



Movement Disorders

日本語版 Vol.6 No.1 July 2012

INCLUDED IN THIS ISSUE

Full Articles

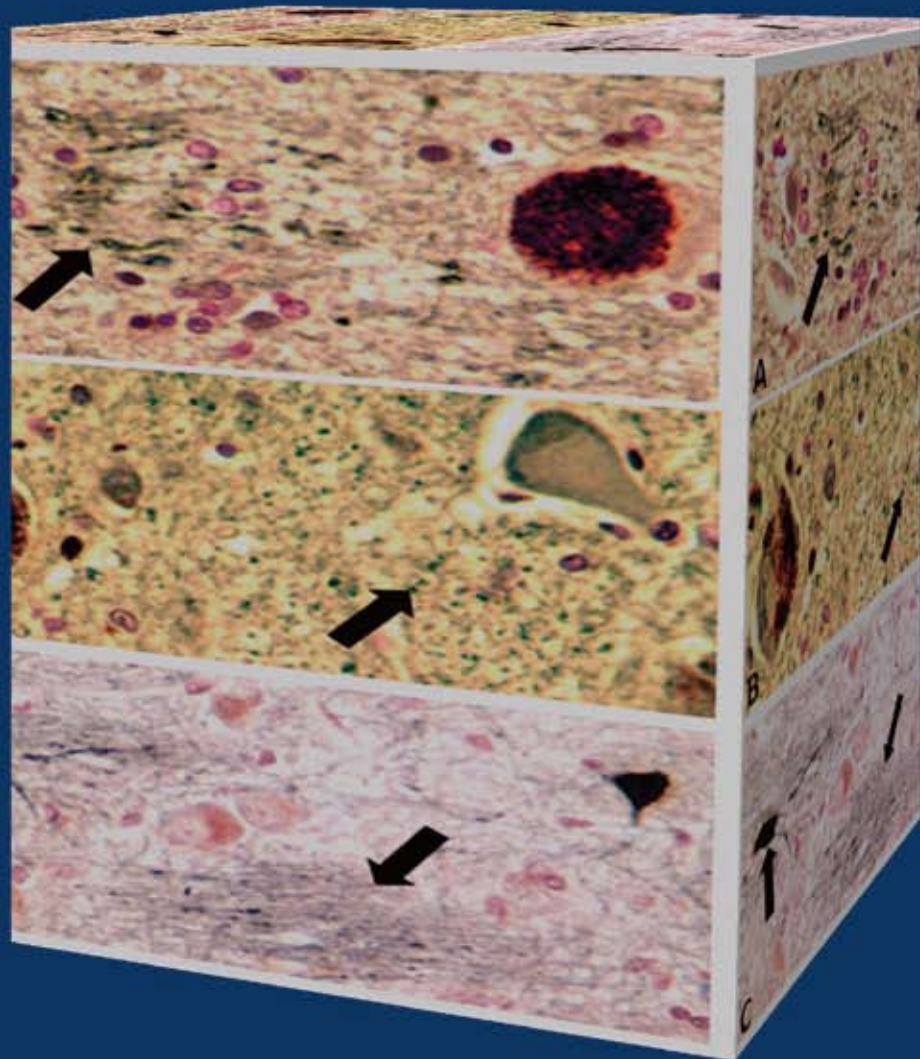
脳内鉄蓄積を伴う神経変性 (NBIA) 症候群：
臨床像, 組織学および遺伝学的基礎,
治療に関する最新情報

利き手はパーキンソン病の症状優位側
と相関する：
系統的レビューとメタアナリシス

Abstracts

剖検で確認されたパーキンソン病
および多系統萎縮症における
ドパミントランスポーター
イメージング所見

他 11 本収載



Movement Disorders

Editors-in-Chief

Jose A. Obeso, MD, PhD

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

C. Warren Olanow, MD, FRCPC

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

Associate Editors

Erwan Bézard

Bordeaux, France

Kailash P. Bhatia

London, United Kingdom

David J. Burn

Newcastle, United Kingdom

Steven Frucht

New York, New York, USA

Serge Przedborski

New York, New York, USA

Andrew D. Siderowf

Philadelphia, Pennsylvania, USA

Antonio Strafella

Toronto, Ontario, Canada

Assistant Editors

Manuel Alegre

Pamplona, Spain

Alberto Espay

Cincinnati, Ohio, USA

CME Editor

Kelly Lyons

Kansas City, Kansas, USA

Editorial Office

Julie Nash

Managing Editor, *Movement Disorders*

Phone: 919-267-6831; E-mail: julie@jjeeditorial.com

International Editorial Board

Maren E. Bodden

Marburg, Germany

Paolo Calabresi

Perugia, Italy

Richard Camicioli

Edmonton, Alberta, Canada

Christopher S. Coffey

Iowa City, Iowa, USA

Ted Dawson

Baltimore, Maryland, USA

Mark Edwards

London, United Kingdom

Alfonso Fasano

Rome, Italy

Susan Fox

Toronto, Ontario, Canada

Marwan Hariz

London, United Kingdom

Nobutaka Hattori

Tokyo, Japan

Robert Hauser

Tampa, Florida, USA

Christine Klein

Luebeck, Germany

Paul Krack

Grenoble, France

Stephane Lehericy

Paris, France

Andres Lozano

Toronto, Ontario, Canada

Colum MacKinnon

Chicago, Illinois, USA

Pablo Martinez-Martin

Madrid, Spain

Mike McDermott

Rochester, New York, USA

Giuseppe Meo

Rome, Italy

Tetsutaro Ozawa

Niigata, Japan

Walter Paulus

Göttingen, Germany

Ron Postuma

Montreal, Quebec, Canada

Ralf Reilmann

Muenster, Germany

Maria Rodriguez-Oroz

San Sebastian, Spain

Webster Ross

Honolulu, Hawaii, USA

Susanne A. Schneider

Luebeck, Germany

W.M. Michael Schüpbach

Paris, France

Andrew Singleton

Bethesda, Maryland, USA

David G. Standaert

Birmingham, Alabama, USA

Fabrizio Stocchi

Chieti, Italy

Josep Valls-Solé

Barcelona, Spain

Bob van Hilten

Leiden, The Netherlands

Jens Volkmann

Kiel, Germany

Daniel Weintraub

Philadelphia, Pennsylvania, USA



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 ©2012 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 2012

ISSN 1881-901X

© 2012 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

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

Wiley-Blackwell

Corporate Sales Associate Director: Kimiyoshi Ishibashi

Assistant Production Manager: Shintaro Ashika

Production Editor: Yukiko Takahashi

監修:	水野 美邦	北里大学東病院 神経再生医療学講座客員教授		
編集委員:	宇川 義一	福島県立医科大学医学部 神経内科学講座教授	高橋 良輔	京都大学医学研究科臨床神経学教授
	(五十音順)		野元 正弘	愛媛大学医学部附属病院 薬物療法・神経内科教授
	梶 龍児	徳島大学医学部神経内科教授	服部 信孝	順天堂大学医学部神経学講座教授
	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	山本 光利	高松神経内科クリニック

Full Articles

脳内鉄蓄積を伴う神経変性 (NBIA) 症候群: 臨床像, 組織学および遺伝学的基礎, 治療に関する最新情報	2
利き手はパーキンソン病の症状優位側と相関する: 系統的レビューとメタアナリシス	15

Abstracts

剖検で確認されたパーキンソン病および多系統萎縮症におけるドパミントランスポーターイメージング所見	20	パーキンソン病における軽度認知障害の診断基準: <i>Movement Disorder Society</i> 作業部会の ガイドライン	32
レボドパ誘発性ジスキネジアを伴うパーキンソン病における運動課題遂行中の前頭前野fMRI所見の変化	22	剖検で確認されたLewy小体型認知症における REM睡眠行動障害とサブタイプ	34
パーキンソン病および進行性核上性麻痺における 脳内鉄蓄積のフィンガープリント	24	Parkinson At-Risk Syndrome Studyにおける 嗅覚障害および他の前駆症状の検討	36
パーキンソン病に伴う抑うつにおける セロトニン作動性1A受容体障害の役割	26	パーキンソン病の非運動症状に関する MDS-UPDRS Part Iの妥当性の検証	38
常同症 (stereotypy): 批判的評価と臨床的に有用な定義の提案	27	グルコセレブロシダーゼ遺伝子変異は パーキンソン病の臨床経過中の認知症リスクを高める	40
パーキンソン病におけるピサ症候群: 臨床的特徴・筋電図所見・放射線学的所見	28		
非運動症状と運動症状の比較: パーキンソン病患者の健康状態への影響はどの程度か?	30		

表紙: パルプアルブミンの免疫反応性。対照被験者の青斑核, 本態性振戦患者の青斑核, 対照被験者の橋における所見。対照被験者の橋では特異的な染色がみられ、個々のニューロン (矢印) および線維 (矢印) について選択的な免疫反応性が認められる。
(Shill et al. *Movement Disorders*, 2012. Vol. 27 No. 1, page 113)

脳内鉄蓄積を伴う神経変性 (NBIA) 症候群： 臨床像，組織学のおよび遺伝学的基礎， 治療に関する最新情報

Syndromes of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA): an Update on Clinical Presentations, Histological and Genetic Underpinnings, and Treatment Considerations

*. **. ***Susanne A. Schneider, PhD, John Hardy, PhD, and Kailash P. Bhatia, FRCP

*Schilling Section of Clinical and Molecular Neurogenetics at the Department of Neurology, University of Lübeck, Lübeck, Germany

**Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of Neurology, UCL, Queen Square, London, United Kingdom

***Visiting Fellow, Department of Neurology, Imperial College, London, United Kingdom

近年，脳内鉄蓄積を伴う神経変性 (neurodegeneration with brain iron accumulation ; NBIA) 症候群の理解がかなり進んできた。パントテン酸キナーゼ関連神経変性症 (pantothenate kinase-associated neurodegeneration ; PKAN, 1 型 NBIA) や PLA2G6 関連神経変性症 (PLA2G6-associated neurodegeneration ; PLAN, 2 型 NBIA) といった主要症候群のほかにも，いくつかの遺伝的原因が特定されている。以前より幅広い臨床スペクトラムが認知されるようになり，年齢依存的な臨床像も確認されている。また，異なる NBIA 疾患間および他の疾患との共通点 (overlap) も認められつつある。遺

