PD 診断の専門知識が乏しい臨床医でも使用できることを目指している。PD の中心的な症状が運動異常であることに変わりはないが、非運動症状への認識も高まっている。これらの非運動症状は今回の基準だけでなく、前駆期 (prodromal) PD に関する別の基準に詳しく取り入れられている。従来の基準と同様に、この Movement Disorder Society による PD の臨床診断基準でも、本疾患の中核的所見は運動障害のパーキンソニズム (寡動に加え、安静時振戦または筋強剛がみられることと定義される) である。これらの主要所見の定義についても明確に説明している。患者にパーキンソニズムの所見が確認さ

れた場合には、次の3つの診断的所見のカテゴリーに従い、パーキンソニズムの原因としてPDが妥当であるか否かを評価する。すなわち、絶対的な除外基準 (PD を除外する所見)、相対的な (レッドフラッグの) 除外基準 (PD と診断するには、PD を支持する追加の基準によって相殺される必要がある)、支持基準 (PD の診断の信頼性を高める陽性所見) である。診断の確実性を示す表現として、「PD の臨床的確定例 (clinically established PD)」 (感度は低いの特異度は最大化されている) と「PD のほぼ確実例 (probable PD)」 (感度と特異度のバランスがとれている) の2つのレベルを使用する。この Movement Disorder Society の基準では、従来の基準で有益性が証明されている要素は維持し、現在では正当化されない要素は除外することで、今日の知識に即した診断を確保している。今後、PD の理解が深まれば、この基準も継続的に改訂し、研究の進歩に対応していく必要があろう。

(監訳: 高橋 良輔)

● **KEY WORD** ● パーキンソン病, 臨床診断基準, 運動障害のパーキンソニズム, 非運動症状, 絶対的な除外基準, レッドフラッグ, 支持基準

Table 1 Movement Disorder Society による PD の臨床診断基準 - 要点と記入フォーム

最初の必須基準はパーキンソンニズムの所見であり、これは安静時振戦と筋強剛のうち少なくとも 1 つを伴う寡動と定義される。すべての中核的徴候の評価は、Movement Disorder Society による Unified Parkinson's Disease Rating Scale 改訂版³⁰に従う。

パーキンソンニズムと診断された場合：

「PD の臨床的確定例 (clinically established PD)」と診断するための要件：

1. 絶対的な除外基準を満たさない
2. 支持基準が 2 項目以上満たされる、かつ
3. 相対的な (レッドフラッグの) 除外基準を満たさない

「PD の臨床的ほぼ確実例 (clinically probable PD)」と診断するための要件：

1. 絶対的な除外基準を満たさない
2. 相対的な (レッドフラッグの) 除外基準が存在するが、支持基準によって相殺される
相対的な (レッドフラッグの) 除外基準が 1 項目存在する場合、支持基準が 1 項目以上満たされる必要がある
相対的な (レッドフラッグの) 除外基準が 2 項目存在する場合、支持基準が 2 項目以上満たされる必要がある
相対的な (レッドフラッグの) 除外基準が 3 項目以上存在する場合、このカテゴリーの適用外である

支持基準

(基準を満たす場合にはボックスにチェックを入れる)

- 1. ドパミン補充療法による明確かつ劇的な効果が認められる。初回治療中、患者の運動機能について正常ないしほぼ正常レベルへの回復がみられている。初回治療への反応について明確な記録がない場合、以下を劇的な反応とみなす：
 - a) 用量の増量に伴う著明な改善または減量に伴う著明な増悪がみられる(軽微な変化では不十分)。これを客観的(治療の変更により UPDRS Part III(運動機能)が 30%超、変化)または主観的(信頼できる患者または介助者から著明な変化が明確に示される)に実証できる
 - b) 明白かつ著明なオン / オフの症状変動。予期可能な薬の切れ際のウェアリングオフ現象がいずれかの時点で認められている
 - 2. レボドパ誘発性ジスキネジア
 - 3. 診察(過去あるいは現在の診察)で四肢の安静時振戦が確認されている
 - 4. 嗅覚消失または MIBG シンチグラフィーによる心臓交感神経の脱落の所見
- 絶対的な除外基準：**これらの所見のいずれかが存在する場合は PD を除外する：
- 1. 小脳性歩行、四肢運動失調、小脳性眼球運動異常(例、持続注視誘発眼振、粗大矩形波眼球運動 (macro square wave jerks)、測定過大のサッケード (hypermetric saccades)) などの明白な小脳異常
 - 2. 下方垂直性核上性注視麻痺、または下方垂直性サッケードの選択的緩徐化
 - 3. 発症後 5 年以内にコンセンサスクライテリア³¹の定義に基づき、行動型 (behavioral variant) 前頭側頭型認知症のほぼ確実例または原発性進行性失語と診断されている
 - 4. 3 年を超える下肢に限局するパーキンソン徴候
 - 5. 薬剤性パーキンソンニズムと矛盾しない用量および時間経過におけるドパミン受容体遮断薬またはドパミン枯渇薬 (dopamine-depleting agent) の投与
 - 6. 少なくとも中等度の病態であるにもかかわらず、高用量のレボドパに対する観察可能な反応がない
 - 7. 明白な皮質性感覚消失(すなわち、皮膚書字覚障害、正常な一次感覚領域を伴う立体認知障害)、明らかな四肢観念運動失行、または進行性失語
 - 8. シナプス前ドパミン作動系の機能的神経画像検査の正常所見
 - 9. パーキンソンニズムの原因となることが知られており、その患者の症状と妥当に関連付けられる別の病態が実証されているか、または、評価を担当した専門医が十分な診断的評価に基づき、PD 以外の別の症候群である可能性のほうが高いとの見解を示している

