



Movement Disorders

日本語版 Vol.8 No.4 November 2020

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 ヒト神経生理学講座 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 脳神経内科 教授

野元 正弘

済生会今治医療・福祉センター/今治病院 脳神経内科 センター長

服部 信孝

順天堂大学大学院医学研究科 神経学 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 院長

編集委員
(五十音順)

協和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。本資料は医療関係者からの求めに応じて提供するものです。

Movement Disorders

EDITOR-IN-CHIEF

A. Jon Stoessel, CM, MD, FRCPC, FCAHS
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada
E-mail: jon.stoessel@ubc.ca

Deputy Editors

Christine Klein
Luebeck, Germany

David G. Standaert
Birmingham, Alabama, USA

Associate Editors

Angela Cenci
Lund, Sweden

Raymond Y. Lo
Hualien, Taiwan

Maria C. Rodriguez-Oroz
Pamplona, Spain

John Rothwell
London, United Kingdom

Andrew Singleton
Bethesda, Maryland, USA

Mark Stacy
Greenville, North Carolina, USA

Maria Stamelou
Athens, Greece

David Vaillancourt
Gainesville, Florida, USA

Daniel Weintraub
Philadelphia, Pennsylvania, USA

Scientific Perspectives Editor

Dimitri Krainc
Chicago, Illinois, USA

CME & Hot Topics Editor

Vikas Kotagal
Ann Arbor, Michigan, USA

History of Movement Disorders Section Editor

Kalyan Bhattacharyya
Kolkata, India

Gaps & Controversies Editors

Roberto Erro
Salerno, Italy

Alfonso Fasano
Toronto, Ontario, Canada

Francesca Morgante
London, United Kingdom

International 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

Guangwei Du
Hershey, Pennsylvania, USA

Susan Fox
Toronto, Ontario, Canada

Victor Fung
Westmead, Australia

Jennifer G. Goldman
Chicago, Illinois, USA

Zvi Israel
Jerusalem, Israel

Kishore R. Kumar
Sydney, Australia

Simon Lewis
Sydney, Australia

Santiago Perez Lloret
Buenos Aires, Argentina

Katja Lohmann
Luebeck, Germany

Mike McDermott
Rochester, New York, USA

Tiago A. Mestre
Ottawa, Ontario, Canada

Hideki Mochizuki
Osaka, Japan

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

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 ©2019 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 Kirin Co., Ltd. for the purpose of furthering medical education in Japan.

Japanese edition 2020

ISSN 1881-901X

© 2020 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

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.8 No.4 November 2020

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
ヒト神経生理学講座 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 脳神経内科 教授

野元 正弘 済生会今治医療・福祉センター/
今治病院 脳神経内科 センター長

服部 信孝 順天堂大学大学院医学研究科 神経学 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 院長

Contents

■ 早期パーキンソン病患者の運動予備力に関連する機能的脳内ネットワークの特定	2
■ 薬剤未投与のパーキンソン病における脳代謝ネットワークの異常	4
■ 進行性核上性麻痺の臨床的機能障害の評価尺度	6
■ パーキンソン病患者の脳および体液中の銅および鉄に関するメタアナリシス	8
■ LRRK2 p.G2019S 変異保有者におけるパーキンソン病の浸透率は多遺伝子性リスクスコアによって異なる	10
■ 前脳基底部の萎縮を伴うパーキンソン病における臨床所見と脳代謝の変化	12
■ 軽度認知障害を伴うパーキンソン病の神経病理学的所見	14
■ 前駆期レビー小体型認知症：臨床的特徴と進行の予測因子	16
■ パーキンソン病患者の睡眠の客観的・主観的評価項目に対する運動の効果に関する無作為化比較試験	18
■ 進行性核上性麻痺における MRI 画像の自動的分類：大規模国際コホート研究	20
■ パーキンソン病における再現性振戦：運動野の役割	22
■ 線条体ドパミン作動性ニューロンの脱落は薬剤未投与パーキンソン病患者の歩行自動性を障害する	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abstract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)】

早期パーキンソン病患者の運動予備力に関連する機能的脳内ネットワークの特定

Identifying the Functional Brain Network of Motor Reserve in Early Parkinson's Disease

Seok Jong Chung, MD,^{1,2} Hang-Rai Kim, MD, Jin Ho Jung, MD, Phil Hyu Lee, MD, PhD, Yong Jeong, MD, PhD, and Young H. Sohn, MD, PhD

¹Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea

²Department of Neurology, Yongin Severance Hospital, Yonsei University Health System, Yongin, South Korea

Movement Disorders, Vol. 35, No. 4, 2020, pp.577-586

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の運動症状の重症度は、黒質ドパミン作動性ニューロンの脱落の程度と常に相関を示すわけではない。運動予備力の大きい患者では、線条体のドパミンの減少と比較して運動徴候が軽度である場合がある。本研究では、早期 PD 患者の運動予備力に関連する機能的脳内ネットワークを探索した。

方法

ドパミントランスポータースキャンおよび安静時機能的 MRI を実施した新規発症 PD 患者 134 例を分析した。残差モデルを用い、当初の運動障害および線条体のドパミンの減少に基づき、各患者の運動予備力を推定した。ネットワークに基づく統計解析 (network-based statistic analysis) を適用し、運動予備力の評価項目に関連する機能的脳内ネットワーク (すなわち、運動予備力ネットワーク) を特定した。また、レボドパ換算用量の経時的増加 (追跡調査期間 2 年間) に対する運動予備力ネットワークの結合強度の影響も評価した。

結果

ネットワークに基づく統計解析により、 p 値 0.001 の一次閾値 (primary threshold) において、大脳基底核、下前頭皮質、島および小脳虫部で構成される運動予備力ネットワークが特定された。運動予備力ネットワークの機能的結合の強度が高いほど、運動予備力は大きかった。線形混合モデルでは、運動予備力ネットワークの強度とレボドパ換算用量の時間経過との間に有意な相互作用が認められ、すなわち運動予備力ネットワークが強度な患者は、レボドパ換算用量が緩慢に増加することが示された。

結論

本研究では、早期 PD 患者の運動予備力と関連する機能的脳内ネットワークが明らかになった。この運動予備力ネットワークの機能的結合は、各患者の PD 関連病態への対処能力に関連する。

(監訳：宇川 義一)

● KEY WORD ●

ドパミントランスポーター、機能的結合、運動予備力、ネットワークに基づく統計解析 (network-based statistic)、パーキンソン病

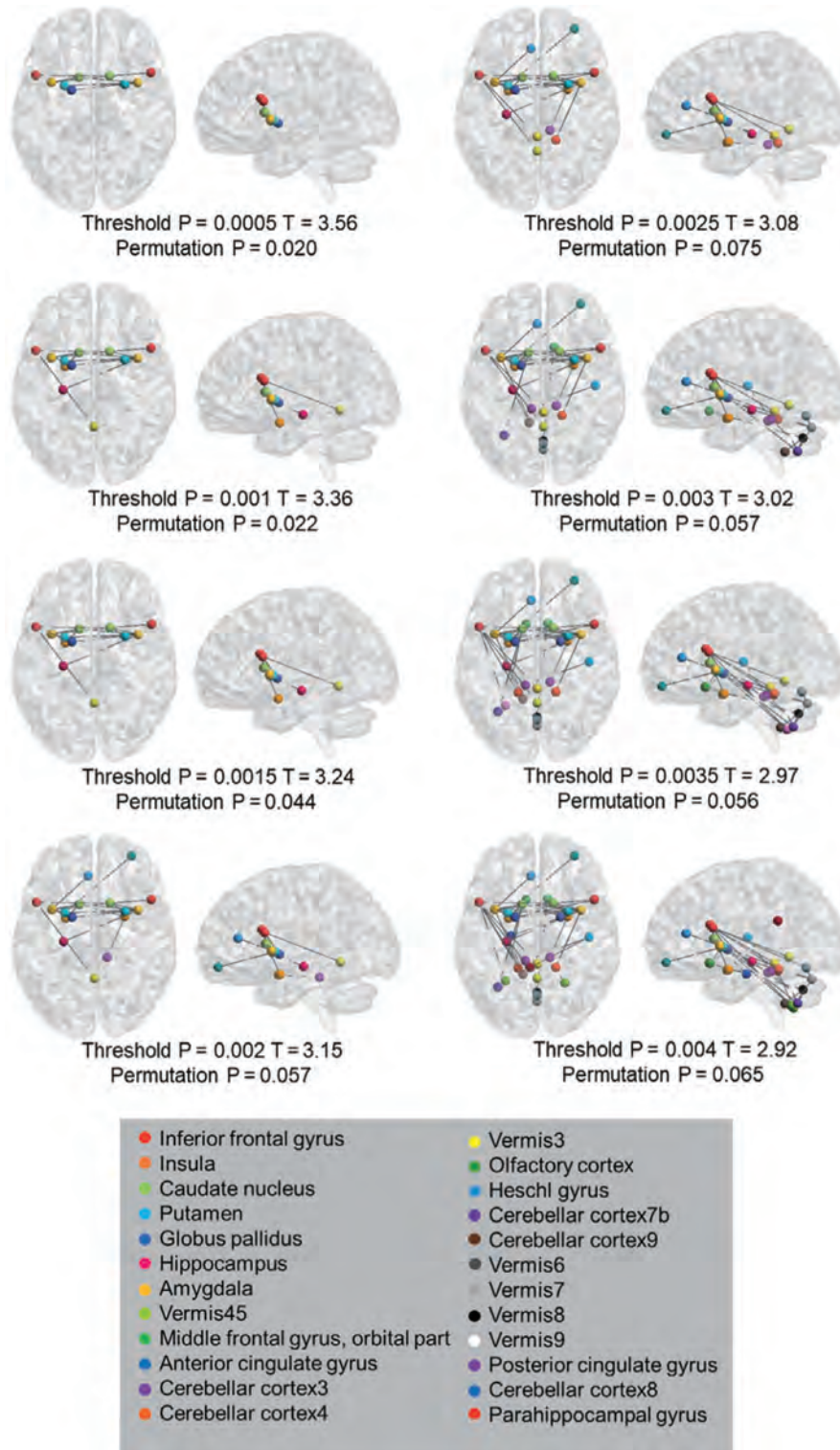


Figure 2 様々な一次閾値 (primary threshold) によるネットワークに基づく統計解析 (network-based statistic analysis)。有意な運動予備力ネットワークは p 値 0.0005 ~ 0.0015 の一次閾値で認められ、これより厳格でない閾値では、運動予備力ネットワークの有意性は境界域であった (並べ替え検定)。厳格性の低い閾値を適用した場合、運動予備力ネットワークは、小脳、中前頭回、前部帯状回、後部帯状回、側頭葉皮質まで拡大した。

薬剤未投与のパーキンソン病における脳代謝ネットワークの異常

Metabolic Network Abnormalities in Drug-Naïve Parkinson's Disease

Katharina A. Schindlbeck, MD,¹ Olaia Lucas-Jiménez, MS, Chris C. Tang, MD, PhD, Silvia Morbelli, MD, PhD, Dario Arnaldi, MD, PhD, Matteo Pardini, MD, Marco Pagani, MD, PhD, Naroa Ibarretxe-Bilbao, PhD, Natalia Ojeda, PhD, Flavio Nobili, MD, and David Eidelberg, MD

¹Center for Neurosciences, The Feinstein Institutes for Medical Research, Manhasset, New York, USA

Movement Disorders, Vol. 35, No. 4, 2020, pp.587–594

背景 -----
神経変性疾患の理想的な画像バイオマーカーの条件として、疾患病期のごく初期に異常を検出、測定できる必要がある。

目的 -----
ドパミン作動性薬剤の投与歴のないパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の2つの独立したコホートにおいて、脳代謝ネットワークの変化を検討した。

方法 -----
イタリア (計96例) および米国 (計74例) における新規発症の薬剤未投与 PD 患者85例および年齢をマッ

チさせた健常対照被験者85例を対象に、¹⁸F-フルオロデオキシグルコース (¹⁸F-fluorodeoxyglucose; FDG) PET を実施した。患者全例に対して臨床的な追跡調査を行い、特発性PDの診断を確認した。空間共分散分析を用い、イタリアおよび米国のコホートにおける脳代謝の新規発症PDパターン (de novo PD-related metabolic pattern; dPDRP) を特定および検証した。dPDRPと、ドパミン作動性薬剤の投与歴が長い進行期PD患者で特定された従来のPDパターン (PD-related pattern; PDRP) とを比較した。

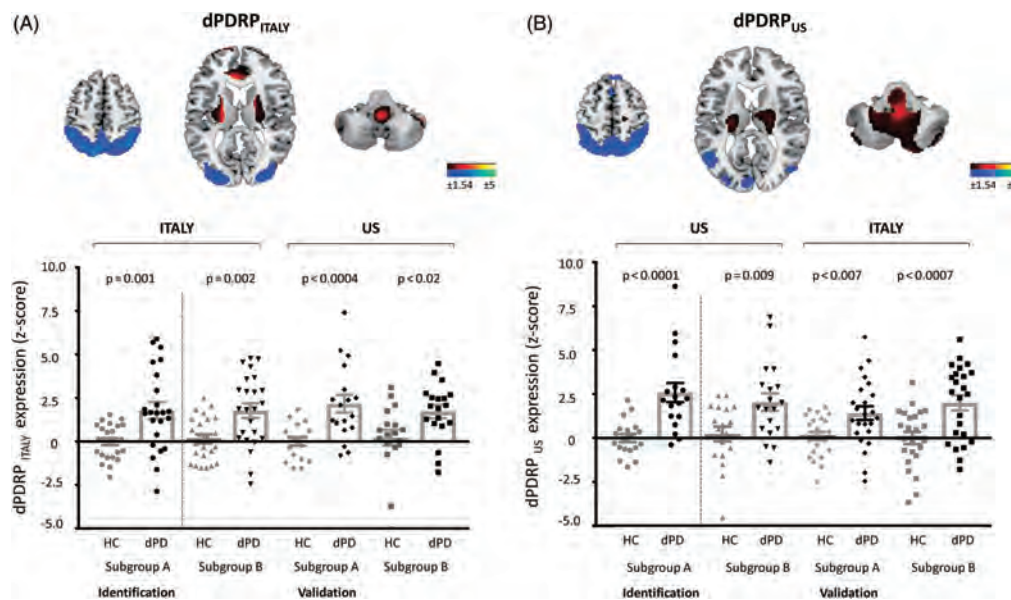


Figure 1 イタリアおよび米国における脳代謝のdPDRP。(A) 上段：イタリアのコホートのdPDRP (dPDRP_{ITALY})。薬剤未投与PD (drug-naïve PD; dPD) 患者24例および健常対照 (healthy control; HC) 被験者24例の¹⁸F-FDG PETの空間共分散分析で特定した。淡蒼球、被殻、視床および小脳における代謝活性の相対的上昇と頭頂後頭連合野領域における代謝活性の相対的低下を特徴とする〔第1主成分 (first principal component; PC1) により、本データにおける被験者 × ボクセルの変動の15.1%を説明可能〕。下段：dPDRP_{ITALY}の発現スコアは、パターン特定サブグループ (丸印, $p = 0.001$, Student t 検定) および独立した3つのパターン検証サブグループすべてにおいて、dPD患者 (黒色) でHC被験者 (灰色) に比べて上昇していた。(B) 上段：米国のコホートのdPDRP (dPDRP_{US})。dPD患者18例およびHC被験者19例のFDG PETの空間共分散分析で特定した。淡蒼球、視床、橋および小脳における代謝活性の相対的上昇と頭頂後頭連合野領域における代謝活性の相対的低下を特徴とする (PC1により、変動の17.6%を説明可能)。下段：dPDRP_{US}の発現スコアは、パターン特定サブグループ (丸印, $p < 0.0001$, Student t 検定) および独立した3つのパターン検証サブグループにおいて、dPD患者でHC被験者に比べて上昇していた。〔上段の共分散マップは、T₁強調MRI画像に重ね合わせている。正の重みの領域 (相対的上昇) を示すボクセルは赤色、負の重みの領域 (相対的低下) を示すボクセルは青色としている。〕