伝子診断で確定された症例の剖検では，一部の低位病型 (サブフォーム) で Lewy 小体および / または神経原線維変化 (tangle) が認められており，比較的一般的な神経変性疾患 [パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) 等] との共通点を示す所見が観察されている。NBIA の原因遺伝子は関連する経路上に位置しており，これらの理解は発症機構に即した治療を進める上で重要である。本レビューでは，NBIA 症候群の歴史的な経緯，臨床像，研究の知見，治療成績に加え，遺伝学のおよび分子的基礎についても概説する。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 1, 2012, pp. 42–53

Key Word NBIA, PKAN, PLA2G6, 鉄

近年の神経遺伝学の進歩により，ある 1 遺伝子の変化に関連する疾患が，当初の予測よりもはるかに広範囲の臨床像 (表現型) を呈することが明らかになってきた。その一例が脳内鉄蓄積を伴う神経変性 (neurodegeneration with brain iron accumulation ; NBIA) 症候群である。NBIA 症候群では，進行性錐体外路症状と脳内 (特に大脳基底核，主に淡蒼球) の過剰な鉄沈着が認められる。2 つの主要症候群として神経軸索ジストロフィー，すなわち，パントテン酸キナーゼ関連神経変性症 (pantothenate kinase-associated neurodegeneration ; PKAN, 以前はハレ

ルフォルデン・スパッツ病と呼ばれた) と PLA2G6 関連神経変性症 (PLA2G6-associated neurodegeneration ; PLAN) がある。しかし，革新的かつ効果的な技術 [同祖接合性 (autozygosity) マッピングなど] が開発され，近年，NBIA の他の原因遺伝子も同定されている (Table 1)。

本分野の著しい進歩を受け，我々は今回のレビューを実施した。本稿の目的は，NBIA 症候群の歴史的な経緯，臨床像，研究の知見，治療成績に加え，遺伝学のおよび分子的基礎についても概説することである。特に，これらの複雑な疾患群でみられる幅広い臨床スペクトラムに

Table 1 NBIA の各病型と遺伝子 (既知の場合) の概要

Condition (acronym)	Synonym	Gene	Chromosomal position
PKAN	NBIA1	<i>PANK2</i>	20p13
PLAN	NBIA2, PARK14	<i>PLA2G6</i>	22q12
Kufor-Rakeb disease	NBIA3, PARK9	<i>ATP13A2</i>	1p36
FAHN	SPG35	<i>FA2H</i>	16q23
Aceruloplasminemia	—	<i>CP</i>	3q23
Neuroferritinopathy	—	<i>FTL</i>	19q13
SENDA syndrome	—	nk	nk
MPAN-NBIA subform identified in a Polish cohort ^a	—	(Not yet published)	(Not yet published)
Idiopathic late-onset cases	—	Probably heterogeneous	Probably heterogeneous

CP = セルロプラスミン, FA2H = 脂肪酸 2 ヒドロキシラーゼ, FTL = フェリチン軽鎖, MPAN = MIN 関連神経変性症, NBIA = 脳内鉄蓄積を伴う神経変性, PANK2 = パントテン酸キナーゼ 2, PKAN = パントテン酸キナーゼ関連神経変性症, PLA2G6 = ホスホリパーゼ A2, PLAN = PLA2G2 関連神経変性症, SENDA = 成人期神経変性を伴う小児期非進行性脳症, SPG = 痙性対麻痺, nk = 不明

^aHartig らが報告。

焦点を当てる。ある 1 つの疾患の臨床像は軽症～重症という範囲に及ぶだけでなく、多くの場合、異なる NBIA 疾患間および他の疾患との共通点 (overlap) も認められるため、臨床症状のみを根拠とする診断は困難である。関連代謝経路が相互に絡み合っていることが³、その一因である可能性がある。

歴史的な経緯

鉄過剰が NBIA 症候群の中核的な特徴である。ペルルス染色では鉄により青色沈澱が生じ、これはフェロシアン化第二鉄またはプルシアンブルーとして知られる¹。脳内鉄の研究は、19 世紀後半に Zaleski (1886) がヒト 1 例の脳を定量的に分析したことに始まる^{2,3}。Zaleski は、鉄含量を染色切片および顕微鏡用切片の観察所見と関連付けた。ヒト脳の鉄に関する最初の系統的研究は 1920 年代に Hugo Spatz (1888 ~ 1969) が実施し、彼は脳領域を染色強度により 4 群に分類した⁴。Spatz の観察では、淡蒼球と黒質網様部が最も強く染色され、錐体外路運動系の核における高い鉄濃度に注目が集まった⁵。同じ頃、Julius Hallervorden (1882 ~ 1965) は、錐体外路症状を主体とする進行性神経疾患の患者に遭遇している。組織学的には高レベルの脳内鉄が認められた⁶。さらに形態像は「球状体 (spheroid body)」の存在を特徴とし、これらは通常、丸みがあり均質またはわずかに粒状の小体で、直径は最大 100 μm であった。このような球状体は様々な疾患で少数生じる場合があるが、これらの症例では多数認められた。興味深いことに、この疾患がアルツハイマー病およびパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) と関連する可能性について、Hallervorden の 49 ページに及ぶ

原著報告⁶で論じられている。その後 2 ~ 3 年以内に別の症例が報告され、異型の存在も認識されるようになった。1952 年には Seitelberger が早期発症型を報告し、その後 Cowen と Olmstead⁷ が「乳児神経軸索性ジストロフィー (infantile neuroaxonal dystrophy; INAD)」と名付けた。Cowen と Olmstead は、既報の文献を再検討するとともに、新規症例 2 例を報告し、これらを古典的なハレルフォルデン・スパッツ病と鑑別した。倫理的な理由、すなわち、ナチス政権時代の研究であることを考慮し、ハレルフォルデン・スパッツ病は現在、PKAN と呼ばれている⁸。

その後の研究における重要な画期的出来事は、1980 年代の強磁場 MRI の開発である。これにより in vivo の非侵襲的神経画像検査が可能となり、鉄沈着による T2 緩和時間の低下が確認できるようになった^{5,9}。T2 緩和速度と鉄濃度との間の直線的関連性が³、健常ボランティアの剖検脳で確認された。MRI は現在、NBIA 症候群を含む鉄関連障害の診断において重要な診断ツールとなっている。

1 型 NBIA : PKAN

NBIA の主要症候群として PKAN が挙げられる。PKAN は、染色体 20p の *PANK2* 遺伝子の変異により生じ、NBIA 症例の約半数を占める¹⁰。この遺伝子が同定される以前に報告された症例は、診断に不確実性が残る。すなわち、これらの診断は、臨床所見または病理学的所見に基づいている。遺伝子の同定により、幅広い臨床スペクトラムが認識されるようになり、同じように広範囲の遺伝的変異が確認された。古典的 PKAN は、発症時年齢が

低い。発症の遅い患者は、非定型的な臨床像を示す場合が多い。

PKAN の古典的病像

古典的病型の場合、発症時年齢は3～4歳頃であり、ほぼ90%が6歳までに発症する^{11,12}。歩行困難または姿勢保持困難が通常の主症状である¹²。臨床像は、錐体路症状〔痙縮、反射亢進、趾伸筋反応異常 (extensor toes)〕、および著明なジストニアを伴う錐体外路症状を特徴とする。顎口腔領域に顕著な症状がみられ、これが特徴的な所見である¹³。したがって、重度の挺舌ジストニアを伴う患者では、重要な鑑別診断の1つとしてPKANを考慮すべきである¹³。その他の錐体外路症状（舞蹈病やパーキンソニズムなど）および認知症状（行動変化¹⁴や認知症など）が発現する場合もある。中脳変性を示唆する眼球運動異常はよくみられる所見である¹⁵。この眼球運動異常には、衝動性追従運動の障害や、垂直衝動性眼球運動の範囲狭小化や緩徐化がある。核上性垂直注視麻痺も、遺伝子診断で確定された1症例で報告されており、この徴候はニーマン・ピック病やKufor-Rakeb病でも認められる（後述）¹⁶。矩形波眼球運動と輻輳不全も一部で認められる場合がある。垂直視運動反応の異常も確認されており、前庭動眼反射の抑制不能が報告されている¹⁵。さらに、一連の患者10例中8例で、扇状虹彩麻痺、およびアディー瞳孔に類似する瞳孔縁乳頭状ひだ (papillary ruff) の部分的消失が両眼に認められたとの報告がある¹⁵。類似の瞳孔異常は、他の脳内蓄積症でも観察されている¹⁵。また、この研究において、色素性網膜炎を呈したのは10例中4例のみであったが、約70%の患者に網膜電図の異常（軽度の錐体異常～重度の桿体-錐体障害）が認められた¹⁵。視神経萎縮を示した患者はいなかった（ただし、2型NBIAではよくみられる）（後述）。

この病態は進行性の経過をたどり、患児は2～3年以内に車椅子生活を余儀なくされる。

晩期発症型（非定型）PKAN

遺伝子診断で確定された成人発症例（20代および30代で発症）が報告されている^{12,17,18}。こうした症例の多くは本症として認識されていない可能性が高く、特に臨床像がやや非定型的であることがその原因と考えられる。例えば、一側ジストニア性振戦や上肢局所性ジストニアが初発徴候として報告されているが、その一方で、錐体

外路症状や網膜炎が軽度で、認知機能低下および精神症状（例、同語反復症）が最初に認められる場合もある^{12,18-20}。全体として、運動症状の重症度は古典型と比較して低い傾向にある¹⁰。

PKAN患者の睡眠解析では、総睡眠時間の短縮を伴う睡眠構造の変化が認められている。他の神経変性疾患とは対照的に、REM睡眠異常（特にREM睡眠行動障害）や重大な無呼吸/呼吸低下は観察されていない。患者1例で睡眠中の軽度の周期性四肢運動が認められている²¹。