相対的な (レッドフラッグの) 除外基準

- 1. 発症から 5 年以内に、車椅子の日常的使用が必要となるような歩行障害の急速な進行がみられる
- 2. 運動症状または運動徴候の進行が 5 年以上、全くみられない(ただし、治療によって病態が安定している場合は除く)
- 3. 早期の延髄機能障害：発症から 5 年以内に、**高度**の発声障害または構音障害(ほぼ常に発音不明瞭、あるいは高度の嚥下障害(ソフト食、NG チューブまたは胃瘻栄養を要する))がみられる
- 4. 吸気呼吸障害：日中または夜間の吸気性喘鳴または頻回の吸気性ため息
- 5. 発症から 5 年以内の高度の自律神経障害：以下を含む：
 - a) 起立性低血圧³² - 立位後 3 分以内に収縮期血圧の少なくとも 30 mm Hg の低下または拡張期血圧の少なくとも 15 mm Hg の低下がみられ、自律神経障害の妥当な説明となる脱水、薬物投与または他の疾患が存在しない、または
 - b) 発症から 5 年以内に高度の尿閉または尿失禁がみられ(女性では、長期または少量の腹圧性尿失禁は除く)、単なる機能的尿失禁ではない場合。男性では、尿閉の原因は前立腺疾患ではなく、勃起障害を伴う必要がある
- 6. 発症から 3 年以内のバランス障害による反復性 (>年 1 回) の転倒
- 7. 発症から 10 年以内の首下がり (disproportionate anterocollis) (ジストニア性) または手足の拘縮
- 8. 罹病期間が 5 年に達しても、PD の一般的な非運動症状が全く認められない。これらの非運動症状には、睡眠障害(睡眠維持困難の不眠症、日中の過度の傾眠 (excessive daytime somnolence)、REM 睡眠行動障害の症状)、自律神経障害(便秘、日中の尿意切迫、起立時症状 (symptomatic orthostasis))、嗅覚低下、精神障害(抑うつ、不安または幻覚)が含まれる
- 9. 説明のつかない錐体路徴候。錐体路障害による脱力または明らかかつ病的な反射亢進(軽度の反射非対称 (reflex asymmetry) および単独の趾伸筋底底反応を除く)として定義される
- 10. 両側性で対称性のパーキンソンニズム。患者または介護者が左右差のない両側性の症状の発現を報告し、かつ、客観的検査でも左右差が認められない

基準の適用：

1. Movement Disorder Society の基準で定義されるパーキンソンニズムがあるか？ はい いいえ
「いいえ」であれば、「PD のほぼ確実例 (probable PD)」, 「PD の臨床的確定例 (clinically established PD)」のいずれとも診断できない。「はい」の場合：
2. 絶対的な除外基準のいずれかを満たすか？ はい いいえ
「はい」であれば、「PD のほぼ確実例 (probable PD)」, 「PD の臨床的確定例 (clinically established PD)」のいずれとも診断できない。「いいえ」の場合：
3. 相対的な (レッドフラッグの) 除外基準の該当項目数 _____
4. 支持基準の該当項目数 _____
5. 支持基準が 2 項目以上あり、かつ、相対的な (レッドフラッグの) 除外基準は存在しないか？ はい いいえ
「はい」であれば、「PD の臨床的確定例 (clinically established PD)」の基準を満たす。「いいえ」の場合：
6. 相対的な (レッドフラッグの) 除外基準が 3 項目以上あるか？ はい いいえ
「はい」であれば、「PD のほぼ確実例 (probable PD)」とは診断できない。「いいえ」の場合：
7. 相対的な (レッドフラッグの) 除外基準の該当項目数は、支持基準の該当項目数と同じまたはそれ未満か？ はい いいえ
「はい」であれば、「PD のほぼ確実例 (probable PD)」の基準を満たす

※日本語版注釈：Table 1 の参考文献は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能です。

Movement Disorder Society による前駆期パーキンソン病の研究向け基準

MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease

Daniela Berg, MD,* Ronald B. Postuma, MD, MSc, Charles H. Adler, MD, PhD, Bastiaan R. Bloem, MD, PhD, Piu Chan, MD, PhD, Bruno Dubois, MD, PhD, Thomas Gasser, MD, Christopher G. Goetz, MD, Glenda Halliday, PhD, Lawrence Joseph, PhD, Anthony E. Lang, OC, MD, FRCPC, Inga Liepelt-Scarfone, PhD, Irene Litvan, MD, Kenneth Marek, MD, José Obeso, MD, PhD, Wolfgang Oertel, MD, C. Warren Olanow, MD, FRCPC, Werner Poewe, MD, Matthew Stern, MD, and Günther Deuschl, MD

*Department of Neurodegeneration, Hertie-Institute for Clinical Brain Research and German Center for Neurodegenerative Diseases, Tuebingen, Germany

Movement Disorders, Vol. 30, No. 12, 2015, pp. 1600–1609

本稿では、前駆期 (prodromal) パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の診断に関する研究向けの基準と、診断の確実性 (probability) の判定方法について述べる。前駆期 PD とは、PD に伴う神経変性の初期症状または徴候はみられるものの、十分に進展した運動障害のパーキンソニズムに基づく古典的な臨床診断は下すことができない病期を指す。前駆期 PD に対する明確な神経保護 / 疾患修飾療法がないことを考慮し、この基準は研究のみを目的に作成されている。本基準は、前駆期 PD が存在する尤度に基づいており、80%以上の確実性である場合を「前駆期 PD のほぼ確実例 (probable prodromal PD)」と定義している。確実性の推定では、ナীবベイズ分類器 (Bayesian naïve classifier) により、ある個人が前駆期 PD であるリスクを算出する。こ