結果 -----
 dPDRP が、薬剤未投与 PD 患者の 2 つの独立したコホートでそれぞれ特定され、各パターンにより PD 患者と健常対照被験者とを鑑別できた。これらの疾患パターンの発現スコアは、パターン特定サブグループおよびパターン検証サブグループそれぞれにおいて、薬剤未投与 PD 患者で健常対照被験者に比べて上昇していた。これらの 2 つの dPDRP は局所解剖学的に相互に非常に類似し、従来の PDRP とも非常に類似していた。

結論 -----
 新規発症の薬剤未投与 PD 患者では、再現性のある PDRP が認められる。脳代謝の PDRP は局所解剖学的に定型化し、レボドパ長期投与の有無とは無関係に発現する。

(監訳：梶 龍兒)

● KEY WORD ● 薬剤未投与, 画像バイオマーカー, ネットワーク解析, パーキンソン病, PET

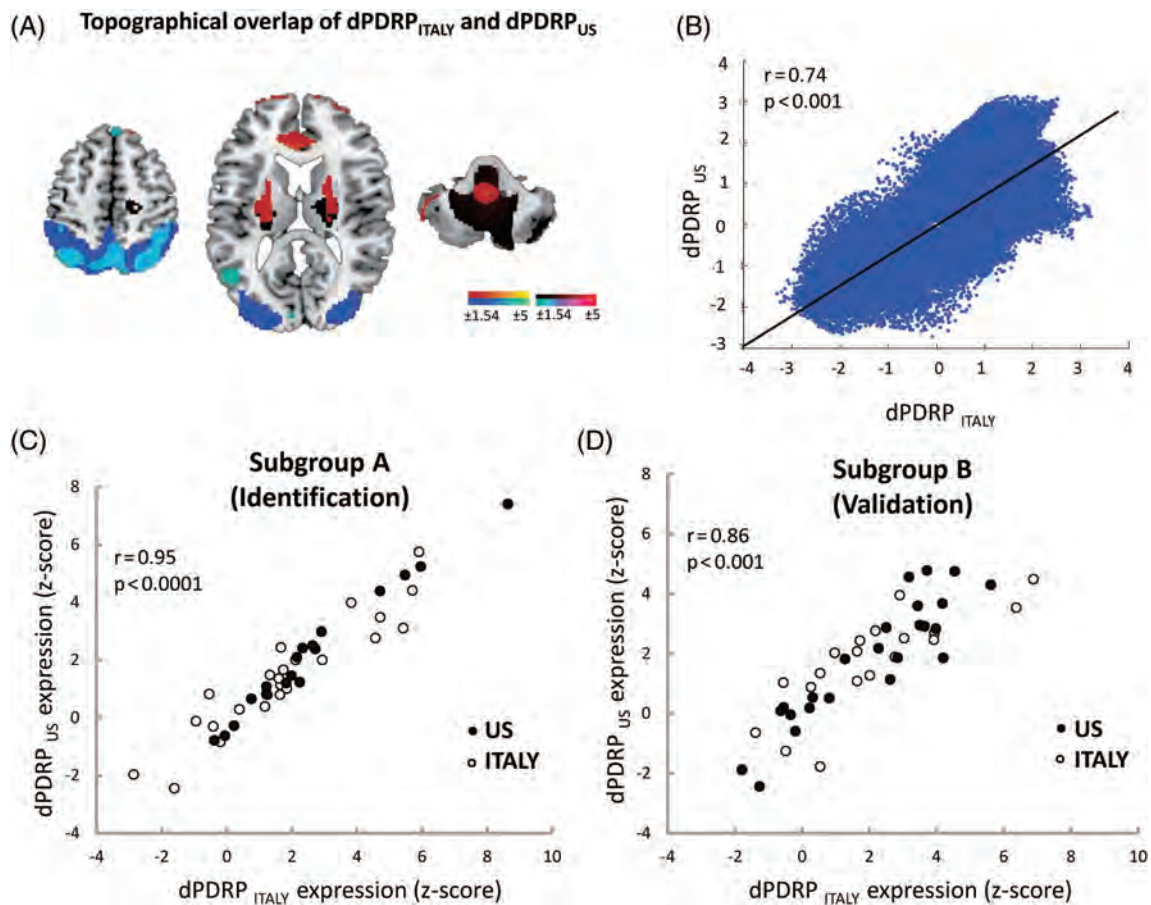


Figure 2 dPDRP_{ITALY} と dPDRP_{US} との比較。(A) dPDRP_{ITALY} と dPDRP_{US} の局所解剖学的な重複。dPDRP_{ITALY} (青色) および dPDRP_{US} (薄青色) の相対的低代謝領域と dPDRP_{ITALY} (薄赤色) および dPDRP_{US} (濃赤色) の相対的高代謝領域を、T₁ 強調 MRI 画像テンプレートに重ね合わせている。(B) dPDRP_{US} の局所解剖学的所見は dPDRP_{ITALY} と有意な相関を示した ($r = 0.74$, $p < 0.001$, 空間的自己相関で補正したボクセル単位の相関, Pearson の相関係数)。(C) 米国 (黒丸) およびイタリア (白丸) のパターン特定サブグループにおいて、dPDRP_{US} および dPDRP_{ITALY} の個別の発現スコアは有意な相関を示した ($r = 0.95$, $p < 0.0001$, Pearson の相関係数)。(D) 同様に、イタリアおよび米国のパターン検証サブグループにおいて、2 つの dPDRP (イタリアおよび米国) の局所解剖学的所見の発現スコアの間に強い相関が認められた ($r = 0.86$, $p < 0.001$, Pearson の相関係数)。

進行性核上性麻痺の臨床的機能障害の評価尺度

The Progressive Supranuclear Palsy Clinical Deficits Scale

Ines Piot, MD,^{1,2,3} Kerstin Schweyer, MD, Gesine Respondek, MD, Maria Stamelou, MD, PhD, DescribePSP study group, ProPSP study group, MDS-endorsed PSP study group, Philipp Sckopke, Dr., Thomas Schenk, Dr., Christopher G. Goetz, MD, Glenn T. Stebbins, PhD, and Günter U. Höglinger, MD

¹German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Munich, Germany

²Department of Neurology, Technical University of Munich, Munich, Germany

³Department of Neurology, University of Basel, Basel, Switzerland

Movement Disorders, Vol. 35, No. 4, 2020, pp.650–661

背景

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) の臨床病型のスペクトラムは幅広いが、現在のところ、PSP 患者の機能障害の評価尺度として、広く認められ、妥当性が確認され、臨床的意義のあるものはない。

目的

幅広い臨床病型の PSP 患者全体を通じて臨床的機能障害をモニタリングできる評価尺度を開発する。

方法

進行性核上性麻痺の臨床的機能障害の評価尺度 (Progressive Supranuclear Palsy Clinical Deficits Scale; PSP-CDS) は、7つの臨床領域〔無動-筋強剛 (Akinesia-rigidity), 精神緩慢 (Bradyphrenia), コミュニケーション (Communication), 嚥下障害 (Dysphagia), 眼球運動 (Eye movements), 手指巧緻性 (Finger dexterity), 歩行・バランス (Gait & balance)] を網羅することを想定した尺度であり、各領域を 0～3 (機能障害なし, 軽度, 中等度, 重度) でスコア化する。PSP-CDS の適用を標準化するため、利用者向けガイドラインを作成した。2つの独立した多施設共同観察研究において、Movement Disorder Society (MDS) -PSP 診断基準を満たした患者を対象に、横断的 (DescribePSP 研究の探索コホート, ProPSP 研究の確認コホート) および経時的 (両コホートとも 12 ヶ月間の追跡調査) に PSP-CDS スコアを収集した。

結果

認知的予備試験から、PSP-CDS は容易に利用できることが実証された。計 164 例の患者からスコアを得た [70.4 ± 7.6 歳, 男性: 62%, 非定型例 (非 RS 例): 35%]。PSP-CDS の完了に要する平均時間は 4 分であった。PSP-CDS の総スコアは、既存の評価尺度と相関を示した [例, Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSPRS): $R = 0.88, p < 0.001$, Spearman 順位相関係数]。PSP-CDS の各評価項目は、既存の評価尺度の類似する構成要素と良好な相関を示した。内部整合性 (Cronbach の α 係数: 0.75), 評価者間信頼性 (0.96), 再検査安定性 (0.99) は受け入れられるレベルであった。PSP-CDS は有意な 12 ヶ月間の変化を示した (試験開始時: 8.6 ± 3.6, 追跡調査時: 10.8 ± 3.6, 1 年後の差: 3.4 ± 3.4, 49 例, $p < 0.0001$, t 検定)。1 年間の追跡調査を行う 2 群の治療試験において、PSP-CDS の進行に関し、50% の変化を検出するのに必要な各群のサンプルサイズは 65 例と推定された (両側, 2 標本 t 検定)。

結論

PSP-CDS は、PSP の臨床ケアおよび研究において、迅速に完了でき、臨床的尺度として妥当である。

(監訳: 近藤 智善)

● KEY WORD ● 進行性核上性麻痺, 臨床評価尺度, 転帰の評価項目, 検出力の算出

Functional Domain	0 = No Deficit	1 = Mild Deficit	2 = Moderate Deficit	3 = Severe Deficit	Score
Akinesia-rigidity	No akinesia or rigidity	Slow movements, but full range possible	Reduced range in active movements	Reduced range in passive movements	
Bradyphrenia	No bradyphrenia	Equivocal or mild, but not interfering with activities of daily living	Interfering moderately with activities of daily living	Interfering severely with activities of daily living	
Communication	No communicative dysfunction	Mild communicative dysfunction, but easily understood	Moderate communicative dysfunction, partly not understood	Severe communicative dysfunction, cannot be understood	
Dysphagia	No dysphagia	Mild dysphagia, but no dietary adaptations required	Moderate dysphagia, dietary adaptations required	Severe dysphagia, oral nutrition impossible	
Eye movements	No ocular motor dysfunction	Slow vertical saccades	Vertical supranuclear gaze palsy	Vertical & horizontal supranuclear gaze palsy	
Finger dexterity	No impairment in finger dexterity	Somewhat slow, but no help required when using knife and fork, buttoning clothes, washing hands and face.	Extremely slow or occasional help required	Considerable help or total assistance needed	
Gait & balance	No postural instability	Postural instability, but unassisted gait possible	Gait possible with walking aid	Gait impossible	
Total Score					

Figure 1 PSP-CDS のスコア表

Table 2 横断的解析：PSP-CDS と他の確立された評価尺度との相関

Analysis		SEADL	CGI-S	MoCA	PSP-QoL	PSPSS	PSPRS
All phenotypes	Exploratory (DescribePSP)	-0.69*** n = 87	0.60*** n = 87	-0.35** n = 76	0.47** n = 55	0.65*** n = 84	0.85*** n = 87
	Confirmatory (ProPSP)	-0.73*** n = 75	0.58*** n = 76	-0.40** n = 76	0.50*** n = 74	0.53*** n = 76	0.91*** n = 76
	Joint analysis	-0.71*** n = 162	0.60*** n = 163	-0.37*** n = 152	0.50*** n = 129	0.59*** n = 160	0.88*** n = 163
PSP-RS	Exploratory (DescribePSP)	-0.71*** n = 54	0.51*** n = 54	-0.26 n = 48	0.36* n = 34	0.53*** n = 52	0.77*** n = 54
	Confirmatory (ProPSP)	-0.71*** n = 51	0.63*** n = 52	-0.56*** n = 52	0.53*** n = 50	0.58*** n = 52	0.93*** n = 52
	Joint analysis	-0.74*** n = 105	0.64*** n = 106	-0.41*** n = 100	0.47*** n = 84	0.59*** n = 104	0.86*** n = 106
Variant PSP phenotypes	Exploratory (DescribePSP)	-0.69*** n = 33	0.74*** n = 33	-0.45** n = 28	0.59* n = 21	0.81*** n = 32	0.94*** n = 33
	Confirmatory (ProPSP)	-0.63** n = 24	0.40 n = 24	-0.27 n = 24	0.52* n = 24	-0.01 n = 24	0.78*** n = 24
	Joint analysis	-0.66*** n = 57	0.59*** n = 57	-0.36* n = 52	0.51** n = 45	0.52*** n = 56	0.89*** n = 57

Spearman 順位相関係数。N は解析した対の数を示す。

イタリック体の値（非有意）以外のすべての相関は、統計学的に有意であった。p 値：* < 0.05, ** < 0.005, *** < 0.0001。

パーキンソン病患者の脳および体液中の銅および鉄に関するメタアナリシス

Meta-Analysis of Copper and Iron in Parkinson's Disease Brain and Biofluids

Sian Genoud, BSc(Hons),¹ Alistair M. Senior, PhD, Dominic J. Hare, PhD, and Kay L. Double, PhD

¹Brain and Mind Centre and Discipline of Pharmacology, Faculty of Medicine and Health, The University of Sydney, Sydney, Australia

Movement Disorders, Vol. 35, No. 4, 2020, pp.662–671

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の脳と体液における銅および鉄レベルの変化は、これまでに数多く報告されている。しかし、研究の質とデザインにはばらつきがあり、こうした変化の臨床的意義の解釈は困難である。

方法

本研究では、PD 患者の変性した黒質、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF)、血清および血漿中の生体金属レベルを、年齢をマッチさせた健常対照被験者と比較して報告した定量的研究について、文献データベースを系統的に検索し、これらの研究の質を評価した。我々が実施した解析の主要結果から、PD 患者の黒質では、銅レベルが低下し、鉄レベルは上昇していることが確認された。我々が新たに開発した Quality Assessment Scale for Biochemical Analysis of Human Samples により各研究の質を分類し、解析結果に対する研究の質の影響を検討した。ランダム効果モデルによるメタアナリシスとメタ回帰サブグループ解析を実施した。

結果

条件を満たす研究は 18 件 (PD 患者 211 例, 対照被験者 215 例) 特定され、これらの研究において PD 患者の黒質の銅レベルは有意に低く ($d: -2.00$, 95%信頼区間: $-2.81 \sim -1.19$, $p < 0.001$), 黒質の鉄レベルは有意に高かった ($d: 1.31$, 95%信頼区間: $0.38 \sim 2.24$, $p < 0.01$) (ランダム効果メタアナリシスモデル)。PD 患者の血清中の鉄は低値であったが (研究 14 件, PD 患者 1,177 例, 対照被験者 1,447 例), これ以外に CSF, 血清または血漿における金属の変化は検出されなかった (研究 29 件, PD 患者 2,443 例, 対照被験者 2,183 例)。

結論

PD 患者の変性した黒質の特徴として、銅レベルの低下と鉄レベルの上昇が確認された。血清中の鉄にも変化が認められたが、黒質とは増減の方向が逆であり、変化の程度も小さかった。

(監訳: 坪井 義夫)