症例の大部分では、PKANに関する詳細検査の結果、淡蒼球での鉄蓄積に対応する特徴的な画像パターンが認められている。特に、T2*強調MRI画像では、中央部に高信号領域、その周囲に低信号領域が存在する「虎の目 (eye-of-the-tiger)」徴候が観察されている (Figure 1A)。これらの低信号・高信号領域を拡散テンソルMRIで比較したところ（臨床的に診断された症例コホートが対象）、異方性比率の上昇と平均拡散能の低下が認められた²²。重要な点として、MRI上の変化が臨床的発症に先立って認められる場合がある²³。SPECTによるドパミントランスポーターイメージング（線条体ドパミン機能の評価尺度の1つ）所見は、一般にPKAN患者では正常であるが^{24,25}、遺伝子診断で確定された晩期発症型症例1例では異常が認められている〔この患者は人格変化、舞蹈アテトーゼ運動 (choreoathetosis) および振戦を示し、向精神薬 (neuroleptics) の長期投与を受けていた〕¹⁷。¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィーによる評価では、交感神経系の節後神経機能はPKANでは正常である (PDやその他のLewy小体病では一般に取り込み低下が認められる)²⁶。病理学的評価では、淡蒼球に褐色の変色が認められる。最近の病理学的研究²⁷では、遺伝子診断で確定された本症の患者6例が検討された。検討の結果、PKANでは中枢神経系が侵され、末梢病変（精巣病変を含む）は通常みられないことが明らかになった。顕微鏡的变化は主に淡蒼球にみられ、隣接する脳構造（内側被殻および内包）にも様々な病変が認められるのに対し、皮質、脳幹、その他の深部灰白質核には驚くほど病変がみられない。視神経および小脳も侵されていない。場合によっては、無傷のニューロンが淡蒼球にみられることから、異常ユビキチン化蛋白質の蓄積が他の神経変性所見に先行し、変性過程が、核構造やニューロンよりも細胞質に強く影響する可能性が示唆される²⁷。2種類の球状体 (spheroid)、すなわち、粒状構造を示す大型の

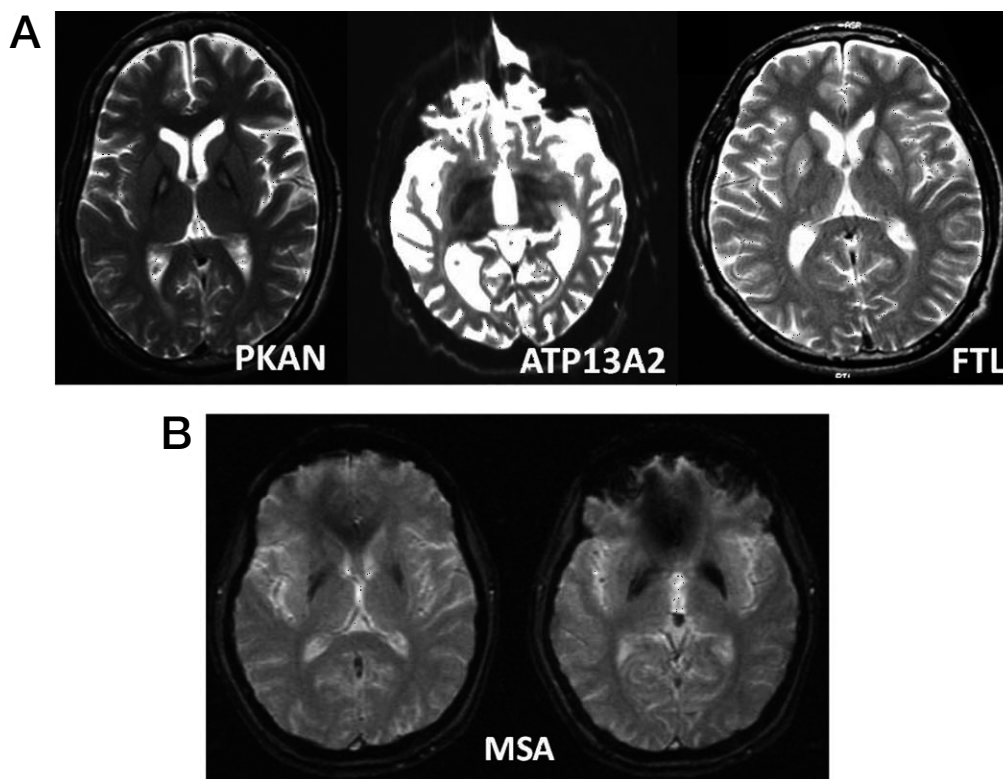


Figure 1 A:NBIA 症例の脳 MRI 画像。パントテン酸キナーゼ関連神経変性症 (PKAN) (左), Kufor-Rakeb 病 (ATP13A2 変異による) (中央), 神経フェリチン症 (FTL 変異による) (右) の各 1 例。PKAN では古典的な「虎の目 (eye-of-the-tiger)」徴候がみられる。検討した Kufor-Rakeb 病患者では、鉄蓄積が被殻と尾状核に認められた。遺伝子レベルで証明された神経フェリチン症の本患者では、鉄蓄積が大脳基底核に認められ、軽度の視床病変も示唆された。B: 多系統萎縮症 (MSA) 患者の脳 MRI 画像。鉄蓄積は、NBIA とは異なり、淡蒼球ではなく後外側被殻に特徴的に認められる。

もの (変性ニューロンで見られる) と、より好酸性の強い球状体構造を示す小型のもの (ジストロフィーに陥ったニューロンの基質としてみられる) が識別可能である。鉄蓄積は淡蒼球にみられ、血管周囲に分布しており、第二鉄 (Fe^{3+} , MRI 低信号との関連が推定される常磁性体) および程度は低いものの第一鉄としても存在した。神経網のびまん性鉄染色 (“iron dust”) も認められた。担鉄マクロファージおよび鉄を含む星状膠細胞 (フェリチンが強く染色される) も存在したが、全体的に炎症反応はほとんどみられなかった。また、タウの発現はわずかであった。神経原線維変化 (neurofibrillary tangle) やタウ陽性神経炎はなかった²⁷。黒質、赤核、その他の脳幹領域において神経メラニンの低下はわずかであった (正常な加齢変化と一致)。

数多くの論文で Lewy 小体病変が報告されている²⁸⁻³³。しかし、最近検討され、遺伝子診断で確定された一連の症例では、Lewy 小体が認められなかった (2 型 NBIA とは対照的、後述)。これは重要な知見であり、Lewy 小体病変を伴う過去の「ハレルフォルデン・スパッツ病」症

例 (遺伝子同定以前に公表されたもの) の一部は、実際のところ、PKAN ではなく、少なくともその一部は 2 型 NBIA であった可能性が示唆される。文献から明白なことは、過去の報告が、遺伝学的に異質である様々な鉄蓄積疾患サブタイプをひとまとめに扱い、結果的にハレルフォルデン・スパッツ病、NBIA、PKAN、その他の用語が不正確に使用されていたことである。このように、古い文献の解釈には問題がある。しかし、現在でもこのような用語の不正確な使用は続いており、遺伝子レベルで確定されていない病型が、包括的用語である NBIA ではなく、PKAN として報告されている場合がある。これらの疾患を正しく解析するために、用語の正確な使用は必要不可欠である。

変異 (大部分がミスセンス変異) は PANK2 遺伝子の 7 つのエクソンすべてに検出されており、欠失、重複、スプライス部位変異に加え、エクソン欠失も報告されている³⁴。いくつかの変異は、他の変異に比べ、比較的軽症の臨床像に関連する可能性がある^{12,18}。よくみられる 2 つの変異 (1231G > A および 1253C > T) が症例全体の

約 1/3 を占め、残りの大部分では「家系特異的な変異 (private mutation)」がみられる¹⁰。

PANK2 は、皮質、淡蒼球、マイネルト基底核および橋核のニューロンに最も顕著に存在する。PKAN に関する正確な病態生理は未だ不明である。PANK2 遺伝子がコードする関連蛋白質は、コエンザイム A 合成の最初の調節段階を司り、パントテン酸 (ビタミン B5) のリン酸化によるホスホパントテン酸の生成を触媒する³⁵。脂質代謝における役割も示唆されている。PANK2 は主としてミトコンドリアに局在し、代謝障害を引き起こす可能性がある³⁶。仮説として、PANK2 を介するフェロポーチン発現の変化が、脳内鉄蓄積に関連すると考えられている³⁷。

NBIA 症候群の治療は依然として対症療法である。淡蒼球深部脳刺激療法は、ある程度有効である可能性がある³⁸⁻⁴¹。最近のある研究では、深部脳刺激療法の術後 9～15 ヶ月時点の追跡調査で、ジストニア重症度の 20% 以上の改善が患者の 2/3 で認められている⁴²。実験段階ではあるが、前運動野に対する 1 Hz 反復経頭蓋磁気刺激により、軽度かつ一時的な効果が認められている⁴³。PKAN のショウジョウバエモデルを用いた基礎的病態生理に関する研究では、パンテチンの補充投与により CoA レベルが回復し、ミトコンドリア機能の改善、自発運動の亢進、寿命の延長が認められた⁴⁴。PANK2 ノックアウトマウスは、これまでのところ全般的に PKAN のモデルとして成功を取っていない⁴⁵。パントテン酸 (ビタミン B5) の神経保護剤としての役割を評価するヒト試験の結果は、我々の知る限り、まだ得られていない。キレート療法については下記を参照されたい。

2 型 NBIA : PLA2G6 関連神経変性症 (PLAN)

NBIA の 2 つ目の主要症候群である PLAN は、PLA2G6 遺伝子変異を原因とする (2 型 NBIA)。PKAN 同様、年齢依存的な臨床像を示すと考えられる。早期発症例は INAD を示し、進行性の運動遅滞および精神遅滞、小脳性運動失調、著明な体幹筋緊張低下、錐体路徴候、および視神経萎縮による早期視覚障害を特徴とする。脳波 (EEG) では速律動 (fast rhythm) がしばしばみられ、発作 (seizure) が発現する場合もある^{10,46}。PLA2G6 関連神経変性症の発症が比較的遅い場合、臨床像は非定型的となりうる (非定型神経軸索性ジストロフィー)。我々は臨