の評価方法では、まず、前駆期 PD の事前確率 (previous probability) を年齢に基づいて決定する。次に、診断情報を追加して前駆期 PD の確率を算出し、尤度比として示す。この診断情報では、背景リスクの推定 (環境リスク因子および遺伝的所見による) と診断マーカーの検査結果を併用する。診断マーカーについては、臨床的 PD の予測能に関する有望なエビデンスがあることを採用の要件とした。これらのマーカーには、臨床的な運動症状および非運動症状、臨床徴候、補助的な診断検査などが含まれる。今回提示した基準は、PD の初期段階を正式に明示するための第一歩であり、今後の情報の追加に伴い継続的に改訂していく必要がある。

(監訳: 梶 龍兒)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 診断, 前駆期

Table 1 リスクマーカーおよび前駆期 PD マーカーの尤度比 (LR)

	LR ⁺	LR ⁻
Risk markers		
Male sex	1.2 (male)	0.8 (female)
Regular pesticide exposure	1.5	n/a
Occupational solvent exposure	1.5	n/a
Nonuse of caffeine	1.35	0.88
Smoking		
Current	n/a	0.45
Never	1.25	n/a
Former	n/a	0.8
Sibling had PD with age onset <50	7.5	n/a
or		
Any other first-degree relative with PD	2.5	n/a
or		
Known gene mutation	see Supporting Table II	n/a
SN hyperechogenicity	4.7	0.45
Prodromal markers		
PSG-proven RBD	130	0.62
or		
Positive RBD screen questionnaire with >80% specificity	2.3	0.76
Dopaminergic PET/SPECT clearly abnormal (e.g., <65% normal, 2 SDs below mean)	40	0.65
Possible subthreshold parkinsonism (UPDRS >3 excluding action tremor)	10	0.70
or		
Abnormal quantitative motor testing	3.5	0.60
Olfactory loss	4.0	0.43
Constipation	2.2	0.80
Excessive daytime somnolence	2.2	0.88
Symptomatic hypotension	2.1	0.87
Severe erectile dysfunction	2.0	0.90
Urinary dysfunction	1.9	0.90
Depression (± anxiety)	1.8	0.85

n/a = 該当せず

運動はパーキンソン病患者の認知機能を改善する： PRET-PD 無作為化臨床試験

Exercise Improves Cognition in Parkinson's Disease: The PRET-PD Randomized, Clinical Trial

Fabian J. David, PhD,* Julie A. Robichaud, PT, PhD, Sue E. Leurgans, PhD, Cynthia Poon, PhD, Wendy M. Kohrt, PhD, Jennifer G. Goldman, MD, MS, Cynthia L. Comella, MD, David E. Vaillancourt, PhD, and Daniel M. Corcos, PhD

*Department of Physical Therapy and Human Movement Sciences, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA

Movement Disorders, Vol. 30, No. 12, 2015, pp. 1657-1663

背景

本稿では、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者における定型的な運動介入 2 種類による認知機能の副次的評価項目への効果について報告する。この知見は、無作為化対照試験である Progressive Resistance Exercise Training in Parkinson's Disease の一環として検討されたものである。

方法

単施設による前向き並行群間比較試験を実施した。認知症を伴わない軽度ないし中等度の PD 患者 51 例を、修正 Fitness Counts (modified Fitness Counts; mFC) 群または漸増抵抗運動 (Progressive Resistance Exercise Training; PRET) 群に無作為に割り付け、24 ヶ月間追跡調査した。認知機能の評価項目として、数唱検査、ストループテスト、Brief Test of Attention (BTA) を検討した。

結果

mFC 群 18 例および PRET 群 20 例が試験を完了した。12 および 24 ヶ月後の時点で群間差は認められなかった。12 ヶ月後の時点では、試験開始時との比較において、

mFC 群で数唱検査 (推定の変化量: 0.3, 四分位範囲: 0~0.7, $p = 0.04$) およびストループテスト (0.3, 0~0.6, $p = 0.04$) において改善, PRET 群で数唱検査 (0.7, 0.3~1, $p < 0.01$) のみに改善がみられた。24 ヶ月後の時点では、試験開始時との比較において、mFC 群で数唱検査 (0.7, 0.3~1.7, $p < 0.01$) およびストループテスト (0.3, 0.1~0.5, $p = 0.03$) に改善がみられ, PRET 群で数唱検査 (0.5, 0.2~0.8, $p < 0.01$), ストループテスト (0.2, -0.1~0.6, $p = 0.048$) および BTA (0.3, 0~0.8, $p = 0.048$) に改善がみられた。神経学的な有害事象または認知機能に関する有害事象は認められなかった。

結論

本研究の結果から、認知症を伴わない軽度ないし中等度の PD 患者において、24 ヶ月間の PRET または mFC により注意力と作業記憶が改善すると考えられ、クラス IV レベルのエビデンスが得られた。

(監訳: 野元 正弘)