● KEY WORD ● 銅, 鉄, メタアナリシス, パーキンソン病

Table 1 Quality Assessment Scale for Biochemical Analysis of Human Samples のスコア評価尺度

Selection	
1. <i>Is the case definition adequate?</i>	
a. Yes, both clinical and pathologically defined	2
b. Either clinical or pathologically defined	1
c. No description	0
2. <i>Representation of population?</i>	
a. Cases from multiple tissue banks or live cohorts	2
b. Tissue bank or live cohort stated	1
c. Potential for selection biases or not stated	0
3. <i>Selection of controls</i>	
a. Controls selected from same tissue banks or live population	1
b. Controls from different source or no description	0
4. <i>Definition of controls</i>	
a. No history of disease or confounding condition	1
b. Diagnosed conditions provided but effect on variable of interest unknown	0
c. No description	0
Comparability	
1. <i>Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis</i>	
a. Study controls for the most significant potential moderating variables x and y (where x is the most important factor), for example, age, sex, genetic background; 2 points	
b. Study controls for only 1 factor (most important)	
c. Not controlled or not stated	0
2. <i>Quality of tissue</i>	
a. Postmortem delay is <24 hours for postmortem tissues or biofluids were stored at $-20^{\circ}\text{C} < 1$ hour after collection; 1 point	1
b. >24 hours for postmortem or > 1 hour for biofluids or not defined	0
3. <i>Method detail</i>	
a. An appropriate method applied and described	2
b. Methods and/or description limited	1
c. Inappropriate method and/or missing crucial information	0
Analysis	
1. <i>Ascertainment of exposure</i>	
a. Blinded to case/control status	1
b. Unblinded	0
c. No description	0
2. <i>Appropriate and detailed statistical analysis</i>	
a. Detailed and appropriate analysis	2
b. Statistical test stated	1
c. No description.	0
3. <i>Elimination of outliers</i>	
a. All participants included	1
b. Similar proportion excluded for both groups	1
c. Different exclusion or not stated	0
Maximum score: selection + comparability + analysis =	15

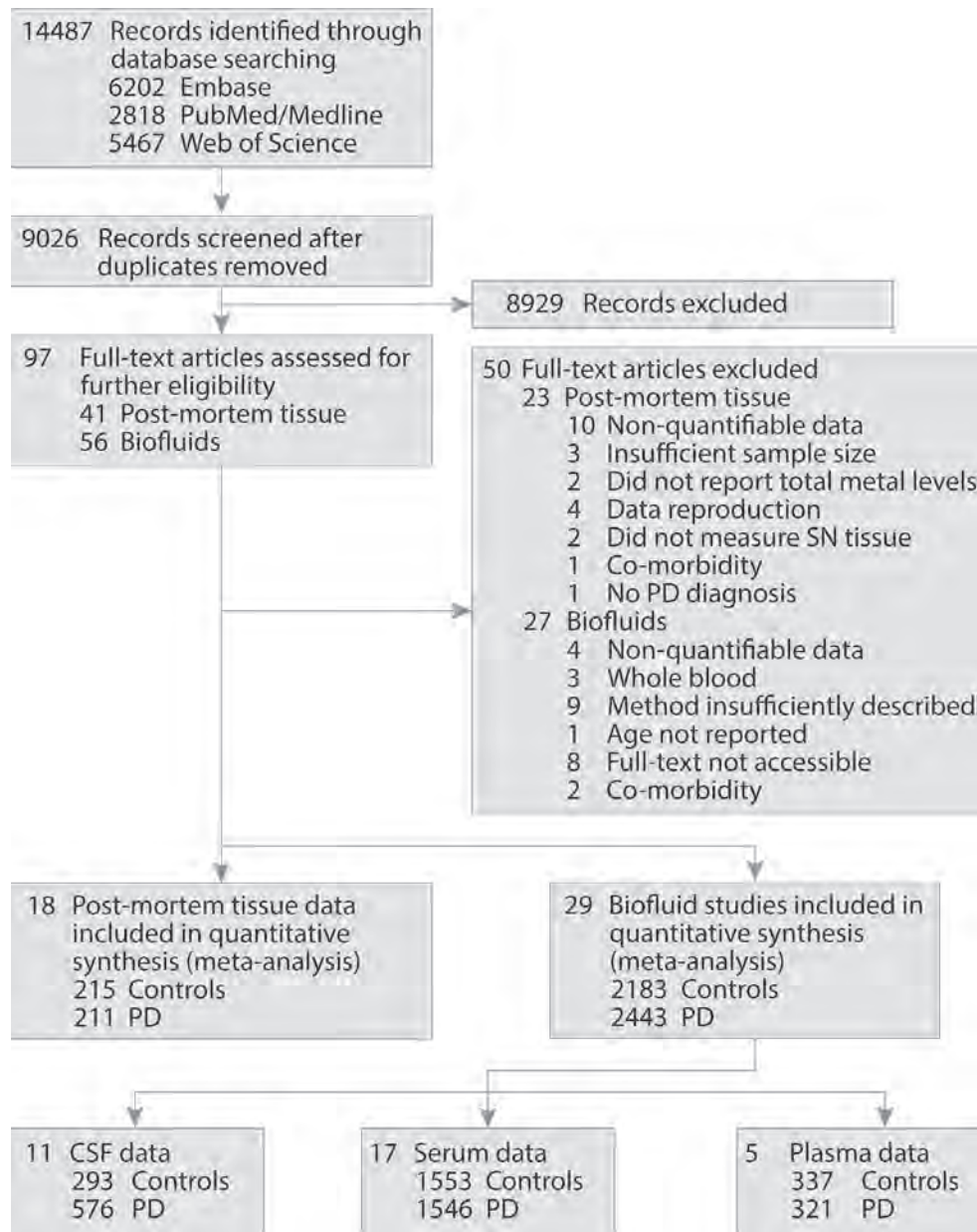


Figure 1 文献検索、スクリーニングおよび適格性評価に関する PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) フローチャート。CSF = 脳脊髄液, PD = パーキンソン病, SN = 黒質 (substantia nigra)。

LRRK2 p.G2019S 変異保有者におけるパーキンソン病の浸透率は多遺伝子性リスクスコアによって異なる

Penetrance of Parkinson's Disease in LRRK2 p.G2019S Carriers Is Modified by a Polygenic Risk Score

Hirota Iwaki, MD,^{1,2} Cornelis Blauwendraat, PhD, Mary B. Makariou, BSc, Sara Bandrés-Ciga, PhD, Hampton L. Leonard, MS, J. Raphael Gibbs, PhD, Dena G. Hernandez, PhD, Sonja W. Scholz, MD, Faraz Faghri, MS, International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC), Mike A. Nalls, PhD, and Andrew B. Singleton, PhD

¹Laboratory of Neurogenetics, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

²Data Tecnica International, Glen Echo, Maryland, USA

Movement Disorders, Vol. 35, No. 5, 2020, pp.774–780

背景

LRRK2 p.G2019S 変異は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の強力なリスク因子であることが実証されているが、変異保有者における PD の浸透率への寄与因子は、加齢の因子を除き、十分に特定されていない。

目的

近年のゲノムワイド研究で特定された累積的遺伝性リスクが、p.G2019S 変異保有者における PD の浸透率と関連するかどうかを評価する。

方法

3つの遺伝的コホート (PD を伴うおよび伴わない変異保有者を選択的に登録) において、ヨーロッパ系の p.G2019S ヘテロ接合体保有者を検討した。また、別の2つのデータセットにおける変異保有者も検討した (一方のデータセットは変異保有者の選択を伴わない症例対照条件、もう一方のデータセットは地域住民サンプリング)。近年報告されている89の多様体 (バリエーション) から構築された多遺伝子性リスクスコア (polygenic risk score; PRS) と PD との関連性を検証し、メタアナリシスを実施した。年齢と PRS の相互作用も探索した。

結果

LRRK2 p.G2019S ホモ接合体保有者8例を除外し、ヘテロ接合体保有者833例 (PD 439例および非PD 394例) を解析した。PRS は PD の高い浸透率と関連した [オッズ比: 1.34, 95% 信頼区間: (1.09, 1.64), +1 標準偏差あたり, $p = 0.005$, 固定効果メタアナリシスモデル, 年齢, 性別, コホート, 集団構造で補正]。また, PRS と浸透率との関連性は, 年齢が低い被験者ほど強かった [主効果: オッズ比: 1.28 (1.04, 1.58), +1 標準偏差あたり, $p = 0.022$, 相互作用効果: オッズ比: 0.78 (0.64, 0.94), +1 標準偏差および+10歳あたり, $p = 0.008$, 固定効果モデル, 年齢, 性別, コホート, 集団構造, 年齢の二乗で補正]。

結論

本研究の結果から, LRRK2 p.G2019S 変異保有者における PD の浸透率には遺伝子が寄与することが示唆される。これらの結果は, PD の病因における因果関係にとって重要であり, 臨床試験の被験者の選択にも影響を及ぼす可能性がある。

(監訳: 山本 光利)

● KEY WORD ● G2019S, 遺伝学, LRRK2, パーキンソン病, 多遺伝子性リスクスコア

Table 1 3つのデータセットにおける LRRK2 p.G2019S 変異保有者の特徴

Dataset	Genetic Cohort Dataset			IPDGC			UKBB	
	1	2	3	1	2	3	1	2
LRRK2.pG2019S, allele count								
PD status	Non-PD	PD	PD	Non-PD	PD	PD	Non-PD	PD
Total, n	202	226	7	19	207	1	173	6
Female, n	102	120	4	10	102	0	90	1
Age at study, year (SD)	56.33 (13.59)	67.00 (9.86)	69.14 (2.06)	56.58 (20.72)	—	—	57.77 (7.76)	66.17 (1.17)
Age at onset, year (SD)	—	—	—	—	62.55 (11.58)	61.00 (NA)	—	—
Age at diagnosis, year (SD)	—	59.96 (10.51)	65.68 (2.98)	—	—	—	—	—
PRS (SD)	-0.15 (1.03)	0.12 (0.95)	0.36 (0.17)	-0.25 (1.14)	0.08 (0.87)	-1.17 (NA)	-0.11 (0.90)	1.06 (0.52)

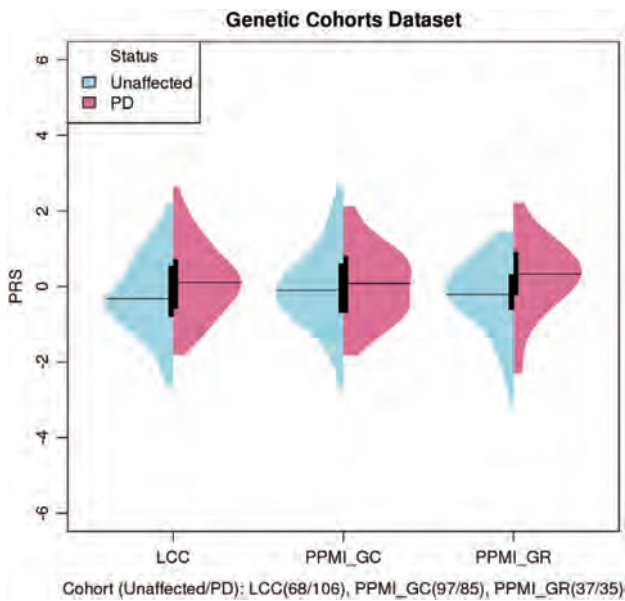


Figure 1 遺伝的コホートの症例および対照における未補正のPRS。 *LRRK2* p.G2019S 変異保有者において、症例のPRSの平均値は非PD被験者よりも高かった。非PD被験者の登録時の年齢:LRRK2 Consortium Cohort (LCC):51.5 (15.9) 歳, Parkinson’s Progression Markers Initiative Genetic Cohort (PPMI_GC) : 62.3 (7.5) 歳, Parkinson’s Progression Markers Initiative Genetic Registry (PPMI_GR) : 49.7 (15.0) 歳。PDの診断時年齢:LCC : 58.1 (11.5) 歳, PPMI_GC : 61.4 (8.9) 歳, PPMI_GR : 62.2 (10.1) 歳。すべて *LRRK2* p.G2019S ヘテロ接合体保有者。

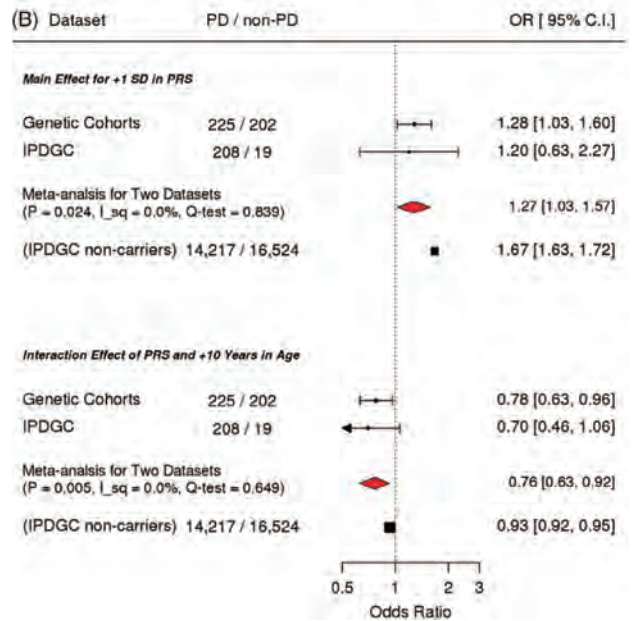
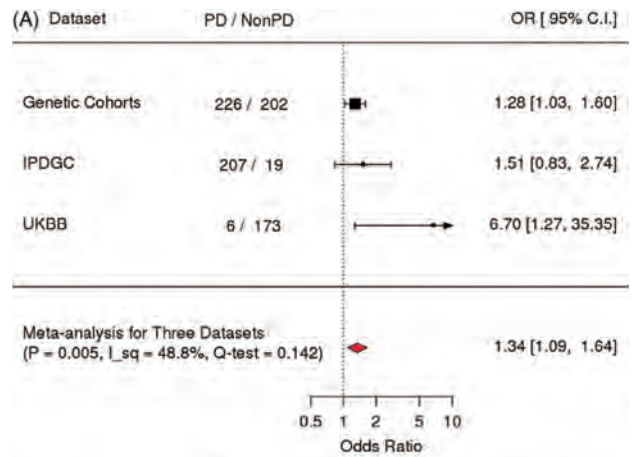


Figure 2 浸透率に関するPRSおよびPRSと年齢の相互作用に関するメタアナリシス。(A) PRSとPDとの関連性を検定する一次解析モデルにおいて、PRSはPDのオッズと有意に関連した(固定効果メタアナリシスモデル, 年齢, 性別, コホート, 集団構造で補正)。(B) PRSおよびPRSと年齢の相互作用に関する二次解析モデルにおいて、PRSの主効果およびPRSと年齢の相互作用はPDのオッズと有意に関連したが(固定効果モデル, 年齢, 性別, コホート, 集団構造, 年齢の二乗で補正), 関連の方向性はPRSの主効果およびPRSと年齢の相互作用で逆であった。すなわち、PRSとPDのオッズとの関連性は、被験者の年齢が低いほど強かった。International Parkinson Disease Genomics Consortium (IPDGC)において、変異保有者の相互作用効果は、変異非保有者の相互作用効果に比べて大きかった。 $I_{sq} = I^2$ (%), $Q\text{-test}$ = 異質性の検定に関する p 値。オッズ比は、研究, 年齢, 年齢の二乗, 性別, $PC1 \sim 10$ で補正した。