床症例 1 例を報告しており、全体的な臨床像は、亜急性発症型のジストニア・パーキンソニズムとこれに合併する錐体路徴候、眼球運動異常、認知機能低下、精神症状を特徴とする⁴⁷。パーキンソニズム (この病態に関与する遺伝子座は PARK14) は、安静時の丸薬を丸めるような動作 (pill-rolling) を含む振戦、筋強剛、重度の動作緩慢を特徴とし、レボドパ (L-ドパ) への反応は良好であった (Lewy 小体病変の所見に合致) (後述)。ただし一方では、早期のジスキネジアがよくみられている⁴⁷。小脳徴候および感覚異常は、早期小児型の病型 (early childhood variant) で顕著にみられる場合が多いが、これらは認められなかった。

こうした臨床像と一致して、神経画像検査では、INAD の早期に小脳萎縮が認められるが、晩期発症型では認められない。その後まもなく、INAD 患者では、T2 強調画像、T2* 強調画像およびプロトン密度強調画像上、鉄を反映する淡蒼球の低信号領域が認められる。特記すべき点として、この信号強度の異常所見は、PKAN の「虎の目 (eye-of-the-tiger)」徴候とは異なり、中央部に高信号領域がみられない。黒質の鉄沈着は、一部の非定型症例で認められる^{48,49}。注目すべき点として、鉄沈着を欠く場合もあり (遺伝子診断で確定された晩期発症型の 1 症例で実証されている)、MRI 所見が完全に正常である場合さえある。その他の例として、皮質萎縮または白質変化がある程度認められる場合がある。このように、PLA2G6 遺伝子に関連する神経変性症のすべての病型が NBIA 症候群に属するわけではなく、「神経放射線学的な多様性 (neuroradiological variability)」がみられる⁴⁷。したがって、ジストニア・パーキンソニズムを伴う患者では、MRI で脳内の鉄増加が認められなくても、PLAN を考慮すべきである⁴⁷。

PLA2G6 遺伝子は染色体 22q 上に存在し、17 のエクソンを含む。コードされる蛋白質の iPLA2 β は VIA 群カルシウム非依存性ホスホリパーゼ A2 であり、これはリン脂質の sn-2 アシル鎖を加水分解し、その結果、遊離脂肪酸とリゾリン脂質が生成される。iPLA2 β は、膜リン脂質のリモデリング、シグナル伝達、細胞増殖、アポトーシスに何らかの役割を果たすと考えられる。iPLA2 の機能が失われた場合には、原形質膜、小胞、エンドソームの脂質構成が変化することが示唆されている。このような変化は通常、軸索および樹状突起内の膜の挙動 (movement) に関与する蛋白質および過程に影響を及ぼし、遠位軸索

Table 2 既報のホモ接合および複合ヘテロ接合の Kufor-Rakeb 病症例 (Eiberg ら, 2011¹⁰⁷ を改変)

Country of origin	Zyosity	Nucleotide change	Amino acid change	Reference
Jordanian	Homozygote	c.1632_1653dup22	p.Leu552fs	Ramirez et al, <i>Natura</i> . 2006
Chilean	Compound heterozygote	c.1306+5G>A, c.3057delC	Ex13skipping/fs p.G1019fs	Ramirez et al, <i>Natura</i> . 2006; Brüggemann et al, <i>Arch Neurol</i> . 2010
Brazilian	Homozygote	c.1510G>C	p.Gly504Arg	Di Fonzo et al., <i>Neurology</i> . 2007; Chien et al., <i>Mov Disord</i> . 2011
Japanese	Homozygote	c.546C>A	p.Phe182Leu	Ning et al, <i>Neurology</i> . 2008
Pakistan	Homozygote	c.1103_1104insGA	p.Thr367fs	Schneider et al., <i>Mov Disord</i> . 2010; Paisán-Ruiz et al., <i>Mov Disord</i> . 2010
Afghan	Homozygote	c.2742_2743delTT	p.Phe851fs	Crosiers et al, <i>Parkinsonism Relat Disord</i> . 2010
Italian	Homozygote	c.2629G>A	p.Gly877Arg	Santoro et al, <i>Neurogenetics</i> . 2010
Asian	Compound heterozygote	c.3176T>G (p.L1059R) and c.3253delC	p.L1059R, p.L1085WfsX1088	Park et al, <i>Hum Mutat</i> . 2011
Inuit	Homozygote	c.2473C>AA	p.Leu825fs	Eiberg et al., <i>Clin Genet</i> . 2011

に膜の重積 (accumulation) が生じ、最終的には進行性神経損傷に至ると考えられている⁵⁰⁻⁵²。最近行われた機能的表現型-遺伝子型研究⁵³では、野生型蛋白質と比較すると、INADに関連する変異蛋白質の比活性は20%未満であり(リゾホスホリパーゼおよびホスホリパーゼのアクセシ)、PLA2G6リン脂質基質の蓄積が予測された。これとは対照的に、ジストニア・パーキンソニズム関連の変異は、触媒活性を低下させない。これにより、少なくとも一部の症例について、臨床像が比較的軽症で鉄蓄積を伴わない理由が説明できるものと考えられる。

PLA2G6 遺伝子に関連する神経変性症の病理学的変化は PKAN よりも広範囲に分布し、中枢神経系全体に及ぶ^{54,55}。病変パターンに関する初期の報告⁷は、小脳の萎縮と硬化、線条体の脂質蓄積とグリオーシス、視覚経路および脳幹/脊髄の長経路 (long tract) の一部 (錐体路、脊髄小脳路、脊髄視床路、薄束、楔状束) における変性に言及している。共に遺伝子レベルで確定されたマウスモデル⁵⁰ およびヒト脳^{49,55} に関する最近の研究では、広範囲に及ぶ α シヌクレイン陽性 Lewy 病変が特定されており、PLA2G6 と孤発性 PD とのつながりが明示された。病理学的変化は特に新皮質で高度にみられ、びまん性新皮質型 (diffuse neocortical type) の孤発性 PD の Braak 病期 6 に一致していた⁴⁹。小脳病変を示す早期の臨床徴候および画像検査所見と一致する形で、小脳皮質ニューロンの様々な喪失 (プルキンエ細胞よりも顆粒細胞で顕著) および著明な星状細胞増加 (astrocytosis) がみられる場合もある⁴⁹。また、過剰リン酸化タウの蓄積が、細胞質では糸状物 (threads) として、ニューロン周核部では pretangle および神経原線維変化 (neurofibrillary tangle)

として報告されており、Braak 病期 5 に一致していた⁴⁹。晩期発症型において臨床像が比較的軽度である場合は、タウ病変も軽度である傾向が認められている^{56,57}。

Kufor-Rakeb 病 (PARK9)

Kufor-Rakeb 病は、まれな常染色体劣性遺伝性の神経変性疾患であり、Kufor-Rakeb 村出身のヨルダン人の血縁家族⁵⁸ で最初に報告された。その後、本症に関連する遺伝子がチリ人の大規模な血縁集団で同定され⁵⁹、以後、さらに別の症例が各国で様々な変異キャリアとして特定されている (Table 2)。Kufor-Rakeb 病の臨床像はパーキンソニズムであり、一部では錐体路徴候がみられる。不完全な核上性上方注視麻痺を伴う眼球運動異常が、診断の糸口となりうる。垂直方向および水平方向の衝動性眼球運動ならびに衝動性追従眼球運動の緩徐化も報告されている⁶⁰。また、oculogyric dystonic spasm, 顔面-口蓋-手指ミオクローヌス (mini-myoclonus), 自律神経障害も認められる場合がある。認知症状には幻視と認知症が含まれる。発症時期は通常、思春期である^{58,59,61-63}。L-ドパへの反応は良好であると指摘されているが⁵⁸、他の複雑な劣性遺伝性ジストニア・パーキンソニズム病型と同様、L-ドパ誘発性ジスキネジアが早期に発現する傾向にある^{61,62}。脳 CT および MRI では、びまん性かつ中等度の大脳および小脳萎縮がみられる場合がある。大脳基底核 (被殻と尾状核) の鉄沈着は一部にみられ (Figure 1A), 我々が経験した症例のうちの 1 例や上述のチリ人家系でも認められているが^{64,65}、全例にみられるわけではなく^{61,62,66}、3 型 NBIA としての分類が提唱されている⁶⁴。経頭蓋的

超音波検査の黒質所見は正常であり⁶⁵、孤発性 PD (エコー輝度上昇が通常検出される) とは対照的であった。ドパミントランスポーターイメージングでは、両側対称性の線条体活動の著しい低下が認められ、シナプス前活動の低下が示唆された⁶⁵。電気生理学的検討では、錐体路の損傷が示唆され、臨床所見との一致が認められている⁶⁷。運動誘発電位の潜時の延長が患者でみられた。電気生理学的異常は、無症状のヘテロ接合 *ATP13A2* 変異キャリアでも認められることがある⁶⁷。

Kufor-Rakeb 病は、染色体 1p 上にある *ATP13A2*⁵⁹ 遺伝子の変異を原因とする。この全長 26 kb の遺伝子は 29 個のエクソンを含み、リソソーム 5 型 P 型 ATPase をコードする。これまでに報告された患者の大部分はホモ接合変異キャリアであるが、複合ヘテロ接合症例も同定されている。

我々が知る限り、Kufor-Rakeb 病患者の剖検研究はこれまで行われていない。腓腹神経の生検⁶⁸ では、急性軸索変性、ある程度の神経再生、ごく軽微な慢性炎症反応(神経内膜および神経上膜の T 細胞を伴う)が認められている。シュワン細胞、神経鞘細胞、神経上膜細胞には多数の細胞質内封入体が見られたが、軸索にはみられなかった。電子顕微鏡観察では、これらの封入体は膜結合性かつ不定形で、折りたたまれている場合もあった。全体として、これら封入体は、不定形の一次リソソームに類似していた⁶⁸。最近の機能的研究によると、*ATP13A2* の短縮型変異体とミスセンス変異体は共に小胞体に保持され、そこで変異 *ATP13A2* 蛋白質の早期変性が生じる。この変性はリソソームではなく、プロテアソーム経路で生じ、これが病因に寄与している可能性がある⁶⁹。

近年、神経セロイドリポフスチン症 (neuronal ceroid-lipofuscinosis; NCL) との関連が確認され、*ATP13A2* 遺伝子変異が NCL の動物モデルで同定されている。しかし、クフス病と臨床像が一致した患者のスクリーニングで、変異は認められなかった⁷⁰。黒質ドパミン作動性ニューロンの *ATP13A2* 発現が、孤発性 PD 患者では対照群に比べて 10 倍上昇していることが確認されており、この遺伝子が典型的臨床像を示す散発性孤発性 PD の病因に何らかの役割を果たしている可能性が示唆される⁶⁵。