● KEY WORD ● 漸増抵抗運動, パーキンソン病, 無作為化対照試験, 注意力, 記憶力

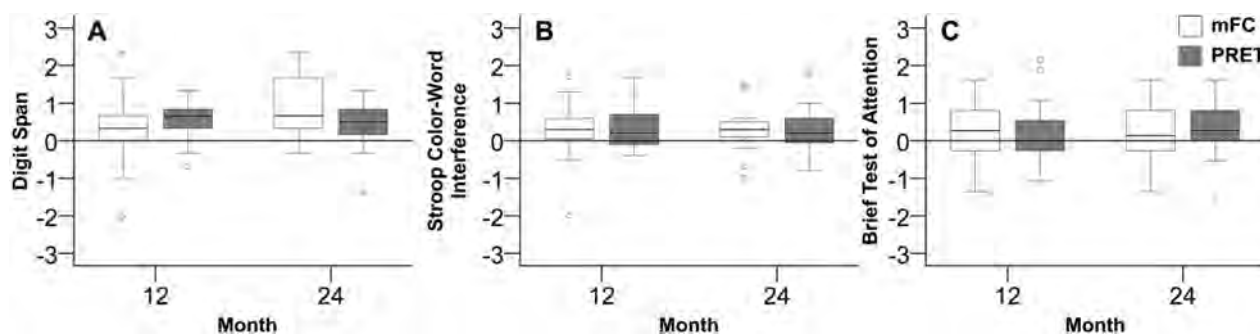


Figure 1 12 および 24 ヶ月後の時点における修正 Fitness Counts (mFC) および漸増抵抗運動 (PRET) による各種検査の z スコアにおける試験開始時からの変化量 (投薬オフ時) を示すボックスプロット。(A) 数唱検査 (順唱および逆唱), (B) ストループカラーワードテスト (Stroop Color-Word Interference), (C) Brief Test of Attention (BTA)。正の z スコアは、数唱検査 (順唱および逆唱) の合計スコア, ストループカラーワードテストの T スコア, BTA の合計スコアにおける改善を示す。

多系統萎縮症患者の皮膚神経におけるリン酸化 α シヌクレインの特徴的な分布

Distinctive Distribution of Phospho-Alpha-Synuclein in Dermal Nerves in Multiple System Atrophy

Kathrin Doppler, MD,* Jessica Weis, Katharina Karl, Sönke Ebert, Jens Ebentheuer, MD, Claudia Trenkwalder, MD, Stephan Klebe, MD, Jens Volkmann, MD, and Claudia Sommer, MD

*Department of Neurology, University of Würzburg, Würzburg, Germany

Movement Disorders, Vol. 30, No. 12, 2015, pp. 1688–1692

背景

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) は、 α シヌクレイン (alpha-synuclein; α -Syn) の乏突起膠細胞 (oligodendrocyte) および中枢神経系 (central nervous system; CNS) ニューロンへの沈着を特徴とする。近年、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の皮膚神経線維においてリン酸化 α シヌクレイン (phospho- α -synuclein; p- α -Syn) が検出されている。本研究では、MSA 患者の皮膚生検を行い、p- α -Syn のバイオマーカーとしての潜在的役割を評価した。

方法

MSA 患者 (12 例), 孤発性 PD 患者 (30 例), タウオパチー患者 (15 例), 健常対照被験者 (39 例) の皮膚生検試料を分析した。皮膚神経内の p- α -Syn を免疫蛍光染色で検出した。

結果

各生検につき連続切片 15 枚を分析したところ、p- α -Syn は MSA 患者および PD 患者の 67% に検出されたが、タウオパチー患者と対照被験者では認められなかった。検出の感度は、連続切片を分析することにより、MSA 患者では 75%, PD 患者では 73% に上昇した。PD 患者の p- α -Syn は自律神経線維でクラスターを形成していたのに対し、MSA 患者の沈着物は主に、無髄の体性感覚神経線維において検出された。

結論

MSA 患者の α -Syn 病変は CNS に限局しておらず、皮膚生検は p- α -Syn の生前検討のために有用であると考えられる。

(監訳: 近藤 智善)