前脳基底部の萎縮を伴うパーキンソン病における臨床所見と脳代謝の変化

Clinical and Cerebral Metabolic Changes in Parkinson's Disease With Basal Forebrain Atrophy

Miyeong Gang, PhD,¹ Toru Baba, MD, PhD, Yoshiyuki Hosokai, PhD, Yoshiyuki Nishio, MD, PhD, Akio Kikuchi, MD, PhD, Kazumi Hirayama, MD, PhD, Takafumi Hasegawa, MD, PhD, Masashi Aoki, MD, PhD, Atsushi Takeda, MD, PhD, Etsuro Mori, MD, PhD, and Kyoko Suzuki, MD, PhD

¹Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

Movement Disorders, Vol. 35, No. 5, 2020, pp.825–832

背景

コリン作動性神経の機能障害は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の認知機能障害に重要な役割を果たす。近年の研究では、前脳基底部にける最大のコリン作動性核であるマイネルト基底核 (nucleus basalis of Meynert; NBM) の萎縮が、PD 患者の認知機能低下に先行する所見であることが明らかにされた。PD における NBM の萎縮は臨床的に重要であるにもかかわらず、NBM の萎縮に関連する臨床所見および画像所見は依然明らかにされていない。

目的

NBM の萎縮を伴う PD において、臨床的特徴および脳グルコース代謝の特徴の経時的変化を検討した。

方法

試験開始時に運動機能、非運動機能および画像評価を実施した PD 患者 56 例において、3 年間の経時的データを解析した。MRI による体積測定の結果に基づき、NBM の萎縮を伴う PD と伴わない PD に患者を分類した。臨床的特徴および脳グルコース代謝の変化について、NBM の萎縮を伴う PD と伴わない PD との間で比較した。

結果

試験開始時、NBM の萎縮を伴う PD 群および伴わない PD 群に、それぞれ患者 20 例および 36 例が分類された。追跡調査時、NBM の萎縮を伴う PD 群の患者 14 例および NBM の萎縮を伴わない PD 群の患者 18 例が全評価を完了し、これらのデータを解析対象とした。NBM の萎縮を伴う PD 群では、試験開始時と追跡調査時の両方で、重度の認知機能障害と精神症状が認められた。NBM の体積は、運動機能および非運動機能と有意な相関を示した (Pearson 相関分析)。NBM の萎縮を伴う PD では、試験開始時と追跡調査時の両方で、頭頂および後頭皮質における有意な代謝低下が認められた (2 標本 t 検定, family-wise error で補正)。

結論

前脳基底部の萎縮は、PD 患者の疾患進行と皮質代謝低下を検知できる簡便なマーカーである。

(監訳：野元 正弘)

● KEY WORD ● 前脳基底部, 脳グルコース代謝, コリン作動性神経の機能障害, 非運動症状, パーキンソン病

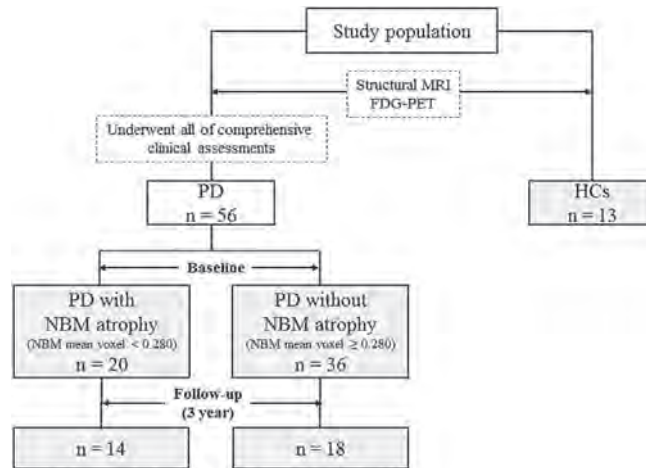


Figure 1 本研究のフローチャート。FDG-PET = ¹⁸F-フルオロデオキシグルコース陽電子放出断層撮影, HC = 健常対照, MRI = 磁気共鳴画像, NBM = マイネルト基底核, PD = パーキンソン病。

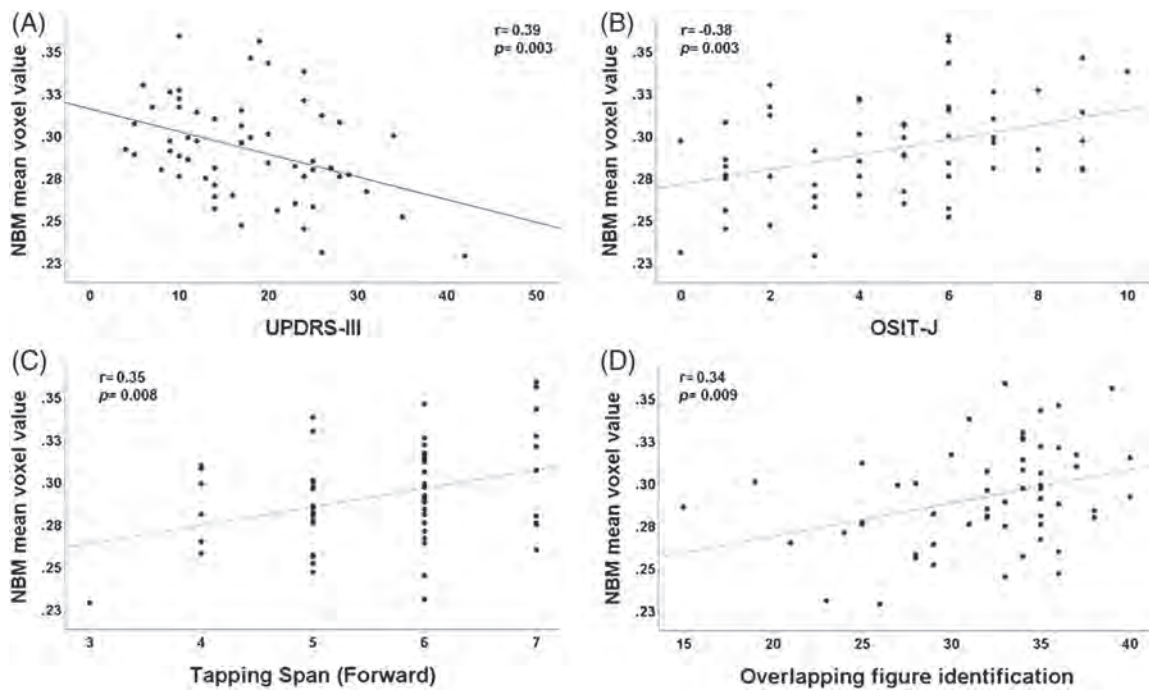


Figure 3 NBM の体積と臨床評価尺度との相関。NBM の平均ボクセル値は、(A) UPDRS-III, (B) OSIT-J, (C) 視覚性スパン検査 (同順序), (D) overlapping figure identification test と相関を示した。NBM = マイネルト基底核, OSIT-J = Odor Stick Identification Test for Japanese, UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能)。

軽度認知障害を伴うパーキンソン病の神経病理学的所見

Neuropathological Findings in Parkinson's Disease With Mild Cognitive Impairment

Molly G. Knox, MD,¹ Charles H. Adler, MD, PhD, Holly A. Shill, MD, Erika Driver-Dunckley, MD, Shyamal A. Mehta, MD, PhD, Christine Belden, PsyD, Edward Zamrini, MD, Geidy Serrano, PhD, Marwan N. Sabbagh, MD, John N. Caviness, MD, Lucia I. Sue, Kathryn J. Davis, Brittany N. Dugger, PhD, and Thomas G. Beach, MD, PhD

¹Department of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, Mayo Clinic Arizona, Scottsdale, Arizona, USA

Movement Disorders, Vol. 35, No. 5, 2020, pp.845–850

背景

軽度認知障害を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with mild cognitive impairment; PD-MCI) に関する神経病理学的研究はわずかしかない。既報の研究では、レビー小体およびアルツハイマー病病変の併発が明らかにされている。本研究の目的は、PD-MCI の背景となる病理学的変化を検討することである。

方法

経時的な臨床病理学的研究である Arizona Study of Aging and Neurodegenerative Disorders のデータを用いた。運動機能および認知機能に関する標準化された評価を受けた剖検被験者 736 例のうち、25 例が PD-MCI であった。健忘型の軽度認知障害 (amnesic mild cognitive impairment; A-MCI) および非健忘型の軽度認知障害 (non-amnesic mild cognitive impairment; NA-MCI) を伴うパーキンソン

病 (Parkinson's disease) 被験者において、レビー小体およびアルツハイマー病病変を含む神経病理学的所見を比較した。

結果

PD-MCI の病理学的所見には顕著な不均一性が認められた。これは、様々な病期のレビー小体、アルツハイマー病病変、脳アミロイド血管症が認められたことを示している。NA-MCI (7/11 例, 63%) では、A-MCI (3/14 例, 21%, $p = 0.032$) に比べ、レビー小体病変の重症度が有意に高かった (χ^2 検定) (Unified Staging System for Lewy Body diseases の新皮質型の病期に合致)。

結論

本研究は小規模であるが、PD-MCI の各臨床病型には異なる病理学的変化が関与する可能性が示された。

(監訳：望月 秀樹)

● KEY WORD ● 軽度認知障害, 神経変性疾患, 神経病理学, パーキンソン病

Table 3 ヒートマップ：青色は「なし」～「軽度」、黄色は「中等度」、橙色は「重度」、赤色は「きわめて重度」の所見を示す。

	USSLB Stage ^a	Braak NFT Stage [†]	CERAD Neuritic Plaque Density [‡]	Total Plaque Score	CWMR Total Score [§]	CAA Total Score
Amnesic MCI	Blue	Blue	Yellow	Orange	Blue	Blue
	Yellow	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue
	Yellow	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue
	Red	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue
	Red	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue
Nonamnesic MCI	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue
	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue
	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue
	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue
	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue

3 つの白色セルは欠測データである。各列は個別の被験者を示す (Table 1 に対応)。

MCI = 軽度認知障害, ^aUSSLB = Unified Staging System for Lewy Body disorders, [†]NFT = 神経原線維変化, [‡]CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, [§]CWMR = 大脳白質の粗鬆化, ^{||}CAA = 脳アミロイド血管症。

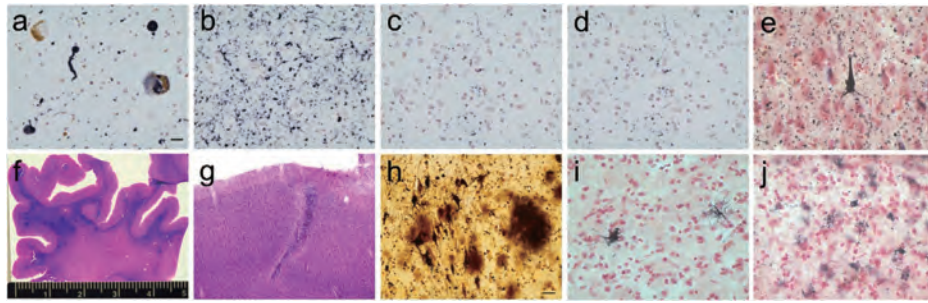


Figure 1 PD-MCIの被験者に認められた代表的な病変タイプの写真。青斑 (a), 扁桃体 (b), 帯状回 (c), 中側頭回 (d) におけるαシヌクレイン病変の免疫組織化学染色。(Unified Staging System for Lewy Body disordersの新皮質型の病期)。スケールバー= 10 μm。嗜銀顆粒および単一の神経原線維変化を示す海馬 CA1 領域のGallyas 銀染色(e)。スケールバー= 10 μm。前頭葉の白質の粗鬆化(f,スケールバーは cm 単位) および後頭連合皮質の陳旧性顕微鏡的梗塞 (g) を示すヘマトキシリン・エオジン染色。アミロイド斑と神経原線維変化を示す移行嗅内野のCampbell-Switzer 銀染色 (h)。スケールバー= 20 μm。進行性核上性麻痺に特徴的な2つの房状 (tufted) 星状膠細胞を示す被殻のGallyas 銀染色 (i)。スケールバー= 10 μm。加齢関連タウアストログリオパシー (aging-related tau astroglia) に特徴的な棘様 (thorn-shaped) 星状膠細胞を示す扁桃体の軟膜下領域のGallyas 銀染色 (j)。スケールバー= 10 μm。

Table 1 PD-MCI (A-MCI および NA-MCI 症例) の背景と神経病理学的所見

Age	Sex	PD Duration (Years)	MCI Type*	USSLB Stage†	Braak NFT Stage‡	CERAD Neuritic Plaque Density§	Total Plaque Score	CWMR Total Score	Cerebral Infarct Total Volume¶	Circle of Willis Atherosclerosis Score**	CAA Total Score††	APOE Allele‡‡	Non-AD Tau§§
87	M	3	A	Limbic	I	2	11.5	11	0.2	2	1	3/3	AG
76	F	9	A	Brainstem-Limbic	IV	0	0	2	1.56	0	0	3/3	AG, NOS
85	M	11	A	Brainstem-Limbic	IV	2	12.5	0	0	2	1	3/4	x
78	M	13	A	Neocortical	IV	3	13.5	1	0	1	6	3/3	
83	M	17	A	Brainstem-Limbic	IV	1	1	5	10.3	2	0		AG, NOS
92	M	9	A	Brainstem-Limbic	IV	1	0.5	4	0.2	2	2	3/3	
79	F	19	A	Neocortical	IV	2	13.25	1	0	1	0	3/4	x
77	M	12	A	Brainstem	III	0	0	0	19.5	1	0	3/3	x
77	M	5	A	Brainstem-Limbic	III	0	0	2	0	2	0	3/3	
81	M	11	A	Brainstem	II	0	0	0	0	1	0	3/3	x
69	M	5	A-E	Brainstem-Limbic	0	0	0	3	1.1	3	0	3/3	PSP
83	M	13	A-E,V	Brainstem-Limbic	III	1	1	1	220	3	0	2/3	AG, NOS
84	F	5	A-E,V	Brainstem	0	0	0	5	0.3	3	0	3/3	NOS, PSP
80	M	21	A-E,V,L	Neocortical	IV	1	1	2	0	1	1	3/3	
79	M	14	NA-E	Neocortical	I	3	13	2	1	1	3	3/3	
89	M	6	NA-E	Brainstem-Limbic	III	2	7.75	5	1.7	2	5	3/3	x
88	F	4	NA-E	Neocortical	II	1	10	6	24.5	3	3	3/4	x
81	M	14	NA-At	Neocortical	IV	3	13.5	0	0	1	0	3/3	
73	M	6	NA-V	Brainstem-Limbic	IV	0	0	2	0	0	0	3/3	
80	F	12	NA-E,V	Neocortical	III	3	13	7	0	1	1	3/3	
74	M	17	NA-E,V	Brainstem-Limbic	III	0	0	0	0	0	0	2/3	x
78	M	17	NA-E,L	Neocortical	III	0	0	1	0.1	1	0	2/3	NOS
69	F	14	NA-E,L	Brainstem-Limbic	II	0	0	0	9	2	0	3/3	
73	F	13	NA-E,At	Neocortical	III	0	0	10	2.8	1	0	2/3	x
80	F	7	NA-E,V,L	Neocortical	IV	3	11	4	0.1	2	2	3/4	NOS, AG