FA2H 関連神経変性症 (FAHN) / SPG35

FA2H 変異は、以前から、白質ジストロフィー⁷¹ やあ

る種の遺伝性痙性対麻痺 (hereditary spastic paraplegia; HSP)^{72,73} の原因となることが知られているが、近年新たに、NBIA の原因としても同定されている⁵⁶。PANK2 および PLA2G6 と同様に、FA2H の代謝経路は、脂質およびセラミド代謝に関与する。FA2H 変異による NBIA (FA2H-NBIA) の初発症例 (index case) は、イタリア人血縁家族の兄弟 3 例と、アルバニア人血縁家族の兄弟 2 例であった。臨床像の特徴は、小児期に発症する歩行障害、痙性四肢麻痺、重度の運動失調、ジストニアであった。外斜視も認められた。痙攣 (seizure) が発現する場合もある。全体として、本症の臨床像は神経軸索ジストロフィーの疾患群とよく似ていた。MRI では、両側淡着球の T2 低信号領域 (鉄沈着に一致する所見)、著明な橋小脳萎縮、軽度の皮質萎縮、白質病変、脳梁の菲薄化が認められている。

FA2H は、セラミド部分の *N*-acyl 鎖 2 位の水酸化を触媒する。スフィンゴ糖脂質 (高い割合の 2 ヒドロキシ脂肪酸を含む) は、ミエリン鞘の重要な構成成分である⁷²。脂質およびセラミド代謝への関与により、1 型 NBIA、2 型 NBIA およびその他の神経変性疾患との機能的な関連が認められる⁷⁴。したがって、臨床的および放射線学的所見に共通点 (overlap) が認められることは、それほど意外ではない。

FA2H 欠損は異常ミエリンを生じ、白質ジストロフィーおよび SPG サブフォーム SPG35 といった対立遺伝子疾患を引き起こす [放射線学的所見に共通点 (overlap) がみられる]。白質変化が FAHN では認められるが、これは白質ジストロフィーの中核的な要素でもある。FAHN でみられる脳梁菲薄化は、一部の SPG の顕著な特徴でもある⁷⁵。注目すべきことに、SPG とジストニア・パーキンソニズムとの結びつきが、近年、SPG11、SPG15、および遺伝子レベルで確認されていない SPG 諸型でも明らかにされている⁷⁶⁻⁷⁹。また、Lewy 小体病変は、ジストニアの有無とは無関係に、パーキンソニズムを伴う個々の SPG 症例で認められている^{79,80}。FA2H のマウスモデルが最近開発されており⁸¹、このモデルでは、有意な脱髄と高度の軸索消失が中枢神経系において実証された⁸¹。軸索は異常拡大し、小脳では異常な組織像が認められた。これとは対照的に、末梢神経の構造および機能はほぼ影響を受けていなかった。FAHN のヒト脳に関する病理学的研究は今後の課題である。

Table 3 無セルロプラスミン血症と神経フェリチン症の比較

	Aceruloplasminemia	Neuroferritinopathy
Genetics	Autosomal recessive loss-of-function mutations	Autosomal dominant (dominant-negative) mutations
Ceruloplasmin gene	Ferritin light-chain gene	
Presentation	Third decade—diabetes Fifth decade—neurologic	Third through sixth decades
Defect	Brain iron recycling	Brain iron storage
Pathogenesis	Brain iron accumulation Systemic iron accumulation	Brain iron accumulation
Clinical	Diabetes, anemia, dementia Dystonia, dysarthria	Dementia, dystonia, dysarthria
Pathology	Iron accumulation in astrocytes neuronal loss	Iron accumulation in astrocytes neuronal loss

Madsen および Gitlin¹⁰⁵ から転載。

無セルロプラスミン血症

無セルロプラスミン血症は、染色体 3q 上の *ceruloplasmin* 遺伝子の変異を原因とする (Table 1 および 3, Figure 2)。遺伝形式は常染色体劣性である。臨床像の特徴は、成人発症型の運動異常症と認知症である。最近の文献レビュー⁸²によると、診断時年齢は平均 51 歳であり、範囲は 16 ~ 71 歳である。ホモ接合体症例 28 例の検討において、最もよくみられた主症状は認知障害 (42%) であり、頭蓋顔面ジスキネジア (28%)、小脳性運動失調 (46%)、網膜変性 (75%) の合併がみられた⁸²。糖尿病が合併する場合もある。

Ceruloplasmin 遺伝子がコードする蛋白質は、組織からの鉄動員にきわめて重要な役割を果たし、血漿銅の 95% を運搬する。この蛋白質の機能に異常が生じると、過剰に鉄が蓄積し、脳 (大脳基底核、視床、歯状核、大脳皮質、小脳皮質) だけでなく、脾臓や肝臓にも鉄蓄積がみられる。診断に役立つ所見として、ホモ接合体では、セルロプラスミンは通常、血清中には検出されず、銅および鉄の血清濃度は低下する。一方、フェリチンは 3 ~ 40 倍上昇する⁸²。FDG-PET では、大脳基底核と視床の代謝低下が検出されている。

神経フェリチン症

神経フェリチン症の原因は、染色体 19q 上の *FTL* 遺伝子の変異である (Figure 1A)。神経フェリチン症は、本レビューで論じた他の疾患とは異なり、遺伝形式は常染色体優性である。平均発症時年齢は中年期の 40 歳前後で、錐体外路症状 (舞踏病、ジストニア等) がみられ、臨床像はハンチントン病に類似する⁸³。錐体路障害および運

動失調は通常みられない⁸⁴。創始者効果 (founder effect) により、症例群 (clustering) が英国のカンプリア地方にみられるが、独立した症例が様々な国々 (フランス、インド、日本など) で報告されている^{83,85,86}。

無セルロプラスミン血症とは異なり、血清フェリチン濃度は低い場合がある。MRI では、大脳基底核の嚢胞性変化と両側淡蒼球の壊死が認められる場合があり、鉄蓄積が尾状核、淡蒼球、被殻、黒質および赤核にみられる⁸⁷。病理学的には⁸⁸、フェリチン陽性の球状封入体が、鉄を多く含む領域に認められ、しばしばミクログリア、オリゴデンドロサイトおよびニューロンと共に局在していた。ユビキチンおよびタウと免疫反応する神経軸索球状体とニューロフィラメントが報告されており、上述の神経軸索ジストロフィー疾患群とのギャップを埋める所見が観察されている。主要病変は後部被殻および小脳に認められるが、脳外病変 (肝内鉄沈着など) が存在する場合もある⁸⁹。最近開発されたマウスモデルでは、ヒト疾患によく似た脳内鉄蓄積が確認されており、ミトコンドリアの重要な役割が示唆されている⁹⁰。

SENDA 症候群, MIN, 遺伝子レベルで確認されていないその他の NBIA 病型

遺伝子レベルで未だ確認されていない NBIA 病型が、成人期神経変性を伴う小児期非進行性脳症 (static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood; SENDA) (SENDA 症候群) という名称で近年報告されている⁹¹。臨床像は、早期発症の痙性対麻痺と精神遅滞からなり、これらの症状は 20 代後半 ~ 30 代前半までは安定しているが、その後は進行してパーキンソ

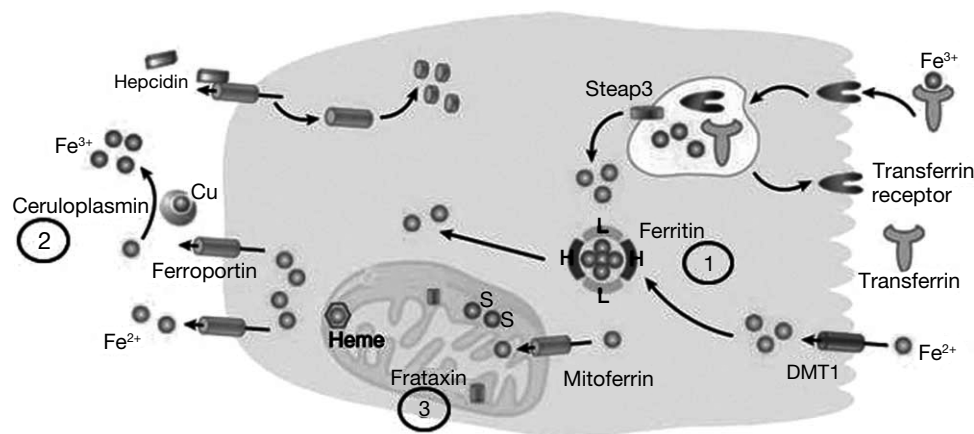


Figure 2 細胞内の鉄ホメオスタシス経路と関連する鉄蓄積を伴う神経疾患 (Madsen および Gitlin¹⁰⁵ を改変)。鉄の取り込みは、二価トランスポーター DMT1 (第一鉄, Fe^{2+} , 右下に示す) またはトランスフェリン受容体のエンドサイトーシス (第二鉄, Fe^{3+} , 右上に示す) を介して生じる。Steap3 は、トランスフェリンを介した鉄の細胞内放出に不可欠な役割を果たす三価鉄還元酵素である。フェリチンは主要貯蔵蛋白質であり、重鎖および軽鎖よりなる。フェリチン軽鎖をコードする遺伝子の変異は、神経フェリチン症に関連する (1)。鉄のホメオスタシスはヘプシジンにより調節され、これはフェロポーチン (既知の唯一の細胞鉄) に結合する。セルロプラスミンは、効率的な細胞鉄放出を仲介する鉄酸化酵素である。セルロプラスミンをコードする遺伝子の変異は、無セルロプラスミン血症を引き起こす (2)。鉄はミトフェリン (mitoferrin) を介してミトコンドリア内に入る。フラタキシンはミトコンドリア蛋白質であり、Fe-S クラスター生成とヘム生合成を仲介する。Frataxin 遺伝子の変異はフリードライヒ失調症を引き起こす (3)。