● KEY WORD ● 多系統萎縮症, パーキンソン病, 皮膚生検, リン酸化 α シヌクレイン

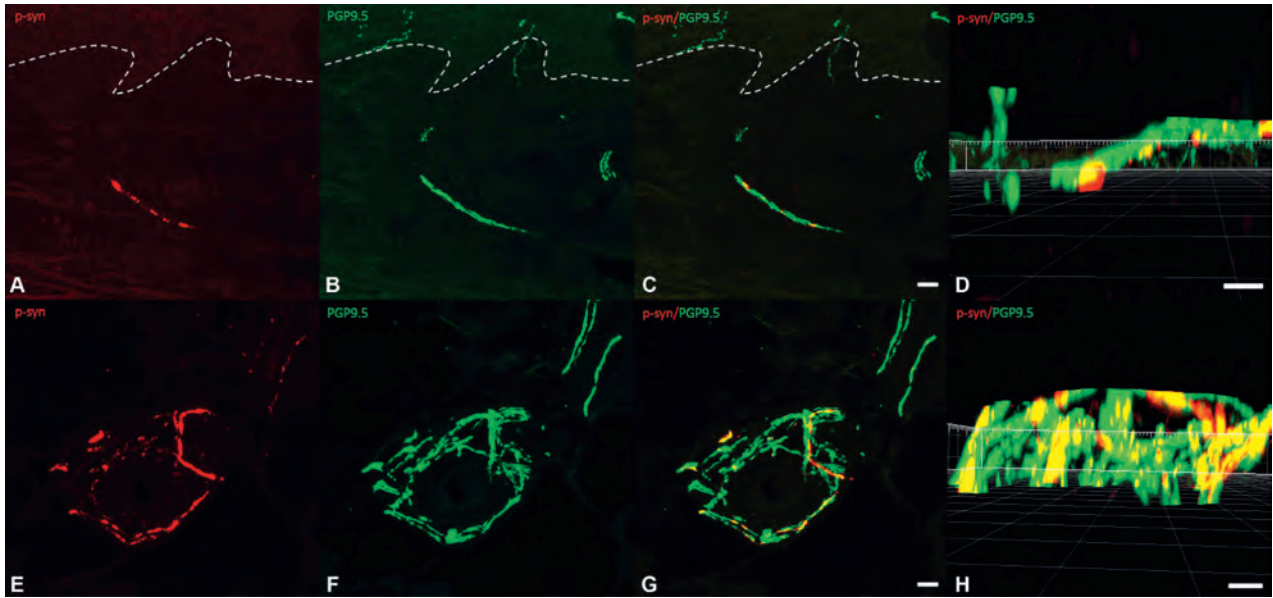


Figure 1 抗PGP9.5 (緑色) および抗p- α -Syn (赤色) 抗体で二重染色した皮膚生検試料の顕微鏡写真。MSA 患者の表皮下神経叢 (A~C) および孤発性 PD 患者の自律神経線維 (E~G) における共局在を示す。破線は表皮接合部を示す (A~C)。(D) および (H) は、共局在を示すため、3D 再構成による神経線維の画像を 90 度回転させている。バー = 10 μ m

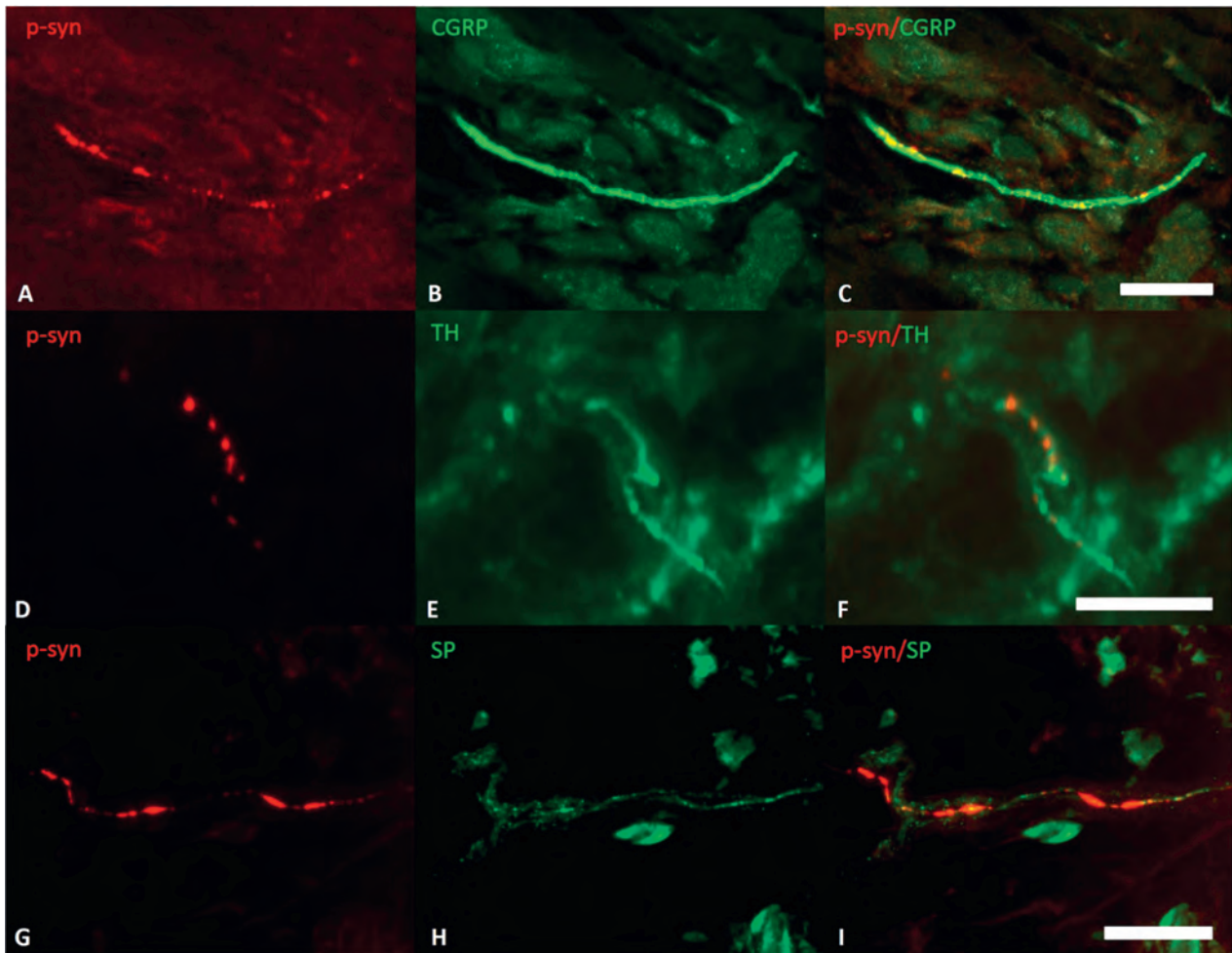


Figure 2 MSA 患者の皮膚生検試料の顕微鏡写真。二重染色により、表皮下神経叢における p- α -Syn とカルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide; CGRP) (緑色) との共局在 (A~C)、皮膚神経線維における p- α -Syn とサブスタンス P (substance P; SP) (緑色) との共局在 (G~I)、血管分布神経線維における p- α -Syn とチロシンヒドロキシラーゼ (tyrosine hydroxylase; TH) (緑色) との共局在 (D~F) を示す。バー = 10 μ m

Eltoprazine はレボドパ誘発性ジスキネジアを線条体のグルタミン酸レベルおよび直接路活性の抑制により阻止する

Eltoprazine Prevents Levodopa-Induced Dyskinesias by Reducing Striatal Glutamate and Direct Pathway Activity