*MCIの領域：A = 健忘型, NA = 非健忘型, E = 遂行機能, V = 視空間認知機能, At = 注意機能, L = 言語機能。

† Unified Staging System for Lewy Body disorders (病期 I ~ IV) : 病期 I = 嗅球型, 病期 IIa = 脳幹型, 病期 IIb = 辺縁系型, 病期 III = 脳幹および辺縁系型, 病期 IV = 新皮質型。

‡ 神経原線維変化 (neurofibrillary tangle; NFT) の Braak 病期 (病期 I ~ VI) : 病期 I ~ II : 嗅内野型, 病期 III ~ IV : 辺縁系型, 病期 V ~ VI : 新皮質型。PSP 症例 2 例を除外。

§ CERAD 老人斑密度。「なし (none)」, 「わずか (sparse)」, 「中程度 (moderate)」, 「高頻度 (frequent)」の各評価を, 連続する 0 ~ 3 の尺度に変換した。

|| 大脳白質の粗鬆化。前頭葉, 頭頂葉, 後頭葉および側頭葉において半卵円中心の 26% 以上に病変がみられる場合と定義。「なし (none)」, 「わずか (sparse)」, 「中程度 (moderate)」, 「高頻度 (frequent)」の各評価を, 連続する 0 ~ 3 の尺度に変換した。総スコアは 12。

¶ 脳梗塞部位の総体積。「顕微鏡的 (肉眼では確認できない)」, 「ラクナ (< 1 cc)」, 「小 (1 ~ 27 cc)」, 「大 (> 27 cc)」のサイズで示す。

** ウィリス輪アテローム性動脈硬化化スコア。肉眼的観察で評価し, 「なし (none)」, 「軽度 (mild)」, 「中等度 (moderate)」, 「重度 (severe)」の各評価を, 連続する 0 ~ 3 の尺度に変換した。

†† 脳アミロイド血管症。アミロイド沈着血管の密度を 0 ~ 3 の尺度で評価した。総スコアは 12。

‡‡ APOE アリル。

§§ 非アルツハイマー病タウオパシー。

x は, 剖検が 2011 年以前に実施され, 星状膠細胞の加齢関連タウオパシーが評価されていないことを示す。

PD = パーキンソン病, MCI = 軽度認知障害, USSLB = Unified Staging System for Lewy Body disorders, NFT = 神経原線維変化 (neurofibrillary tangle), CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, CWMR = 大脳白質の粗鬆化 (cerebral white matter rarefaction), CAA = 脳アミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy), APOE = アポリポ蛋白 E, AD = アルツハイマー病 (Alzheimer's disease), M = 男性, F = 女性, AG = 嗜銀顆粒 (argyrophilic grains), NOS = 星状膠細胞の非特異的加齢関連タウオパシー (nonspecific age related tauopathy of astroglia), PSP = 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy)。

前駆期レビー小体型認知症：臨床的特徴と進行の予測因子

Prodromal Dementia With Lewy Bodies: Clinical Characterization and Predictors of Progression

Marleen van de Beek, MSc,¹ Inger van Steenoven, MSc, Jessica J. van der Zande, MD, Frederik Barkhof, MD, PhD, Charlotte E. Teunissen, PhD, Wiesje M. van der Flier, PhD, and Afina W. Lemstra, MD, PhD

¹Alzheimer Center Amsterdam, Department of Neurology, Amsterdam Neuroscience, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, the Netherlands

Movement Disorders, Vol. 35, No. 5, 2020, pp.859–867

目的

本研究の目的は、軽度認知障害を伴う前駆期レビー小体型認知症患者の臨床的特徴、認知機能低下、認知症発症までの時間の予測因子について検討し、前駆期アルツハイマー病患者と比較することである。

方法

Amsterdam Dementia Cohort から、レビー小体による軽度認知障害 (mild cognitive impairment due to Lewy Bodies; MCI-LB) 患者 73 例 (女性: 12%, 年齢: 68 ± 6 歳, Mini Mental State Examination: 27 ± 2) およびアルツハイマー病による軽度認知障害 (mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease; MCI-AD) 患者 124 例 (女性: 48%, 年齢: 68 ± 7 歳, Mini Mental State Examination: 27 ± 2) を対象とした。MCI-LB 患者 61 例および MCI-AD 患者全例から追跡調査データが得られた (3 ± 2 年間)。レビー小体型認知症の中核的特徴、精神神経症状、介護者の負担 [Zarit 介護負担尺度 (Zarit caregiver burden interview)], MRI, アポリポ蛋白質の遺伝子型、脳脊髄液バイオマーカー [タウ/Aミロイド β (amyloid beta;

A β)₁₋₄₂ 比] を評価した。経時的な転帰の評価項目として、認知機能の変化の勾配 (記憶機能, 注意機能, 遂行機能, 言語機能, 視空間認知機能) および認知症発症までの時間を検討した。

結果

MCI-LB の中核的特徴として最も高頻度に認められたのはパーキンソニズムであった (69%)。MCI-LB 患者は、MCI-AD 患者との比較において、精神神経症状を示す頻度が高く、Zarit 介護負担尺度スコアも高かった。線形混合モデルでは、試験開始時、MCI-LB 患者は MCI-AD 患者に比べて記憶機能以外の認知機能領域の成績が不良であり、MCI-AD 患者は MCI-LB 患者に比べて記憶機能が不良であった。経時的には、MCI-LB 患者は MCI-AD 患者に比べて注意機能の低下が速やかであったのに対し、MCI-AD 患者は MCI-LB 患者に比べて Mini Mental State Examination および記憶機能の低下が速やかであった。Cox 比例ハザード回帰分析では、MCI-LB 患者において、注意機能不良 [ハザード比 (hazard ratio; HR) = 1.6, 95% 信頼区間 (confidence interval; CI) = 1.1 ~ 2.3]

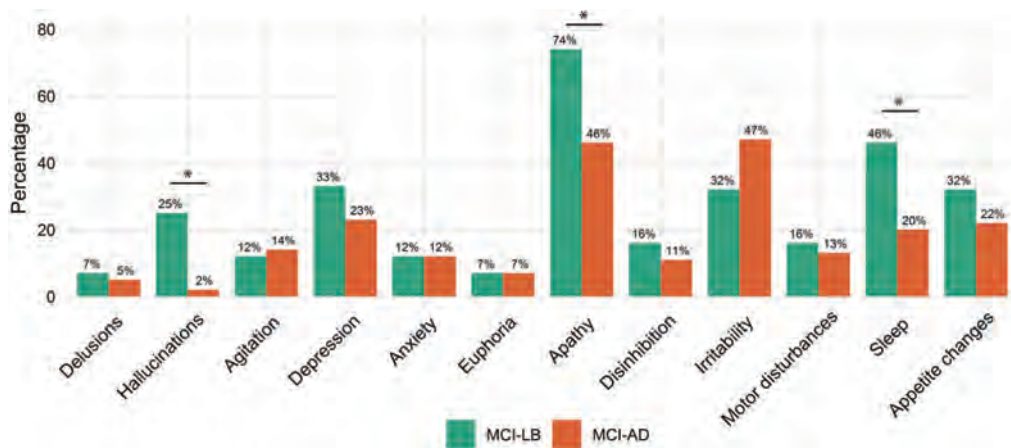


Figure 1 MCI-LB (57 例) および MCI-AD (104 例) における Neuropsychiatric Inventory (NPI) の症状の有症率。* $p < 0.05$, χ^2 検定。MCI-AD = アルツハイマー病による軽度認知障害, MCI-LB = レビー小体による軽度認知障害。

および後部皮質の高度の萎縮 (HR = 3.0, 95% CI = 1.5 ~ 5.8) により, 認知症発症までの時間の短縮が予測された。MCI-AD 患者では, 記憶機能 (HR = 1.1, 95% CI = 1.0 ~ 1.2) および遂行機能 (HR = 1.3, 95% CI = 1.0 ~ 1.6) の不良が, アルツハイマー型認知症発症までの時間と独立した関連を示した。

神経症状および認知機能の特異的なプロファイルを示し, 注意機能の著明な低下を伴う。本結果から, 前駆期には既に症状による影響がみられ, 早期診断の重要性が強調される。

(監訳: 服部 信孝)

結論

MCI-LB 患者は, MCI-AD 患者との比較において, 精神

● KEY WORD ● アルツハイマー病, レビー小体型認知症 (DLB), 軽度認知障害 (MCI)

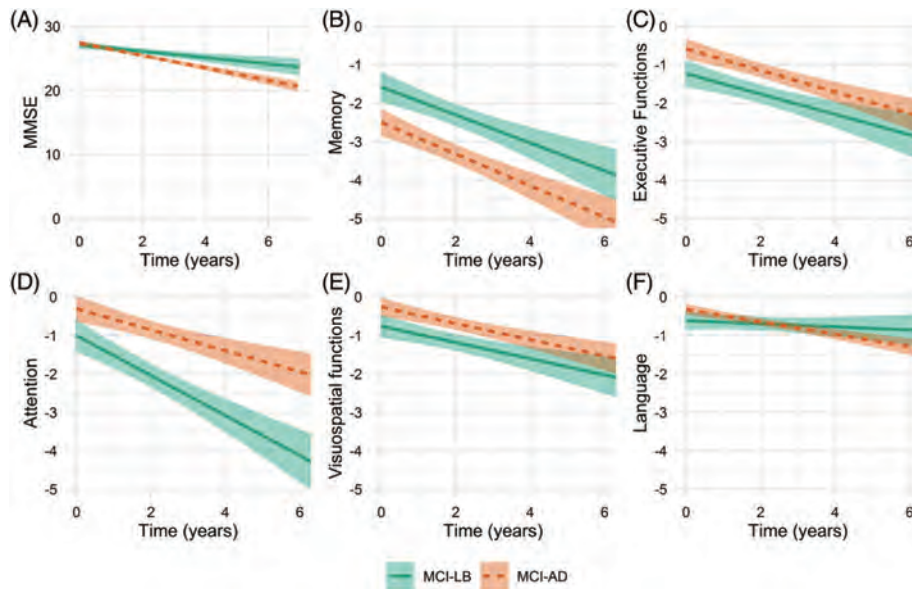


Figure 2 認知機能領域の経過の推定。回帰直線は, 各患者集団で推定される経時的な経過 (年単位) であり, 95%信頼区間も示す (非補完データに基づく)。(A) MMSE スコア (範囲: 0 ~ 30)。(B ~ F) データは, 認知機能正常被験者に基づく z スコアを示す。MCI-AD = アルツハイマー病による軽度認知障害, MCI-LB = レビー小体による軽度認知障害, MMSE = Mini Mental State Examination。

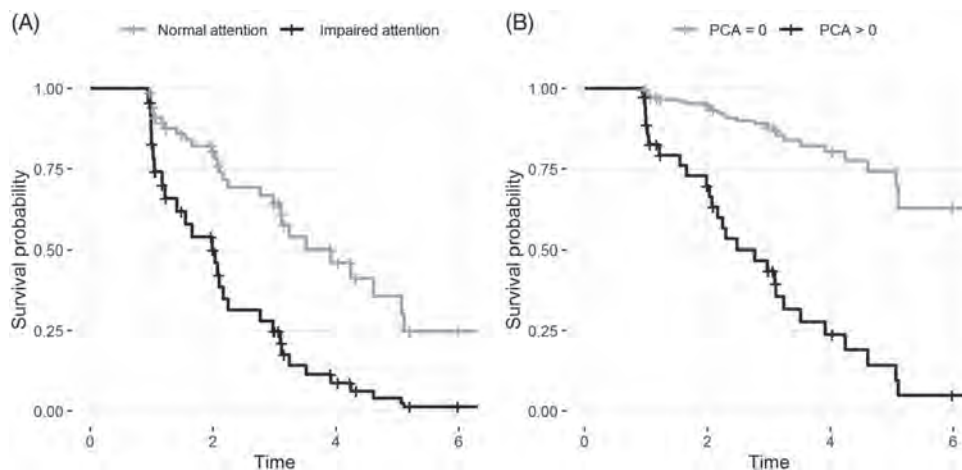


Figure 3 MCI-LB における認知症への進行の予測因子に関する生存曲線: 注意機能 (A) および PCA (B)。注意機能では, z スコア < -2 を注意機能障害とみなした。PCA では, カットオフ値 (1) として中央値を用いた。PCA = 後部皮質萎縮。

パーキンソン病患者の睡眠の客観的・主観的評価項目に対する運動の効果に関する無作為化比較試験

Randomized, Controlled Trial of Exercise on Objective and Subjective Sleep in Parkinson's Disease

Amy W. Amara, MD, PhD,^{1,2} Kimberly H. Wood, PhD, Allen Joop, MS, Raima A. Memon, MD, Jennifer Pilkington, S. Craig Tuggle, MA, John Reams, MA, Matthew J. Barrett, MD, David A. Edwards, PhD, Arthur L. Weltman, PhD, Christopher P. Hurt, PhD, Gary Cutter, PhD, and Marcas M. Bamman, PhD

¹Department of Neurology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA

²UAB Center for Exercise Medicine, Birmingham, Alabama, USA

Movement Disorders, Vol. 35, No. 6, 2020, pp.947-958

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者において睡眠障害はよくみられ、患者の日常生活に影響を与える。運動はPDの運動症状および睡眠の主観的な質を改善するが、客観的睡眠評価項目に対する運動の効果を評価した研究は報告されていない。本研究の目的は、レジスタンストレーニングと自重インターバルトレーニングを組み合わせた高強度運動リハビリテーションが、睡眠衛生指導を行う対照群との比較において、PDの客観的睡眠評価項目を改善するかどうかを検討することである。

方法

PD患者〔Hoehn & Yahr (HY) 病期II～III, 45歳以上, 定期的な運動プログラムに不参加〕を、運動群 (週3回, 16週間, 指導あり, 27例) または睡眠衛生指導・非運動対照群 (直接面談および月1回の電話連絡, 28例) に無作為に割り付けた。被験者には、試験開始時と介入後にポリグラフ検査を実施した。主要評価項目は、試験開始時から介入後までにおける睡眠効率の変化とした。介入の効果は一般線形モデルで評価し、群×時間の相

互作用を検討した。副次評価項目として、睡眠構造の他の所見における変化を評価し、トレーニングの急性効果および慢性効果による客観的睡眠評価項目への影響を比較した。

結果

運動群では、睡眠衛生指導群に比べ、睡眠効率が有意に改善した (一般線形モデル, 群×時間の相互作用: $F = 16.0$, $p < 0.001$, $d = 1.08$)。総睡眠時間, 中途覚醒, 徐波睡眠を含む、睡眠構造の他のパラメータも、運動群で睡眠衛生指導群に比べて改善した。試験開始時と比較した睡眠効率の改善は、運動の急性効果ではなく、運動の慢性効果により認められた。

結論

PD患者の客観的睡眠評価項目は、高強度運動リハビリテーションにより改善する。睡眠障害はPDの非運動症状として患者の日常生活に影響を与えるが、運動は非薬理的介入として、この症状の改善に有効である。

(監訳: 高橋 良輔)