ニズムおよびジストニアに至る。他の症状として、眼球運動異常、睡眠障害、前頭葉解放徴候 (frontal release sign)、自律神経障害などが発現する。画像検査では、淡蒼球を侵す脳内鉄蓄積、黒質の低信号領域、白質変化が認められている。治療については、L-ドパ投与を試みた患者で著明な反応が得られている。基礎にある (遺伝子レベルでの) 原因は依然として不明である。

Hartig らは、ポーランド人 NBIA 患者 54 例のコホートについて報告した。この患者集団には、痙性対麻痺、ジストニア、精神症状、神経障害、視神経萎縮を伴う 1 つのサブグループが認められた。遺伝子検査により 1 つの新規 NBIA 遺伝子が同定され、4 つの異なる変異が患者 21 例で認められた⁹²。MIN 関連神経変性症を示す頭字語として MPAN (MIN-associated neurodegeneration) が提案されている。正確なデータの発表が待たれるところである。

さらに、単一の NBIA 患者に関する症例報告も複数あり、これには PD に似た症状を呈する晩期発症型の症例が含まれている^{18,93}。安静時振戦は非対称性であり、再出現性の振戦 (reemergent component) もみられた。L-ドパを投与するとジスキネジアが発現したが³、深部脳刺激療法では良好な効果が認められた。

また、脳内鉄蓄積はその他の病態でも生じ、フリードライヒ失調症 (Figure 2)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮

症 (DRPLA)、マンノシドーシス、表在性鉄沈着症 (superficial siderosis) などが挙げられるが³、鉄密度が最も高い部位はそれぞれ異なる (私信, 文献⁹⁴ および⁹⁵)。

さらに、MRI の鉄沈着所見 [「虎の目 (eye-of-the-tiger)」徴候に類似する場合がある] は、他の神経変性疾患 (多系統萎縮症など) でも観察される場合がある⁹⁶⁻⁹⁹。しかし、多系統萎縮症において、鉄蓄積は後外側被殻に特徴的にみられ、NBIA 疾患のように淡蒼球でみられることはまれである¹⁰⁰。

結 論

本稿では NBIA 症候群の原因を要約した。NBIA の主要症候群に加え、未だに遺伝子レベルで病因が解明されていない、臨床的な特徴に基づくサブグループについても検討した。NBIA 症候群を通じ、我々は、臨床的および遺伝的多様性について教訓を得ている。例えば、FA2H の検討から、単一遺伝子の複数の変異により多数の異なる臨床像が生じる機序について理解できるであろう。今後、主要症候群についてさらに幅広い臨床像が発現する可能性が高いと考えられる。また、NBIA 症候群の基礎をなす新たな遺伝子も発見されるであろう。しかし、あらゆる遺伝的原因の探索が詳細な臨床的特徴の把握に基づいていることには依然として変わりはない。したがっ

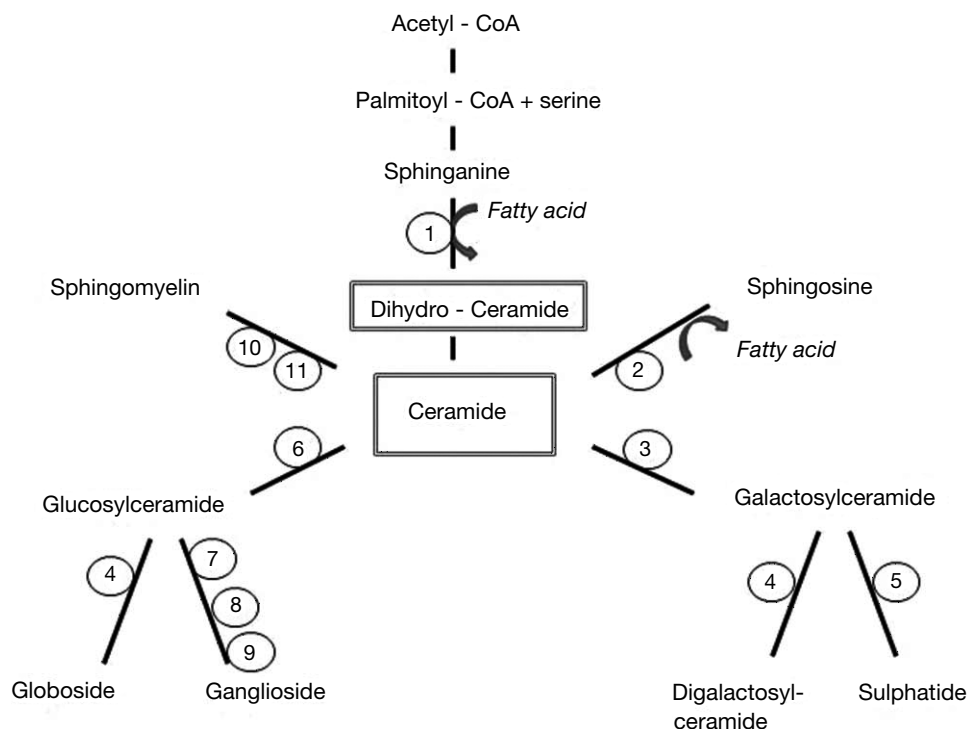


Figure 3 セラミド代謝経路の簡略図。セラミドは2つの主要ソースに由来し、それぞれ異なる細胞コンパートメントで反応が生じる。すなわち、1つは膜由来スフィンゴミエリンの加水分解、もう1つはパルミトイル CoA およびセリンからの de novo 合成である。これらの経路に関連する神経疾患を提示する (一部のみ)。King (2008)¹⁰⁶ および <http://www.sphingomap.org/> を参照のこと。1: パントテン酸キナーゼ関連神経変性症 (PKAN), 2: ファーバー病 (セラミナーゼ欠損症), 3: クラッペ病 (β ガラクトシダーゼ欠損症), 4: ファブリー病 (α ガラクトシダーゼ A 欠損症), 5: 異染色性白質ジストロフィー (セレブロシドスルファターゼ欠損症), 6: ゴーシェ病 (グルコセレブロシダーゼ欠損症), 7: テイ・サックス病 (ヘキササミニダーゼ A 欠損症), 8: GM2 ガングリオシドーシス (β ガラクトシダーゼ欠損症), 9: サンドホフ病 (ヘキササミニダーゼ A + B 欠損症), 10: PLA2G6 関連神経変性症, 11: ニーマン・ピック病 (スフィンゴミエリナーゼ欠損症)

て、NBIA 症例を経験した医師は、積極的に報告するように呼びかけたい。

注目すべき点として、NBIA 症候群の原因遺伝子の多くは、関連する代謝経路にマッピングされており、未確定の病型における遺伝子産物も関連生化学経路上に存在する可能性がある⁷⁴。また、未だ特徴が明らかにされていない関連経路に参与する別の遺伝子が、類似する症候群を引き起こしている可能性もある^{47,101}。実際のところ、セラミド [スフィンゴ脂質代謝の中心的分子で、Nアシル化 (炭素数 14 ~ 26) されたスフィンゴシン (炭素数 18) からなる] は、これらの経路において中心的役割を果たす可能性があり (Figure 3)、アポトーシスにおけるセラミドとミトコンドリアの密接に関連した役割と一致する。セラミドは多くの細胞過程に参与し (レビューは文献¹⁰² および¹⁰³ を参照)、これには Lewy 小体の病態生理やタウオパチーなどが含まれ、比較的一般的な孤発性疾患 (PD やおそらくアルツハイマー病) との共通点を示す所見が観察されている^{9,56,74}。これらの神経変性過程にお

ける鉄の役割が強調されるようになったのは、孤発性 PD 症例の黒質や β アミロイド斑沈着構造の内部に鉄が見出されたことに基づいている。また、鉄はこれらの発病機序にきわめて重要な役割を果たす可能性があり、鉄の役割を理解することで、神経変性過程そのものについての示唆が得られるであろう。

現在までのところ、NBIA 症候群に対する治療選択肢は対症療法に留まり、不十分な成績であることも多い。したがって、個々の NBIA 症候群の病態生理、臨床経過、診断基準および予後を理解することが、発症機構に即した治療法を探索する上で非常に重要である。鉄が原因として役割を果たすという仮定に基づき、遊離鉄量を減らすキレート剤が検討されている。動物モデルで示された有望な結果を受け、ヒトでの試験が開始されており、複数の単独症例で有益な効果が報告されている。ごく最近、PKAN に関する最初の第 II 相予備的オープン試験の結果が公表され、この試験では、経口鉄キレート剤 deferiprone の臨床的および放射線学的効果が、用量 25

mg/kg/日 で 6 ヶ月間評価された¹⁰⁴。試験を完了した患者 9 例のうち 6 例の病型は古典型であり、3 例は非定型の疾患像であった。罹病期間の中央値は 11 年であった。Deferiprone の忍容性は全体的に良好であった。副作用として悪心および胃痛 (44%) 等が認められたが、重篤な有害事象はみられなかった。報告の著者らは、淡蒼球鉄含量の有意な低下 (中央値: 30%, 範囲: 15 ~ 61%) を観察している。しかし、臨床的な効果 [Burke-Fahn-Marsden dystonia rating scale (BFMDRS) および medical outcome study short-form 36-item health survey (SF-36) で評価] は認められなかった。この結果の原因として、投与期間が比較的短かったこと、罹病期間が既に長期にわたっていたこと、あるいはニューロンの傷害が高度に進行しており機能の回復は不可能であったことが考えられる。さらなる研究が待たれる。