Giovanna Paolone, PhD,^{*,**} Alberto Brugnoli, Bsc, Ludovico Arcuri, Bsc, Daniela Mercatelli, PhD, and Michele Morari, PhD

^{*}Department of Medical Sciences, Section of Pharmacology, University of Ferrara, Ferrara, Italy

^{**}Center for Neuroscience and National Institute of Neuroscience, University of Ferrara, Ferrara, Italy

Movement Disorders, Vol. 30, No. 13, 2015, pp. 1728–1738

背景

前臨床および臨床のエビデンスから、セロトニン作動系がレボドパ誘発性ジスキネジアの発現に重要な役割を果たすことが示されている。選択的セロトニン (5-hydroxytryptamine; 5-HT) 5-HT_{1A} または 5-HT_{1B} 受容体アゴニスト、そしてごく最近では複合 5-HT_{1A}/5-HT_{1B} 受容体アゴニストである eltoprazine に関し、L-ドパ誘発性ジスキネジアの抑制における有効性が実験動物およびパーキンソン病患者で認められている。本研究では、この効果の基礎にある機序を検討する。

方法

6-hydroxydopamine (6-OHDA) により片側に障害を誘導したラットにL-ドパを単独または eltoprazine と併用して長期投与し、微小透析法により検討した。ガンマアミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid; GABA) およびグルタミン酸レベルを、L-ドパオン時において、ドパミンを除去した側の線条体および同側の黒質網様部 (substantia nigra pars reticulata; SNr) で測定した。ロータロッドテストにより、L-ドパオフ時およびオン時における運動機能を評価した。ウェスタンブロット法を用い、線条体のリン酸化細胞外シグナル調節キナーゼ 1 および 2 を

ex vivo で定量した。線条体および黒質のアミノ酸、また線条体のドパミンについても、L-ドパと eltoprazine を短期投与したL-ドパ刺激 (primed) ジスキネジア発現ラットで測定した。

結果

Eltoprazine によりジスキネジアの発生と発現は抑制され、ロータロッドテストにおける運動協調性は維持された。Eltoprazine は、ジスキネジアに関連する黒質のアミノ酸および線条体のグルタミン酸の増加や、線条体のリン酸化細胞外シグナル調節キナーゼ 1 および 2 の増加を阻止した。この一方で、eltoprazine は、L-ドパ投与による線条体のドパミンの増加には影響を及ぼさなかった。

結論

Eltoprazine は、線条体-黒質路のGABA作動性中型有棘ニューロンのL-ドパに対する感受性の鋭敏化 (直接路) を抑制し、その過剰活性化 (ジスキネジアの発現に関連する) を阻止する。Eltoprazine の対症効果の基礎として、線条体のグルタミン酸神経伝達 (線条体の異所性ドパミン放出ではなく) を調節する 5-HT_{1A} および 5-HT_{1B} 受容体の活性化が考えられる。

(監訳：高橋 良輔)