● KEY WORD ● 運動, パーキンソン病, ポリグラフ検査, リハビリテーション, 睡眠

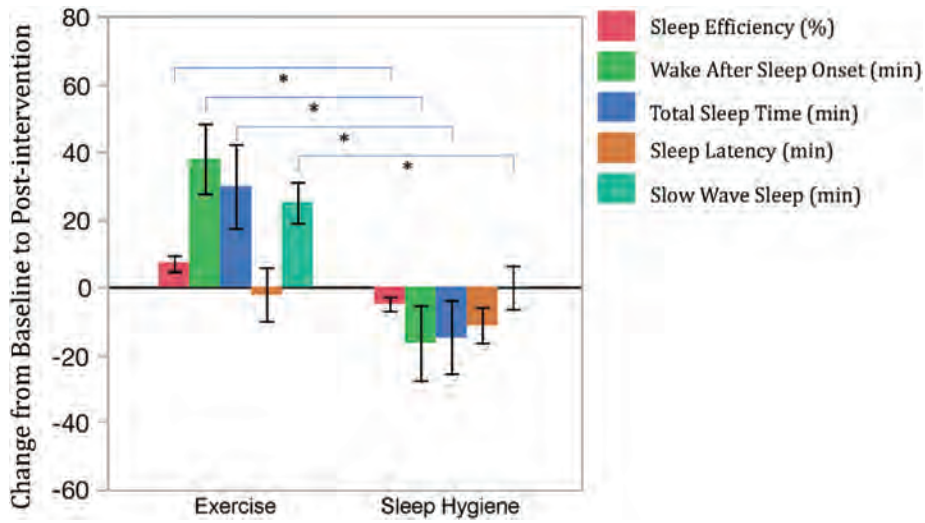


Figure 2 運動群および睡眠衛生指導群の客観的睡眠評価項目。本図では、改善を正の変化として示すため、低スコアほど転帰が良好な評価項目（中途覚醒および睡眠潜時）については-1を乗じた。*有意な群×時間の相互作用 ($p < 0.01$)（一般線形モデル）。

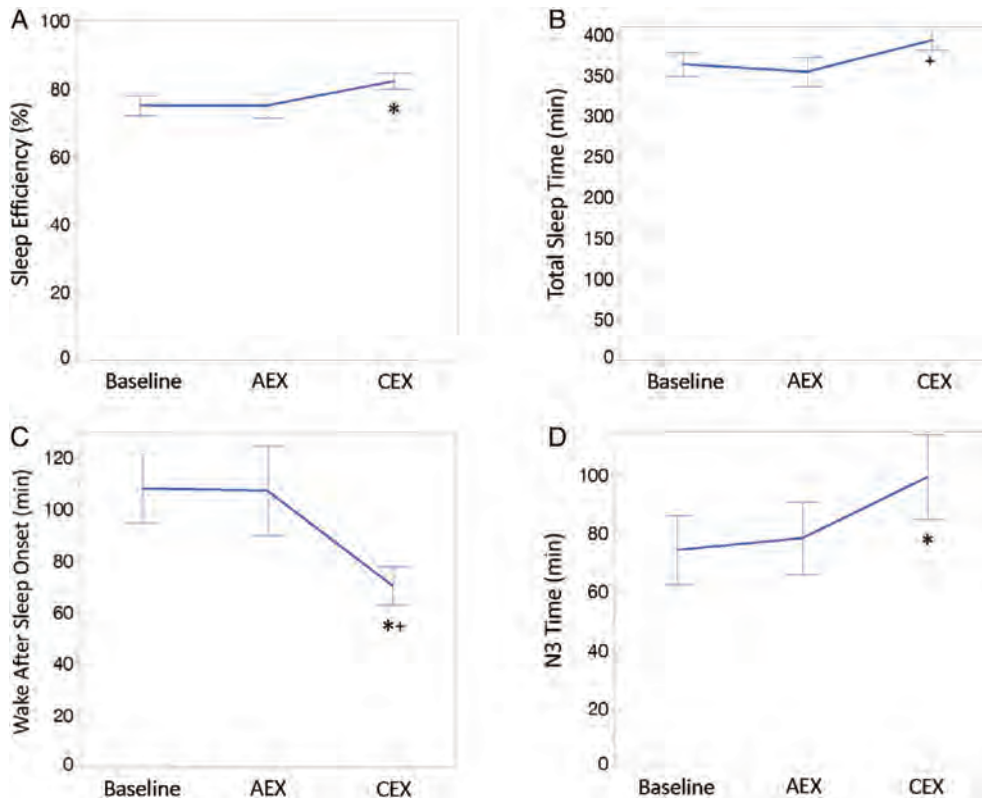


Figure 3 試験開始時、運動群の運動実施日の夜（運動の急性効果（acute exercise; AEX））、運動群の非運動実施日の夜（運動の慢性効果（chronic exercise; CEX））に実施したポリグラフ検査（polysomnography; PSG）の客観的睡眠評価項目。**A**：睡眠効率、**B**：総睡眠時間、**C**：中途覚醒、**D**：ノンレム睡眠 N3 の時間。*Tukey の honestly significant difference (HSD) 検定による多重比較法に基づき、試験開始時と比較して有意差あり。*Tukey の HSD 検定による多重比較法に基づき、AEX と比較して有意差あり。

進行性核上性麻痺における MRI 画像の自動的分類： 大規模国際コホート研究

Automated MRI Classification in Progressive Supranuclear Palsy: A Large International Cohort Study

Salvatore Nigro, PhD,¹ Angelo Antonini, MD, PhD, David E. Vaillancourt, PhD, Klaus Seppi, MD, PhD, Roberto Ceravolo, MD, PhD, Antonio P. Strafella, MD, PhD, FRCPC, Antonio Augimeri, PhD, Andrea Quattrone, MD, Maurizio Morelli, MD, Luca Weis, PhD, Eleonora Fiorenzato, MD, Roberta Biundo, MD, Roxana G. Burciu, PhD, Florian Krismer, MD, PhD, Nikolaus R. McFarland, MD, PhD, Christoph Mueller, MD, Elke R. Gizewski, MD, Mirco Cosottini, MD, Eleonora Del Prete, MD, Sonia Mazzucchi, MD, and Aldo Quattrone, MD

¹Neuroscience Centre, Magna Graecia University, Catanzaro, Italy

Movement Disorders, Vol. 35, No. 6, 2020, pp.976–983

背景 -----

Magnetic Resonance Parkinsonism Index (MRPI) は、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) の診断における最も信頼性の高い画像モルフォメトリーマーカーの1つである。しかし、現在までのところ、診断のための精密検査における本指標の使用は限られており、その理由は既報の研究結果の一般化可能性が低いことにある。具体的には、既報の研究が小規模で単施設の患者コホートを対象としていること、独立した一連の患者集団でデータの妥当性が検証されていないこと、指標の算出が手作業で行われていることが原因であり、結果の一般化可能性が低くなっている。本研究の目的は、Richardson 症候群型の PSP とパーキンソン型の PSP に下位分類した PSP 患者の大規模国際コホートにおいて、以前に確立された MRPI のカットオフ値の妥当性を検証し、MRPI の一般化可能性を検討すること、また、全世界で均一な MRPI を得るためのウェブベースのプラットフォームを提供し、自動的に算出した MRPI の利用について標準化することである。

方法 -----

後向き国際多施設共同研究に対し、計 173 例の PSP 患者および 483 例の非 PSP 被験者を登録した。ウェブベー

スのプラットフォーム (<https://mrpi.unicz.it>) により、MRPI 値を自動的に算出した。

結果 -----

MRPI 値は、Richardson 症候群型 PSP およびパーキンソン型 PSP 患者と非 PSP 被験者との鑑別において、きわめて良好な成績を示した (精度はそれぞれ 93.6% および 86.5%)。また、MRPI により、疾患早期の Richardson 症候群型 PSP およびパーキンソン型 PSP 患者と非 PSP 被験者との鑑別が可能であった (それぞれ 90.1% および 85.9%)。ウェブベースのプラットフォームにより、症例の 94% で MRPI 値を自動的に算出できた。

結論 -----

本研究は、Richardson 症候群型 PSP およびパーキンソン型 PSP 患者の大規模国際コホートにおいて、自動的に算出した MRPI の一般化可能性に関し、初めてエビデンスを示すものである。このウェブベースのプラットフォームにより、自動的に算出した MRPI の様々な臨床および研究場面での幅広い活用が可能となる。

(監訳：梶 龍兒)

● KEY WORD ●

MRI 画像の自動的分類, 国際多施設共同研究, Magnetic Resonance Parkinsonism Index, 進行性核上性麻痺, ウェブベースのプラットフォーム

Table 1 非 PSP 被験者と PSP 患者の背景および臨床データ

	non-PSP			PSP		
	HC	PD	MSA	All PSP	PSP-RS	PSP-P
Participants	139	270	43	164	108	56
Sex (men/women)	65/74	168/102	24/19	96/68	55/53	41/15
Age at examination (years) ^a	65.1 ± 10.7	65.2 ± 8.9	65.2 ± 8.7	70.8 ± 6.1	70.2 ± 5.9	71.8 ± 6.3
Disease duration (years) ^a	NA	6.4 ± 4.3	3.5 ± 2.9	4.5 ± 2.9	3.7 ± 2.1	6.1 ± 3.5
Age at onset (year) ^a	NA	58.8 ± 9.1	61.7 ± 8.3	66.2 ± 6.0	66.5 ± 5.9	65.7 ± 6.2
H-Y score ^a	NA	2.3 ± 0.7	3.3 ± 0.7	3.4 ± 0.7	3.4 ± 0.6	3.3 ± 0.8
MDS-UPDRS score ^a	NA	29.4 ± 12.2	56.1 ± 15.9	43.5 ± 12.6	43.1 ± 12.7	44.2 ± 12.5

PSP-P = パーキンソン型の進行性核上性麻痺, PSP-RS = Richardson 症候群型の進行性核上性麻痺, PD = パーキンソン病, MSA = 多系統萎縮症, HC = 健常対照, MDS-UPDRS = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, H-Y = Hoehn-Yahr, NA = 該当せず。

^a*p* < 0.001 (非 PSP vs PSP), Mann-Whitney 検定。

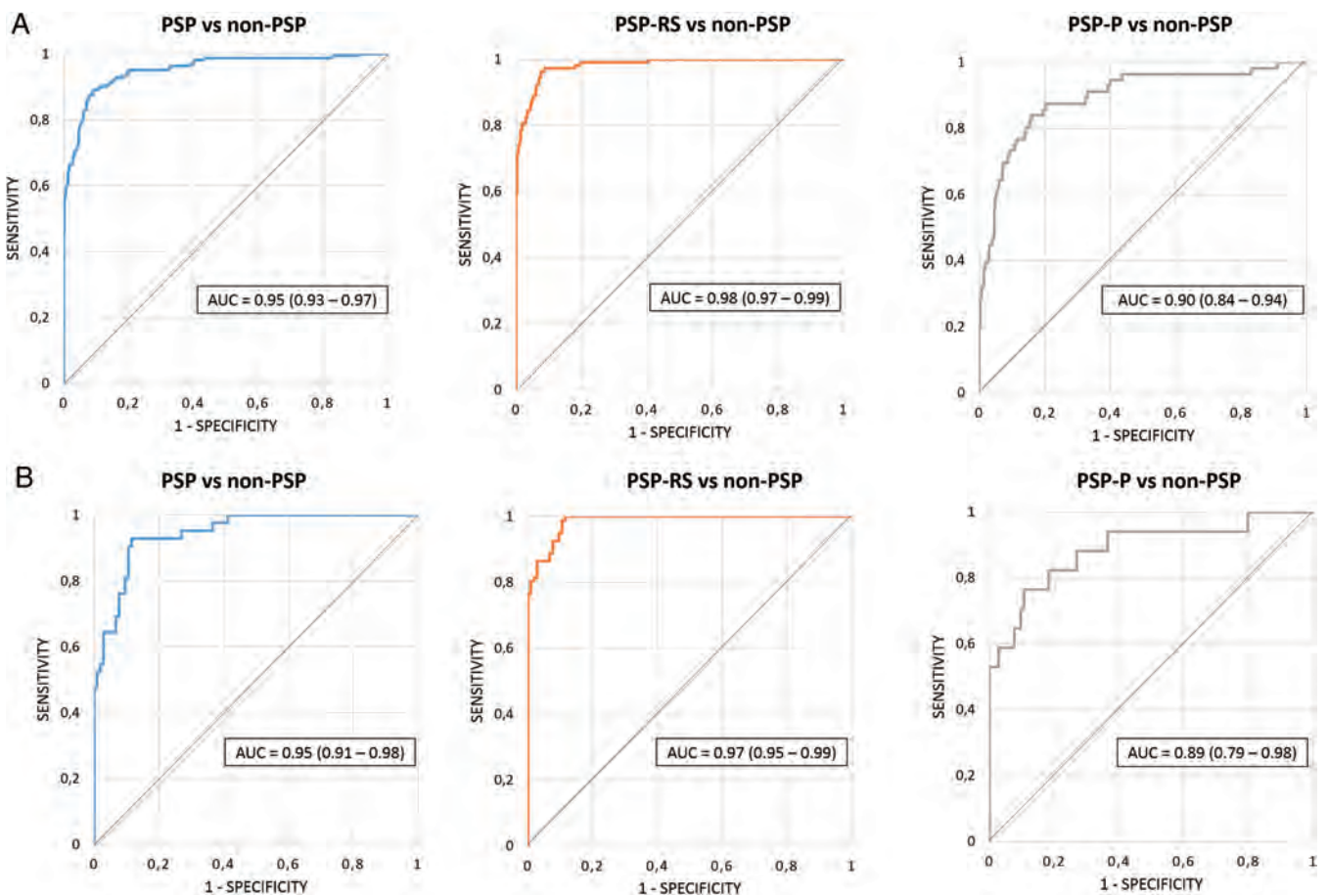


Figure 1 MRPI 値の受信者動作特性 (ROC) 曲線。(A) すべての PSP 患者および非 PSP 被験者を対象とした ROC 曲線。(B) 罹病期間 4 年未満の PSP 患者および非 PSP 被験者を対象とした ROC 曲線。

パーキンソン病における再現性振戦：運動野の役割

Re-emergent Tremor in Parkinson's Disease: The Role of the Motor Cortex

Giorgio Leodori, MD,¹ Daniele Belvisi, MD, PhD, Maria I. De Bartolo, MD, Andrea Fabbrini, MD, Matteo Costanzo, MD, Felipe Vial, MD, Antonella Conte, MD, PhD, Mark Hallett, MD, and Alfredo Berardelli, MD

¹IRCCS NEUROMED, Pozzilli, Italy

Movement Disorders, Vol. 35, No. 6, 2020, pp.1002–1011

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では、上肢を伸ばすと、様々な潜時の後、振戦が現れる場合がある〔再現性振戦 (re-emergent tremor; RET)〕。本研究の目的は、この再現性振戦における一次運動野の役割を検討し、安静時振戦と比較することで、再現性振戦の病態生理を明らかにすることである。

方法

再現性振戦および安静時振戦の両者を伴う PD 患者 10 例を登録した。スペクトル解析、脳波筋電図コヒーレンス、一次運動野への経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation; TMS) による振戦のリセットにより、振戦を評価した。また、安静時振戦時、手関節伸展による振戦抑制時、再現性振戦時において、運動野刺激による経頭蓋磁気刺激誘発電位 (transcranial magnetic

stimulation-evoked potential; TEP) を記録した。スペクトル解析、脳波筋電図コヒーレンス、振戦のリセットについて、再現性振戦と安静時振戦との間で比較した。

結果

再現性振戦では、有意な脳波筋電図コヒーレンス (独立性の仮定に基づき 95% 信頼区間の上限を上回る場合に有意と判定)、運動野の活動と筋肉の振戦との因果関係、振戦のリセットが認められた。TEP の P60 成分では、振戦の抑制時における振幅の低下、再現性振戦の発現前における回復、再現性振戦の開始時における増強が認められ、再現性振戦の発現中は安静時振戦時と同様の値に戻った。安静時振戦との比較において、再現性振戦では同様の脳波筋電図コヒーレンスおよび振戦のリセットが認められたが、周波数はわずかに高かった。