謝 辞

W. Christie と R. Gorenflos の有用な考察, T. Wolf の技術支援, N. Quinn の原稿査読に感謝する。

REFERENCES

- Perls M. Nachweis von Eisenoxyd in gewissen Pigmenten [Demonstration of iron oxide in certain pigments]. *Virchow's Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1867;39:48.
- Koeppe AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci* 2011;303:1-12.
- Koeppe AH, Morral JA, McComb RD, et al. The neuropathology of late-onset Friedreich's ataxia. *Cerebellum* 2011;10:96-103.
- Spatz H. Über den Eisennachweis im Gehirn, besonders in Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems [On the visualization of iron in the brain, especially in the centers of the extrapyramidal motor system]. *Z Ges Neurol Psychiat* 1922;77:390.
- Schenck JF, Zimmerman EA. High-field magnetic resonance imaging of brain iron: birth of a biomarker? *NMR Biomed* 2004;17:433-445.
- Hallervorden J, Spatz H. Eigenartige Erkrankung im extrapyramidalen System mit besonderer Beteiligung des Globus pallidus und der Substantia nigra.: Ein Beitrag zu den Beziehungen zwischen diesen beiden Zentren. *Z Ges Neurol Psychiat* 1922;254-302.
- Cowen D, Olmstead EV. Infantile neuroaxonal dystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1963;22:175-236.
- Shevell MI, Peiffer J. Julius Hallervorden's wartime activities: implications for science under dictatorship. *Pediatr Neurol* 2001;25:162-165.
- Stankiewicz J, Panter SS, Neema M et al. Iron in chronic brain disorders: imaging and neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics* 2007;4:371-386.
- Gregory A, Hayflick S. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet* 2009;46:73-80.
- Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation: from genes to pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:182-185.
- Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:33-40.
- Schneider SA, Aggarwal A, Bhatt M, et al. Severe tongue protrusion dystonia: clinical syndromes and possible treatment. *Neurology* 2006;67:940-943.
- Marelli C, Piacentini S, Garavaglia B, et al. Clinical and neuropsychological correlates in two brothers with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord* 2005;20:208-212.
- Egan RA, Weleber RG, Hogarth P, et al. Neuro-ophthalmologic and electroretinographic findings in pantothenate kinase-associated neurodegeneration (formerly Hallervorden-Spatz syndrome). *Am J Ophthalmol* 2005;140:267-274.
- Bozi M, Matarin M, Theocharis I, et al. A patient with pantothenate kinase-associated neurodegeneration and supranuclear gaze palsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:688-690.
- Antonini A, Goldwurm S, Benti R, et al. Genetic, clinical, and imaging characterization of one patient with late-onset, slowly progressive, pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord* 2006;21:417-418.
- Aggarwal A, Schneider SA, Houlden H, et al. Indian-subcontinent NBIA: unusual phenotypes, novel PANK2 mutations, and undetermined genetic forms. *Mov Disord* 2010;25:1424-1431.
- Yoon WT, Lee WY, Shin HY, et al. Novel PANK2 gene mutations in Korean patient with pantothenate kinase-associated neurodegeneration presenting unilateral dystonic tremor. *Mov Disord* 2010;25:245-247.
- Chung SJ, Lee JH, Lee MC, et al. Focal hand dystonia in a patient with PANK2 mutation. *Mov Disord* 2008;23:466-468.
- Fantini ML, Cossu G, Molari A et al. Sleep in genetically confirmed pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a video-polysomnographic study. *Parkinsons Dis* 2010;2010:342834.
- Awasthi R, Gupta RK, Trivedi R, et al. Diffusion tensor MR imaging in children with pantothenate kinase-associated neurodegeneration with brain iron accumulation and their siblings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:442-447.
- Hayflick SJ, Penzien JM, Michl W, et al. Cranial MRI changes may precede symptoms in Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;25:166-169.
- Cossu G, Cella C, Melis M, et al. [123I]FP-CIT SPECT findings in two patients with Hallervorden-Spatz disease with homozygous mutation in PANK2 gene. *Neurology* 2005;64:167-168.
- Hermann W, Barthel H, Reuter M, et al. [Hallervorden-Spatz disease: findings in the nigrostriatal system]. *Nervenarzt* 2000;71:660-665.
- Doi H, Koyano S, Miyatake S, et al. Siblings with the adult-onset slowly progressive type of pantothenate kinase-associated neurodegeneration and a novel mutation, Ile346Ser, in PANK2: clinical features and (99m)Tc-ECD brain perfusion SPECT findings. *J Neurol Sci* 2010;290:172-176.
- Kruer MC, Hiken M, Gregory A, et al. Novel histopathologic findings in molecularly-confirmed pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Brain* 2011;134:947-958.
- Saito Y, Kawai M, Inoue K, et al. Widespread expression of alpha-synuclein and tau immunoreactivity in Hallervorden-Spatz syndrome with protracted clinical course. *J Neurol Sci* 2000;177:48-59.
- Wakabayashi K, Fukushima T, Koide R, et al. Juvenile-onset generalized neuroaxonal dystrophy (Hallervorden-Spatz disease) with diffuse neurofibrillary and Lewy body pathology. *Acta Neuropathol* 2000;99:331-336.
- Neumann M, Adler S, Schluter O, et al. Alpha-synuclein accumulation in a case of neurodegeneration with brain iron accumulation type 1 (NBIA-1, formerly Hallervorden-Spatz syndrome) with widespread cortical and brainstem-type Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 2000;100:568-574.
- Galvin JE, Giasson B, Hurtig HI, et al. Neurodegeneration with brain iron accumulation, type 1 is characterized by alpha-, beta-, and gamma-synuclein neuropathology. *Am J Pathol* 2000;157:361-368.
- Williamson K, Sima AA, Curry B, et al. Neuroaxonal dystrophy in young adults: a clinicopathological study of two unrelated cases. *Ann Neurol* 1982;11:335-343.
- Eidelberg D, Sotrel A, Joachim C, et al. Adult onset Hallervorden-Spatz disease with neurofibrillary pathology. A discrete clinicopathological entity. *Brain* 1987;110:993-1013.
- Hartig MB, Hortnagel K, Garavaglia B, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of PANK2 mutations in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *Ann Neurol* 2006;59:248-256.

35. Kotzbauer PT, Truax AC, Trojanowski JQ et al. Altered neuronal mitochondrial coenzyme A synthesis in neurodegeneration with brain iron accumulation caused by abnormal processing, stability, and catalytic activity of mutant pantothenate kinase 2. *J Neurosci* 2005;25:689–698.
36. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 2006;443:787–795.
37. Poli M, Derosas M, Lusciati S, et al. Pantothenate kinase-2 (Pank2) silencing causes cell growth reduction, cell-specific ferroportin upregulation and iron deregulation. *Neurobiol Dis* 2010;39:204–210.
38. Castelnau P, Cif L, Valente EM, et al. Pallidal stimulation improves pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005;57:738–741.
39. Mikati MA, Yehya A, Darwish H, et al. Deep brain stimulation as a mode of treatment of early onset pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:61–64.
40. Krause M, Fogel W, Tronnier V, et al. Long-term benefit to pallidal deep brain stimulation in a case of dystonia secondary to pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord* 2006;21:2255–2257.
41. Szumowski J, Bas E, Gaarder K, et al. Measurement of brain iron distribution in Hallevorden-Spatz syndrome. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:482–489.
42. Timmermann L, Pauls KA, Wieland K, et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain* 2010;133:701–712.
43. Mylius V, Gerstner A, Peters M, et al. Low-frequency rTMS of the premotor cortex reduces complex movement patterns in a patient with pantothenate kinase-associated neurodegenerative disease (PKAN). *Neurophysiol Clin* 2009;39:27–30.
44. Rana A, Seinen E, Siudeja K, et al. Pantethine rescues a Drosophila model for pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:6988–6993.
45. Wu Z, Li C, Lv S, et al. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: insights from a Drosophila model. *Hum Mol Genet* 2009;18:3659–3672.
46. Morgan NV, Westaway SK, Morton JE, et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet* 2006;38:752–754.
47. Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, et al. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 2009;65:19–23.
48. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet* 2009;46:73–80.
49. Paisan-Ruiz C, Li A, Schneider SA, et al. Widespread Lewy body and tau accumulation in childhood and adult onset dystonia-parkinsonism cases with PLA2G6 mutations. *Neurobiol Aging* 2010 [Epub ahead of print].
50. Malik I, Turk J, Mancuso DJ, et al. Disrupted membrane homeostasis and accumulation of ubiquitinated proteins in a mouse model of infantile neuroaxonal dystrophy caused by PLA2G6 mutations. *Am J Pathol* 2008;172:406–416.
51. Adibhatla RM, Hatcher JF. Phospholipase A(2): reactive oxygen species, and lipid peroxidation in CNS pathologies. *BMB Rep* 2008;41:560–567.
52. Adibhatla RM, Hatcher JF. Lipid oxidation and peroxidation in CNS health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2010;12:125–169.
53. Engel LA, Jing Z, O'Brien DE et al. Catalytic function of PLA2G6 is impaired by mutations associated with Infantile Neuroaxonal Dystrophy but not Dystonia-Parkinsonism. *PLoS ONE* 2011;5:e12897.
54. Vinters H, Farrell M, Mischel P, et al. *Diagnostic Neuropathology*. New York: Marcel Dekker Incorporated; 1998:502.
55. Gregory A, Westaway SK, Holm IE, et al. Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase A(2). *Neurology* 2008;71:1402–1409.
56. Kruer MC, Paisan-Ruiz C, Boddaert N et al. Defective FA2H leads to a novel form of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Ann Neurol*. 2010;68:610–618.
57. Schneider SA, Bhatia KP. Three faces of the same gene: FA2H links neurodegeneration with brain iron accumulation, leukodystrophies, and hereditary spastic paraplegias. *Ann Neurol* 2010;68:575–577.
58. Najim al-Din AS, Wriekat A, Mubaidin A, et al. Pallido-pyramidal degeneration, supranuclear upgaze paresis and dementia: Kufor-Rakeb syndrome. *Acta Neurol Scand* 1994;89:347–352.
59. Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 2006;38:1184–1191.
60. Machner B, Sprenger A, Behrens MI, et al. Eye movement disorders in ATP13A2 mutation carriers (PARK9). *Mov Disord* 2010;25:2687–2689.
61. Di Fonzo A, Chien HF, Social M, et al. ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. *Neurology* 2007;68:1557–1562.
62. Williams DR, Hadeed A, al Din AS, et al. Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. *Mov Disord* 2005;20:1264–1271.
63. Behrens MI, Bruggemann N, Chana P, et al. Clinical spectrum of Kufor-Rakeb syndrome in the Chilean kindred with ATP13A2 mutations. *Mov Disord* 2010;25:1929–1937.
64. Schneider SA, Paisan-Ruiz C, Quinn NP, et al. ATP13A2 mutations (PARK9) cause neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord* 2010;25:979–984.
65. Bruggemann N, Hagenah J, Reetz K, et al. Recessively inherited parkinsonism: effect of ATP13A2 mutations on the clinical and neuroimaging phenotype. *Arch Neurol* 2010;67:1357–1363.
66. Chien HF, Bonifati V, Barbosa ER. ATP13A2-related neurodegeneration (PARK9) without evidence of brain iron accumulation. *Mov Disord* 2011;26:164–1365.
67. Zittel S, Kroeger T, Baeumer T, et al. Abnormal interhemispheric interactions in ATP13A2 mutation carriers: a TMS study. 14th Annual Meeting of the German Society of Neurogenetics, P3, 2008.
68. Paisan-Ruiz C, Guevara R, Federoff M, et al. Early-onset L-dopa-responsive parkinsonism with pyramidal signs due to ATP13A2, PLA2G6, FBXO7 and spatacsin mutations. *Mov Disord* 2010;25:1791–1800.
69. Park JS, Mehta P, Cooper AA, et al. Pathogenic effects of novel mutations in the P-type ATPase ATP13A2 (PARK9) causing Kufor-Rakeb syndrome, a form of early-onset Parkinsonism *Hum Mutat* 2011;32:956–964.
70. Farias FH, Zeng R, Johnson GS, et al. A truncating mutation in ATP13A2 is responsible for adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis in Tibetan terriers. *Neurobiol Dis* 2011;42:468–474.
71. Dick KJ, Eckhardt M, Paisan-Ruiz C, et al. Mutation of FA2H underlies a complicated form of hereditary spastic paraplegia (SPG35). *Hum Mutat* 2010;31:E1251–E1260.
72. Edvardson S, Hama H, Shaag A, et al. Mutations in the fatty acid 2-hydroxylase gene are associated with leukodystrophy with spastic paraparesis and dystonia. *Am J Hum Genet* 2008;83:643–648.
73. Garone C, Pippucci T, Cordelli DM, et al. FA2H-related disorders: a novel c.270+3A>T splice-site mutation leads to a complex neurodegenerative phenotype. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:958–961.
74. Bras J, Singleton A, Cookson MR, et al. Emerging pathways in genetic Parkinson's disease: potential role of ceramide metabolism in Lewy body disease. *FEBS J* 2008;275:5767–5773.
75. Hourani R, El-Hajj T, Barada WH, et al. MR imaging findings in autosomal recessive hereditary spastic paraplegia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:936–940.
76. Kang SY, Lee MH, Lee SK, et al. Levodopa-responsive parkinsonism in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:425–427.
77. Micheli F, Cersosimo MG, Zuniga RC. Hereditary spastic paraplegia associated with dopa-responsive parkinsonism. *Mov Disord* 2006;21:716–717.
78. Schicks J, Synofzik M, Petrusson H, Bauer P, Schöls L. Juvenile parkinsonism due to a novel SPG15 mutation. *Mov Disord* 2010;25(Suppl 2):S524.
79. Anheim M, Lagier-Tourenne C, Stevanin G, et al. SPG11 spastic paraplegia. A new cause of juvenile parkinsonism. *J Neurol* 2009;256:104–108.
80. White KD, Ince PG, Lusher M, et al. Clinical and pathologic find-