● KEY WORD ● ジスキネジア, レボドパ, 微小透析法, パーキンソン病

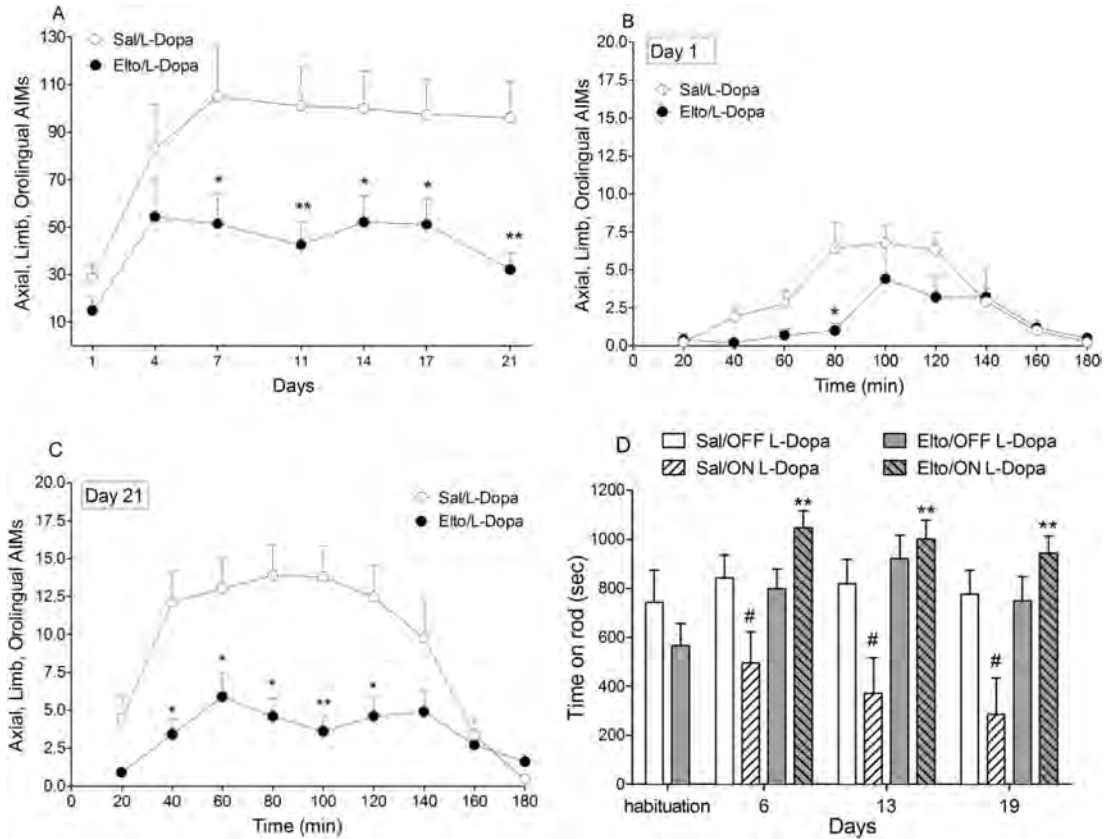


Figure 1 Eltoprazine の長期投与により、運動機能を損なうことなく、L-ドパ誘発性ジスキネジア (LID) の発現が抑制された。Eltoprazine の抗ジスキネジア作用は、1 日目 (B) ~ 21 日目 (C) の試験期間を通じて明確に認められ、L-ドパオン時のロータロッドテストの成績も維持された (D)。データは、ラット 10 匹 (L-ドパ単独群) または 11 匹 (L-ドパ + eltoprazine 群) における平均値 \pm 平均値の標準誤差を示す。統計解析には、反復測定値 (repeated-measure; RM) の分散分析 (analysis of variance; ANOVA) およびこれに続く Fisher の最小有意差 (least significance difference; LSD) 検定 (A ~ C)、または対応のあるデータの両側 Student *t* 検定を用いた。**p* < 0.05, ***p* < 0.01, 生理食塩水 (Sal) /L-ドパまたは Sal/L-ドパオン時との比較。#*p* < 0.05, Sal/L-ドパオフ時との比較。

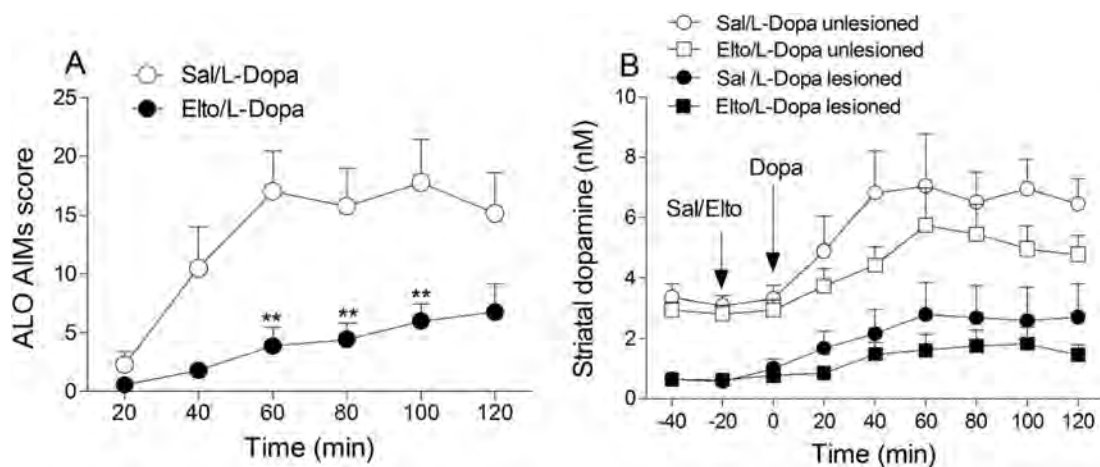


Figure 5 Eltoprazine の短期投与により、L-ドパ誘発性ジスキネジア (LID) の発現は阻止されたが、付随する線条体のドパミンレベルの上昇は抑制されなかった。L-ドパを単独または eltoprazine (0.3 mg/kg) と併用投与した L-ドパ刺激 (primed) ジスキネジア発現ラットにおいて、四肢、体幹および口舌の異常不随意運動 (AIM) と共に (A)、ドパミンを除去した線条体および障害を誘導していない線条体 (B) のドパミンを測定した。ラット 8 ~ 12 匹の平均値 \pm 平均値の標準誤差によるデータを、絶対値 (nM) で示す。統計解析には、反復測定値 (RM) の分散分析 (ANOVA) およびこれに続く多重比較に関する Newman-Keuls 検定を用いた。***p* < 0.01, 生理食塩水 (Sal) /L-ドパとの比較で有意。

Movement Disorders Vol. 30 No. 12**Reviews**

- ★ MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease

Ronald B. Postuma, et al.

Movement Disorders October 2015 30:1591–1599

- ★ MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease

Daniela Berg, et al.

Movement Disorders October 2015 30:1600–1609

Scientific Perspectives

Structural studies of parkin and saccin: Mitochondrial dynamics in neurodegenerative diseases

Xinlu Li and Kalle Gehring

Movement Disorders October 2015 30:1610–1619

Hot Topics

Targeting glucocerebrosidase: Reduced enzymatic activity and Parkinson's disease

Kishore Raj Kumar

Movement Disorders October 2015 30:1620

Gardening gone awry: Aberrant spine pruning disrupts long-range networks

Frank Leypoldt and Alexander Münchau

Movement Disorders October 2015 30:1621

Hot topic: Recessive mutations in the $\alpha 3$ (VI) collagen gene COL6A3 cause early-onset isolated dystonia

Bettina Balint and Kailash P. Bhatia

Movement Disorders October 2015 30:1622

Research Articles

King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: An international validation

K. Ray Chaudhuri, et al.

Movement Disorders October 2015 30:1623–1631

Handling missing values in the MDS-UPDRS

Christopher G. Goetz, et al.

Movement Disorders October 2015 30:1632–1638

Lysosomal-associated membrane protein 2 isoforms are differentially affected in early Parkinson's disease

Karen E. Murphy, et al.