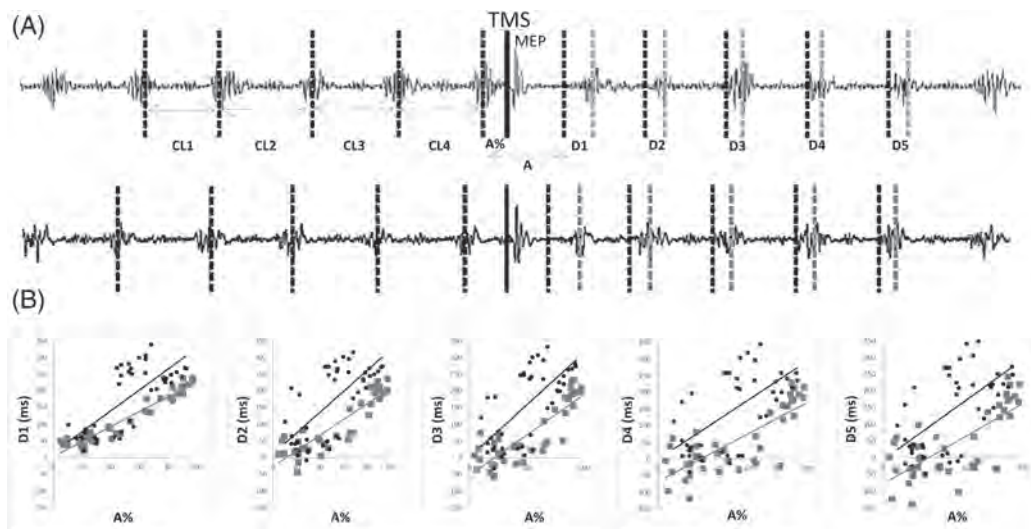


Figure 1 振戦のリセットに関する解析。(A) 同一患者の RET (上段トレース) および安静時振戦 (下段トレース) における単一の筋電図 (electromyogram; EMG) 試験で記録された振戦のリセットの測定例。CL1 ~ CL4: 周期長。A: 振戦における平均周期長。A%: 5 つ目の振戦のバーストから TMS までの時間を、A に対する割合 (%) で示す。D1 ~ D5: TMS 後の予測ピーク時間と実際のピーク時間との差。(B) 患者 1 例における振戦リセット指数 (tremor-resetting index; RI) の例。各データポイントは、RET (黒色の丸) および安静時振戦 (灰色の四角) における 1 回の試験を示す。TMS 後の 5 つのバーストにおける各 RI を、RET (黒色の直線) および安静時振戦 (灰色の直線) に関する回帰直線の傾きとして算出した¹⁰⁻¹²。

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

結論 -----
 再現性振戦は一次運動野の活動と因果関係があり、おそらく一次運動野は再現性振戦を発生させるネットワークの収束点であると考えられる。再現性振戦と安静時振戦

は、運動野がきわめて重要な役割を果たす病態生理学的機序を共有する。

(監訳：服部 信孝)

● **KEY WORD** ● 臨床神経生理学, 運動野, パーキンソン病, TMS-EEG, 振戦

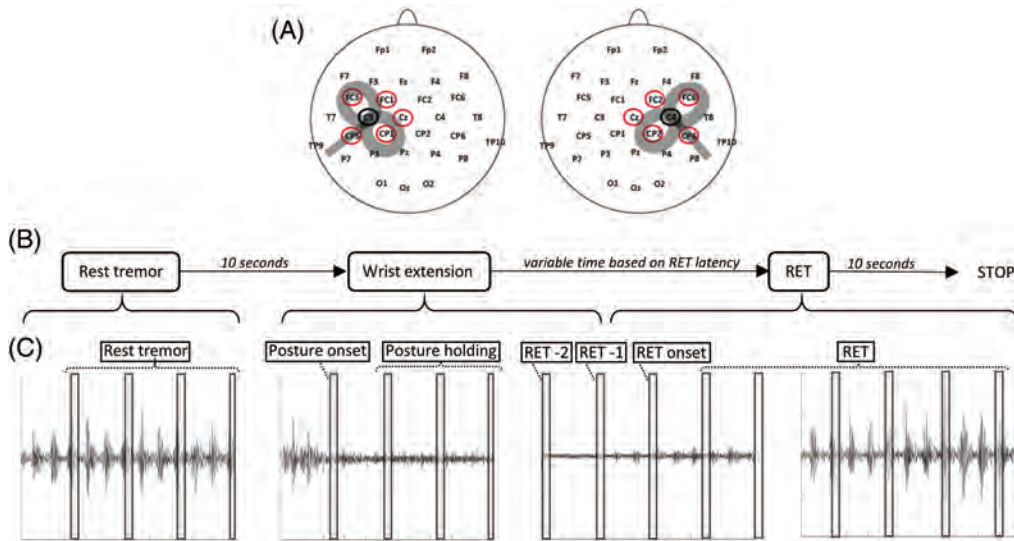


Figure 2 TEP の測定方法。(A) TMS および脳波図 (electroencephalography; EEG) の設定。右側優位振戦 (左図) および左側優位振戦 (右図) の患者において、丸で囲んだチャンネルで TMS 実施中に EEG を記録した。(B) 各ブロックの構成は、(1) 安静時振戦 10 秒間、その後 (2) 自発的な手関節の伸長 (持続時間は様々)、最後に (3) 再現性振戦 (RET) 10 秒間であった。(C) TEP 測定時の条件。縦棒は、例示した 1 ブロック中に送達された TMS の時間範囲を示す。ラベルは、橈側手根伸筋 (extensor carpi radialis muscle; ECR) で記録した EMG に基づく TEP 測定時の条件を示す。

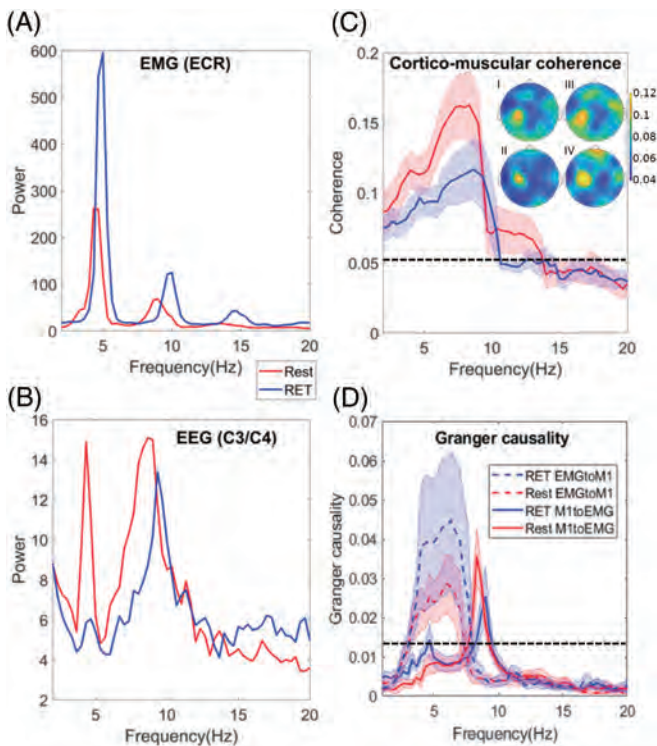


Figure 3 脳筋筋電図コヒーレンスと Granger 因果性検定の結果。いずれの図も、患者全例を通じた平均値を示す。網掛け部分は標準誤差、水平の破線は統計学的有意性の閾値を示す (脳筋筋電図コヒーレンスについては、独立性の仮定に基づき 95% 信頼区間の上限を上回る場合、Granger 因果性については、ランダム置換法で決定した閾値を上回る場合、有意と判定)。(A) ECR の EMG のパワースペクトル。(B) C3/C4 チャンネルの EEG のパワースペクトル。(C) 左側振戦の患者における RET (I) および安静時振戦 (II) の振戦周波数と RET (III) および安静時振戦 (IV) の 2 倍の振戦周波数 (double tremor frequency) における脳筋筋電図コヒーレンスのスペクトラムとトポプロット。EEG のチャンネルは、トポプロットの作成前に正中線を軸に反転させた。(D) Granger 因果性検定のスペクトラム。

※日本語版訳注：原著者に確認の上、図中のラベル (B) と (C) の位置を入れ替えており、原著とは記載内容が異なります。

線条体ドパミン作動性ニューロンの脱落は薬剤未投与パーキンソン病患者の歩行自動性を障害する

Striatal Dopamine Denervation Impairs Gait Automaticity in Drug-Naïve Parkinson's Disease Patients

Kosei Hirata, MD, Takaaki Hattori, MD, PhD, Satoko Kina, MD, Qingmeng Chen, MD, Masahiro Ohara, MD, and Takanori Yokota, MD, PhD

Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences and Center for Brain Integration Research, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

Movement Disorders, Vol. 35, No. 6, 2020, pp.1037-1045

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では歩行自動性の障害がみられ、歩行自動性は歩行変動性解析 (gait variability analysis) により定量可能である。健常者の運動自動性には、線条体の3領域 (感覚運動領域, 遂行機能領域, 辺縁系領域) のうち、感覚運動領域がきわめて重要な役割を果たす可能性がある。一方で、PD 患者の歩行自動性障害に関連する神経要因は、あまり検討されていない。

目的

本研究の目的は、薬剤未投与 PD 患者において、歩行自動性と線条体ドパミン作動性ニューロンの脱落との関連性を検討することである。

方法

合計で薬剤未投与 PD 患者 21 例および健常対照被験者 12 例を登録した。高速歩行または認知機能関連の二重課題遂行の条件下において、装着可能な慣性センサーにより、歩

行のパラメータを測定し、各パラメータの変動係数および二重課題遂行による変化 (cost) を算出した。線条体ドパミン作動性ニューロンの脱落の程度は、N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-¹²³I-iodophenyl)nortropane を用いた SPECT によるドパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) イメージングで評価した。DAT 取り込みと歩行評価項目との相関は、右側または左側線条体3領域の関心領域解析およびボクセル・ベース解析で検討した。

結果

PD 患者では、歩幅 (stride length) の平均両側変動係数と二重課題遂行による変化が、健常対照被験者よりも大きかった。歩幅 (stride length) の平均両側変動係数は、両側線条体の遂行機能領域の DAT 取り込みと負の相関を示した。ボクセル・ベース解析では、歩幅 (stride length) の平均両側変動係数と前内側線条体の DAT 取り込みとの負の相関が明らかとなった。

Table 3 パーキンソン病における歩行評価項目とドパミントランスポーター取り込みとの関連性に関する Spearman 相関分析

Gait variable	R or L	Sensorimotor		Executive		Limbic	
		r	P value*	r	P value*	r	P value*
Stride length							
Mean bilateral stride lengths	R	-0.235	0.559	-0.131	0.815	-0.288	0.457
	L	-0.230	0.559	0.138	0.815	-0.079	0.903
Mean bilateral CV of stride length	R	-0.450	0.186	-0.625	0.036	-0.601	0.048
	L	-0.560	0.071	-0.649	0.036	-0.448	0.186
Stride duration							
Mean bilateral stride durations	R	-0.224	0.559	-0.308	0.417	0.031	0.903
	L	-0.026	0.903	-0.373	0.245	-0.110	0.841
Mean bilateral CV of stride duration	R	-0.375	0.245	-0.251	0.559	0.073	0.903
	L	-0.058	0.903	-0.110	0.841	-0.052	0.903
Stride velocity							
Mean bilateral stride velocities	R	0.053	0.903	0.213	0.574	-0.026	0.903
	L	-0.029	0.903	0.439	0.186	0.200	0.598
Mean bilateral CV of stride velocity	R	-0.390	0.245	-0.505	0.119	-0.383	0.245
	L	-0.238	0.559	-0.511	0.119	-0.377	0.245

R = 右, L = 左, sensorimotor = 線条体の感覚運動領域, executive = 線条体の遂行機能領域, limbic = 線条体の辺縁系領域, CV = 変動係数。

* 偽発見率 (false discovery rate) で補正した p 値。偽発見率 (false discovery rate) で補正した p 値 < 0.05 は太字イタリック体で示す。

結論 -----
 前内側線条体（線条体の遂行機能領域）におけるドパミン作動性ニューロンの脱落は、薬剤未投与 PD 患者の歩行自動性の障害と関連する。この脳領域は後部線条体の

感覚運動領域を代償し、歩行自動性を維持している可能性がある。

（監訳：山本 光利）

KEY WORD ● ドパミントランスポーターイメージング、薬剤未投与、歩行解析、歩行自動性、パーキンソン病

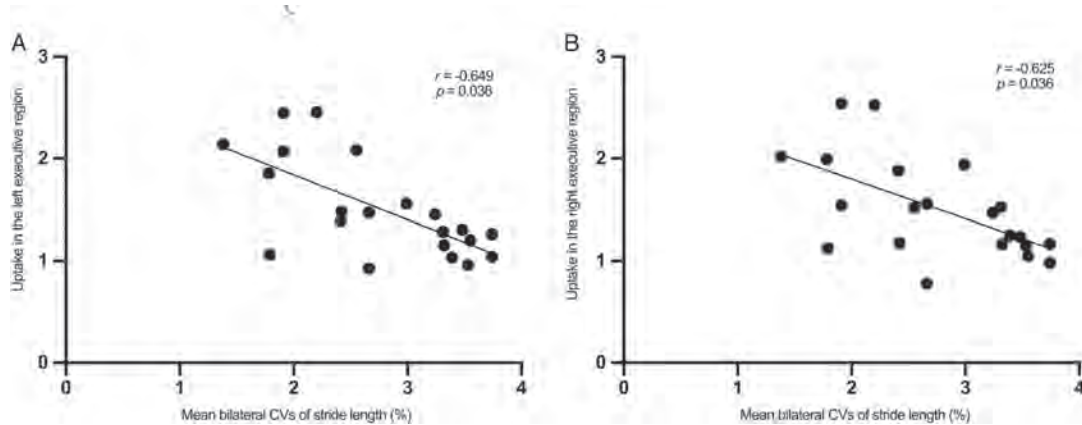


Figure 1 重複歩距離 (stride length) の平均両側変動係数と左側 (A) および右側 (B) 線条体遂行機能領域のドパミントランスポーター取り込みとの相関。CV = 変動係数。