Movement Disorders October 2015 30:1639–1647

Plasma apolipoprotein A1 associates with age at onset and motor severity in early Parkinson's disease patients

Christine R. Swanson, et al.

Movement Disorders October 2015 30:1648–1656

★ Exercise improves cognition in Parkinson's disease: The PRET-PD randomized, clinical trial

Fabian J. David, et al.

Movement Disorders October 2015 30:1657–1663

Multivariate prediction of motor diagnosis in Huntington's disease: 12 years of PREDICT-HD

Jeffrey D. Long, et al.

Movement Disorders October 2015 30:1664–1672

Essential and aging-related tremor: Differences of central control

Muthuraman Muthuraman, et al.

Movement Disorders October 2015 30:1673–1680

NBI-98854, a selective monoamine transport inhibitor for the treatment of tardive dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study

Christopher F. O'Brien, et al.

Movement Disorders October 2015 30:1681–1687

Brief Reports

★ Distinctive distribution of phospho-alpha-synuclein in dermal nerves in multiple system atrophy

Kathrin Doppler, et al.

Movement Disorders October 2015 30:1688–1692

A novel retinal biomarker for Parkinson's disease: Quantifying the foveal pit with optical coherence tomography

Samantha Slotnick, et al.

Movement Disorders October 2015 30:1692–1695

A randomized, double-blind phase I/IIa study of intranasal glutathione in Parkinson's disease

Laurie K. Mischley, et al.

Movement Disorders October 2015 30:1696–1701

Cerebellar transcranial direct current stimulation in patients with ataxia: A double-blind, randomized, sham-controlled study

Alberto Benussi, et al.

Movement Disorders October 2015 30:1701–1705

Premotor-motor excitability is altered in dopa-responsive dystonia

Anne Weissbach, et al.

Movement Disorders October 2015 30:1705–1709

Movement Disorders Vol. 30 No. 13**Scientific Perspectives**

Trophic factors for Parkinson's disease: To live or let die

C. Warren Olanow, et al.

Movement Disorders November 2015 30:1715–1724

Hot Topics

The influence of reward and punishment on motor learning

Anna Sadnicka and Mark J. Edwards

Movement Disorders November 2015 30:1724

DYT2 revealed: Hippocalcin mutations cause autosomal-recessive isolated dystonia

Roberto Erro and Christine Klein

Movement Disorders November 2015 30:1725

ADCY5 identified as a novel cause of benign hereditary chorea

Kishore Raj Kumar and Victor S.C. Fung

Movement Disorders November 2015 30:1726

Parkinson's disease and prion disease: Straining the comparison

Victor S.C. Fung and Jeffrey H. Kordower

Movement Disorders November 2015 30:1727

Research Articles

★ Eltopazine prevents levodopa-induced dyskinesias by reducing striatal glutamate and direct pathway activity

Giovanna Paolone, et al.

Movement Disorders November 2015 30:1728–1738

Subthalamic deep brain stimulation differently alters striatal dopaminergic receptor levels in rats

Carole Carcenac, et al.

Movement Disorders November 2015 30:1739–1749

Beta oscillations in freely moving Parkinson's subjects are attenuated during deep brain stimulation

Emma J. Quinn, et al.

Movement Disorders November 2015 30:1750–1758

Delineating nonmotor symptoms in early Parkinson's disease and first-degree relatives

Fahd Baig, et al.

Movement Disorders November 2015 30:1759–1766

☆ A preoperative metabolic marker of parkinsonian apathy following subthalamic nucleus stimulation

Aude Gesquière-Dando, et al.

Movement Disorders November 2015 30:1767–1776

Altered brain network centrality in depressed Parkinson's disease patients

Yuting Lou, et al.

Movement Disorders November 2015 30:1777–1784

Loss of EEG Network Efficiency Is Related to Cognitive Impairment in Dementia With Lewy Bodies

Edwin van Dellen, et al.

Movement Disorders November 2015 30:1785–1793

☆ L-dopa increases α -synuclein DNA methylation in Parkinson's disease patients *in vivo* and *in vitro*

Ina Schmitt, et al.

Movement Disorders November 2015 30:1794–1801

Region-Specific Alterations of Matrix Metalloproteinase Activity in Multiple System Atrophy

Fares Bassil, et al.

Movement Disorders November 2015 30:1802–1812

Neuropathology and Cellular Pathogenesis of Spinocerebellar Ataxia Type 12

Elizabeth E. O'Hearn, et al.

Movement Disorders November 2015 30:1813–1824

Brief Reports

☆ Rasagiline for the symptomatic treatment of fatigue in Parkinson's disease

Thien Thien Lim, et al.

Movement Disorders November 2015 30:1825–1830

Lysosomal alterations in peripheral blood mononuclear cells of Parkinson's disease patients

Nikolaos Papagiannakis, et al.

Movement Disorders November 2015 30:1830–1834

REM sleep behavior disorder, as assessed by questionnaire, in G2019S LRRK2 mutation PD and carriers

Rachel Saunders-Pullman, et al.

Movement Disorders November 2015 30:1834–1839

Sleep aspects on video-polysomnography in LRRK2 mutation carriers

Mickael Ehrminger, et al.

Movement Disorders November 2015 30:1839–1843

The Severity and Pattern of Autonomic Dysfunction in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder

Hyung Lee, et al.

Movement Disorders November 2015 30:1843–1848

Light pigmentation phenotype is correlated with increased substantia nigra echogenicity

Jost-Julian Rumpf, et al.

Movement Disorders November 2015 30:1848–1852

Movement Disorders

日本語版 Vol. 4 No. 5

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 フロンティア小石川ビル 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。