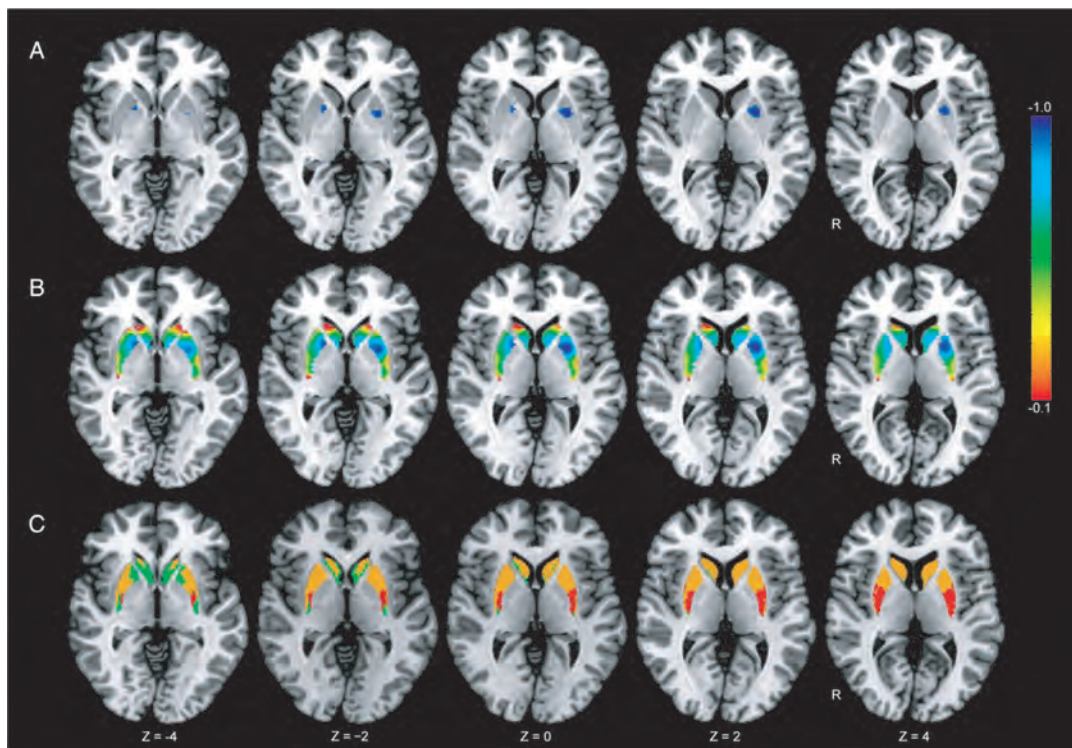


Figure 2 ドパミントランスポーター取り込みと重複歩距離 (stride length) の平均両側変動係数とのボクセル・ベース相関分析。結果は Montreal Neurological Institute 標準脳 (MNI_caez_N27) に重ね合わせている。(A) 重複歩距離 (stride length) の平均両側変動係数と有意に相関した領域を示す。 $p < 0.0005$ ($r < -0.692$), ボクセルサイズ > 5 を閾値とした (Analysis of Functional NeuroImages)。(B) 閾値を設定しない相関係数マップ。(C) Oxford-GlaxoSmithKline (GSK) -Imanova Striatal Connectivity Atlas による線条体の 3 領域。赤色、橙色および緑色は、それぞれ線条体の感覚運動領域、遂行機能領域および辺縁系領域を示す。

Movement Disorders Vol. 35 No. 4**Reviews**

Effectiveness of Physiotherapy on Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analyses

Carola Cosentino PT, et al.

Movement Disorders April 2020 35: 523–536

Auditory Dysfunction in Parkinson's Disease

Zahra Jafari, et al.

Movement Disorders April 2020 35: 537–550

Viewpoints

The Discovery of *LRRK2* Mutations as a Cause of Parkinson's Disease

Andrew B. Singleton and Thomas Gasser

Movement Disorders April 2020 35: 551–554

Debugging Adaptive Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease

Simon Little DPhil and Peter Brown

Movement Disorders April 2020 35: 555–561

Hot Topics

Dopamine Metabolism May Have Unexpected Benefits for Mitochondrial Energy Production

Laurie H. Sanders and Nicole Calakas

Movement Disorders April 2020 35: 562

Phenotypic Heterogeneity in α -Synucleinopathies: Straining the Difference

Usman Saeed and Mario Masellis

Movement Disorders April 2020 35: 563–564

Research Articles

Role of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in the Maintenance of Adult Mesencephalic Catecholaminergic Neurons

Daniel Enterría-Morales, et al.

Movement Disorders April 2020 35: 565–576

★Identifying the Functional Brain Network of Motor Reserve in Early Parkinson's Disease

Seok Jong Chung, et al.

Movement Disorders April 2020 35: 577–586

★Metabolic Network Abnormalities in Drug-Naïve Parkinson's Disease

Katharina A. Schindlbeck, et al.

Movement Disorders April 2020 35: 587–594

Metabolic Correlates of Dopaminergic Loss in Dementia with Lewy Bodies

Maria Huber, et al.

Movement Disorders April 2020 35: 595–605

PET Molecular Imaging of Phosphodiesterase 10A: An Early Biomarker of Huntington's Disease Progression

Patrik Fazio, et al.

Movement Disorders April 2020 35: 606–615

Subthalamic Nucleus Stimulation Impairs Motivation: Implication for Apathy in Parkinson's Disease

Yvan Vachez, et al.

Movement Disorders April 2020 35: 616–628

Pallidal Deep Brain Stimulation Reduces Sensorimotor Cortex Activation in Focal/Segmental Dystonia

Andrea Greuel, et al.

Movement Disorders April 2020 35: 629–639

NYX-458 Improves Cognitive Performance in a Primate Parkinson's Disease Model

A.L. Barth, et al.

Movement Disorders April 2020 35: 640–649

★The Progressive Supranuclear Palsy Clinical Deficits Scale

Ines Piot, et al.

Movement Disorders April 2020 35: 650–661

★Meta-Analysis of Copper and Iron in Parkinson's Disease Brain and Biofluids

Sian Genoud, et al.

Movement Disorders April 2020 35: 662–671

Decreased Penetrance of Parkinson's Disease in Elderly Carriers of Glucocerebrosidase Gene L444P/R Mutations: A Community-Based 10-Year Longitudinal Study

Shaozhen Ji, et al.

Movement Disorders April 2020 35: 672–678

MYORG Mutation Heterozygosity Is Associated With Brain Calcification

You Chen, et al.

Movement Disorders April 2020 35: 679–686

Brief Reports

Clinical and Neuropathological Features Associated With Loss of RAB39B

Yujing Gao, et al.

Movement Disorders April 2020 35: 687–693

Transcranial Ultrasound Stimulation Directly Influences the Cortical Excitability of the Motor Cortex in Parkinsonian Mice

Zhijie Wang, et al.

Movement Disorders April 2020 35: 693–698

Cardiac Noradrenaline Turnover and Heat Shock Protein 27 Phosphorylation in Dyskinetic Monkeys

Pilar Almela, et al.

Movement Disorders April 2020 35: 698–703

Movement Disorders Vol. 35 No. 5**Special COVID-19 Articles****Editorial**

Movement Disorders in the World of COVID-19

A. Jon Stoessl, et al.

Movement Disorders May 2020 35: 709–710

Viewpoints

Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease and Movement Disorders

Stella M. Papa, et al.

Movement Disorders May 2020 35: 711–715

SARS-CoV-2: At the Crossroad Between Aging and Neurodegeneration

Alice Lippi, et al.

Movement Disorders May 2020 35: 716–720

Regular Issue Articles**Editorial**

Can Leucine-Rich Repeat Kinase 2 Inhibition Benefit *GBA*-Parkinson's Disease?

Luis Bonet-Ponce and Mark R. Cookson

Movement Disorders May 2020 35: 721–723

Reviews

MRI of Motor and Nonmotor Therapy-Induced Complications in Parkinson's Disease

Giulia Donzuso, et al.

Movement Disorders May 2020 35: 724–740

A Comprehensive Review of Brain Connectomics and Imaging to Improve Deep Brain Stimulation Outcomes

Joshua K. Wong, et al.

Movement Disorders May 2020 35: 741–751

Viewpoint

Time for a New Slate in Tardive Dyskinesia Research

Pierre J. Blanchet and Daniel Lévesque

Movement Disorders May 2020 35: 752–755

Hot Topics

Disease-Specific Strains of α -Synuclein in Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease: But Why?
Conor Fearon, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 756–757

Excessive Cerebellar Oscillations in Essential Tremor: Insights Into Disease Mechanism and Treatment
Gerard Saranza and Alfonso Fasano
 Movement Disorders May 2020 35: 758

Stem Cell Modeling: A Promising New Avenue for Young-Onset PD Research
Wei Zhang and Chuanbin Yang
 Movement Disorders May 2020 35: 759

Research Articles

Lysosome and Inflammatory Defects in *GBA1*-Mutant Astrocytes Are Normalized by LRRK2 Inhibition
Anwasha Sanya, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 760–773

★Penetrance of Parkinson's Disease in *LRRK2* p.G2019S Carriers Is Modified by a Polygenic Risk Score
Hirota Iwaki, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 774–780

Early-Motor Phenotype Relates to Neuropsychiatric and Cognitive Disorders in Huntington's Disease
Parunyou Julayanont, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 781–788

Anatomo-Functional Mapping of the Primate Mesencephalic Locomotor Region Using Stereotactic Lesions
Marion Gay, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 789–799

Normal Temporal Discrimination in Musician's Dystonia Is Linked to Aberrant Sensorimotor Processing
Fiachra Maguire, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 800–807

Aberrant Somatosensory-Motor Adaptation in Musicians' Dystonia
Shinichi Furuya, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 808–815

Prominent White Matter Involvement in Multiple System Atrophy of Cerebellar Type
Jennifer Faber, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 816–824

★Clinical and Cerebral Metabolic Changes in Parkinson's Disease With Basal Forebrain Atrophy
Miyeong Gang, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 825–832

Clinical and Dopamine Transporter Imaging Characteristics of Leucine Rich Repeat Kinase 2 (*LRRK2*) and Glucosylceramidase Beta (*GBA*) Parkinson's Disease Participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative: A Cross-Sectional Study
Tanya Simuni, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 833–844

★Neuropathological Findings in Parkinson's Disease With Mild Cognitive Impairment
Molly G. Knox, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 845–850

Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Gene Therapy Enhances Levodopa Response in Parkinson's Disease
John G. Nutt, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 851–858

★Prodromal Dementia With Lewy Bodies: Clinical Characterization and Predictors of Progression
Marleen van de Beek, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 859–867

Replication-Based Rearrangements Are a Common Mechanism for *SNCA* Duplication in Parkinson's Disease
Soo Hyun Seo, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 868–876

Brief Reports

Slowed Luminance Reaction Times in Cervical Dystonia: Disordered Superior Colliculus Processing
Laura Williams, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 877–880

Loss-of-Function Mutations in *NR4A2* Cause Dopa-Responsive Dystonia Parkinsonism
Thomas Wirth, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 880–885

Microglia-Related Gene Triggering Receptor Expressed in Myeloid Cells 2 (*TREM2*) Is Upregulated in the Substantia Nigra of Progressive Supranuclear Palsy
Javier Sánchez-Ruiz de Gordo, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 885–890

Association of *Tripartite Motif Containing 11* rs564309 With Tau Pathology in Progressive Supranuclear Palsy
Rebecca R. Valentino, et al.
 Movement Disorders May 2020 35: 890–894

Movement Disorders Vol. 35 No. 6

Special COVID-19 Articles

Letters: New Observations

Outcome of Parkinson's Disease Patients Affected by COVID-19
Angelo Antonini, et al.
 Movement Disorders June 2020 35: 905–908

Implementation of a Novel Bluetooth Technology for Remote Deep Brain Stimulation Programming: The Pre- and Post-COVID-19 Beijing Experience
Jianguo Zhang, et al.
 Movement Disorders June 2020 35: 909–910

Movement Disorder Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale Use in the Covid-19 Era
Christopher G. Goetz, et al.
 Movement Disorders June 2020 35: 911

Parkinson's Disease and COVID-19: Perceptions and Implications in Patients and Caregivers
Shweta Prasad, et al.
 Movement Disorders June 2020 35: 912–914

Regular Issue Articles

Editorials

Huntington's Disease and Hypertension: Sorting Out Mixed Messages
Connie Marras, et al.
 Movement Disorders June 2020 35: 915–917

Exercise and Sleep in Parkinson's Disease
Ronald B. Postuma
 Movement Disorders June 2020 35: 918–920

Reviews

Implications of the Gut Microbiome in Parkinson's Disease
Mohamed Elfil, et al.
 Movement Disorders June 2020 35: 921–933

Hot Topics

Corticobasal Degeneration Reveals Its Signature by Tau Strains
Marina Picillo and Paolo Barone
 Movement Disorders June 2020 35: 934

Two New Polymorphs in H50Q Determined by CryoEM Suggest a Mechanism That Explains Its Faster Kinetics In Vitro
Cesar Aguirre, et al.
 Movement Disorders June 2020 35: 935–936

Research Articles

Hypertension, Antihypertensive Use and the Delayed-Onset of Huntington's Disease

Jessica J. Steventon, *et al.*

Movement Disorders June 2020 35: 937–946

★Randomized, Controlled Trial of Exercise on Objective and Subjective Sleep in Parkinson's Disease

Amy W. Amara, *et al.*

Movement Disorders June 2020 35: 947–958

Tossing and Turning in Bed: Nocturnal Movements in Parkinson's Disease

Anat Mirelman, *et al.*

Movement Disorders June 2020 35: 959–968

Factor Analysis and Clustering of the Movement Disorder Society–Non-Motor Rating Scale

Pablo Martinez-Martin, *et al.*

Movement Disorders June 2020 35: 969–975

★Automated MRI Classification in Progressive Supranuclear Palsy: A Large International Cohort Study

Salvatore Nigro, *et al.*

Movement Disorders June 2020 35: 976–983

Copathology in Progressive Supranuclear Palsy: Does It Matter?

Milica Jecmenica Lukic, *et al.*

Movement Disorders June 2020 35: 984–993

Semiquantitative Scale for Assessing Brain MRI Abnormalities in Wilson Disease: A Validation Study

Petr Dusek, *et al.*

Movement Disorders June 2020 35: 994–1001

★Re-emergent Tremor in Parkinson's Disease: The Role of the Motor Cortex

Giorgio Leodori, *et al.*

Movement Disorders June 2020 35: 1002–1011

Altered Cerebello-Motor Network in Familial Cortical Myoclonic Tremor With Epilepsy Type 1

Bo Wang, *et al.*

Movement Disorders June 2020 35: 1012–1020

Plasma Short-Chain Fatty Acids in Patients With Parkinson's Disease

Chaewon Shin, *et al.*

Movement Disorders June 2020 35: 1021–1027

Dopamine Transporter, Age, and Motor Complications in Parkinson's Disease: A Clinical and Single-Photon Emission Computed Tomography Study

Giovanni Palermo, *et al.*

Movement Disorders June 2020 35: 1028–1036

★Striatal Dopamine Denervation Impairs Gait Automaticity in Drug-Naïve Parkinson's Disease Patients

Kosei Hirata, *et al.*

Movement Disorders June 2020 35: 1037–1045

A Phase 2a Trial Investigating the Safety and Tolerability of the Novel Cortical Enhancer IRL752 in Parkinson's Disease Dementia

Per Svenningsson, *et al.*

Movement Disorders June 2020 35: 1046–1054

Once-Weekly Subcutaneous Delivery of Polymer-Linked Rotigotine (SER-214) Provides Continuous Plasma Levels in Parkinson's Disease Patients

C. Warren Olanow, *et al.*

Movement Disorders June 2020 35: 1055–1061

Brief Reports

Cerebrospinal Fluid Cytokines and Neurodegeneration-Associated Proteins in Parkinson's Disease

Ruwani S. Wijeyekoon, *et al.*

Movement Disorders June 2020 35: 1062–1066

Defective Human Motion Perception in Cervical Dystonia Correlates With Coexisting Tremor

Davide Martino, *et al.*

Movement Disorders June 2020 35: 1067–1071

Lack of Asymmetry of Nigrostriatal Dopaminergic Function in Healthy Subjects

Alicia Garrido, *et al.*

Movement Disorders June 2020 35: 1072–1076

Movement Disorders 日本語版 Vol. 8 No. 4

後援・提供：協和キリン株式会社

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、その情報の完全さ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。