- ings in hereditary spastic paraparesis with spastin mutation. *Neurology* 2000;55:89–94.
81. Potter KA, Kern MJ, Fullbright G, et al. Central nervous system dysfunction in a mouse model of Fa2h deficiency. *Glia* 2011;59:1009–1021.
 82. McNeill A, Pandolfo M, Kuhn J, et al. The neurological presentation of ceruloplasmin gene mutations. *Eur Neurol* 2008;60:200–205.
 83. Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain* 2007;130:110–119.
 84. Chinnery PF. Neuroferritinopathy. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2005.
 85. Chinnery PF, Curtis AR, Fey C, et al. Neuroferritinopathy in a French family with late onset dominant dystonia. *J Med Genet* 2003;40:e69.
 86. Kubota A, Hida A, Ichikawa Y, et al. A novel ferritin light chain gene mutation in a Japanese family with neuroferritinopathy: description of clinical features and implications for genotype-phenotype correlations. *Mov Disord* 2009;24:441–445.
 87. McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ, et al. T2* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology* 2008;70:1614–1619.
 88. Hautot D, Pankhurst QA, Morris CM, et al. Preliminary observation of elevated levels of nanocrystalline iron oxide in the basal ganglia of neuroferritinopathy patients. *Biochim Biophys Acta* 2007;1772:21–25.
 89. Mancuso M, Davidzon G, Kurlan RM, et al. Hereditary ferritinopathy: a novel mutation, its cellular pathology, and pathogenetic insights. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:280–294.
 90. Deng X, Vidal R, Englander EW. Accumulation of oxidative DNA damage in brain mitochondria in mouse model of hereditary ferritinopathy. *Neurosci Lett* 2010;479:44–48.
 91. Kruer M, Gregory A, Hogarth P, Hayflick S. Static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA syndrome): a novel neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) phenotype [correspondence]. 2009. Abstract.
 92. Hartig MB, Iuso A, Hempel M, et al. Identification of a second major locus for neurodegeneration with brain iron accumulation. Presented at the American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, Honolulu, 2009. <http://www.ashg.org/2009meeting/abstracts/fulltext/f20691.htm>.
 93. Brueggemann N, Wuerfel JT, Petersen D, et al. Idiopathic NBIA—clinical spectrum and transcranial sonography findings. *Eur J Neurol* 2011;18:e58–e59.
 94. Waldvogel D, van GP, Hallett M. Increased iron in the dentate nucleus of patients with Friedrich's ataxia. *Ann Neurol* 1999;46:123–125.
 95. Levy M, Turtzo C, Llinas RH. Superficial siderosis: a case report and review of the literature. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:54–58.
 96. Chang MH, Hung WL, Liao YC, et al. Eye of the tiger-like MRI in parkinsonian variant of multiple system atrophy. *J Neural Transm* 2009;116:861–866.
 97. Davie CA, Barker GJ, Machado C, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in Steele-Richardson-Olszewski syndrome. *Mov Disord* 1997;12:767–771.
 98. Molinuevo JL, Munoz E, Valldeoriola F, et al. The eye of the tiger sign in cortical-basal ganglionic degeneration. *Mov Disord* 1999;14:169–171.
 99. Santillo AF, Skoglund L, Lindau M, et al. Frontotemporal dementia-amyotrophic lateral sclerosis complex is simulated by neurodegeneration with brain iron accumulation. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:298–300.
 100. Schwarz J, Weis S, Kraft E, et al. Signal changes on MRI and increases in reactive microgliosis, astrogliosis, and iron in the putamen of two patients with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:98–101.
 101. Schneider SA, Hardy J, Bhatia KP. Iron Accumulation in syndromes of neurodegeneration with brain accumulation—causative or consequential? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:589–590.
 102. Ogretmen B, Hannun YA. Biologically active sphingolipids in cancer pathogenesis and treatment. *Nat Rev* 2008;4:616.
 103. Birbes H, El Bawabb S, Obeid LM, Hannun YA. Mitochondria and ceramide: intertwined roles in regulation of apoptosis. *Advan Enzyme Regul* 2002;42:113–129.
 104. Zorzi G, Zibordi F, Chiapparini L, et al. Iron-related MRI images in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) treated with deferiprone: results of a phase II pilot trial. *Mov Disord* 2011;26:1755–1759.
 105. Madsen E, Gitlin JD. Copper and iron disorders of the brain. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:317–337.
 106. King MW. <http://www.themedicalbiochemistrypage.org/sphingolipids>. Accessed June 2011.
 107. Eiberg H, Hansen L, Korbo L, et al. Novel mutation in ATP13A2 widens the spectrum of Kufor-Rakeb syndrome (PARK9). *Clin Genet* 2011 [Epub ahead of print] Accessed June 2011.

利き手はパーキンソン病の症状優位側と相関する： 系統的レビューとメタアナリシス

Handedness Correlates with the Dominant Parkinson Side: A Systematic Review and Meta-analysis

*Anouk van der Hoorn, BSc, Huibert Burger, MD, PhD, Klaus L. Leenders, MD, PhD, and Bauke M. de Jong, MD, PhD

*Department of Neurology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands

パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) では特徴的な症状の非対称性がみられ、より広範な脳病変のある側の対側に症状が出現する。この興味深い非対称性は、PD 診断上の疾患定義に含まれているにもかかわらず、依然として未解明な点の1つである。利き手 (脳の非対称性に関する一般的指標) と症状優位側との関連性は、PD における非対称性の症状発現に関する原因因子を探索する際の糸口となる可能性がある。ただし、この潜在的な関連性については未だ議論がある。本研究の目的は、利き手と PD 症状優位側との間に関連があるか否かを明らかにすることである。我々は、横断的研究またはコホート研究を検索し、PD 患者の利き手と症状発症側が記録されている研究を特定した。PubMed, EMBASE, Web of Science をデータベースの最初から 2011 年 2 月 14 日までを対象に検索した。利き手および

PD 症状優位側に関するデータを抽出した。両データの記録はあるが、これらの関連性に言及していない研究については、論文著者に連絡して追加情報を入手した。オッズ比を固定効果 Mantel-Haenszel モデルで解析した。不均質性および公表バイアスを示す所見はわずかであった。電子的検索の結果、10 件の研究 (4,405 例の非対称性 PD 患者を含む) が特定された。右利き患者のうち、2,413 例 (59.5%) は右側、1,644 例 (40.5%) は左側の PD 症状が優位であった。左利き患者ではこの関係が逆転しており、142 例 (40.8%) は右側、206 例 (59.2%) は左側の PD 症状が優位であった。全体のオッズ比は 2.13 [95%信頼区間: 1.71 ~ 2.66] であった。利き手と PD 症状優位側は相互に強く関連し、PD 症状は利き手側に出現しやすいことが明らかになった。本稿では、潜在的な原因因子についても考察する。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 2, 2012, pp. 206–210

Key Word パーキンソン病, 疫学, 利き手, メタアナリシス

パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) では特徴的な症状の非対称性がみられ、より広範な脳病変のある側の対側に症状が出現する¹。この興味深い非対称性は、PD 診断上の疾患定義に含まれているにもかかわらず、依然として未解明な点の1つである²。利き手は、正常な脳の非対称性に関する指標として確立されており³、症状優位側との潜在的な関連性は、PD の発症に寄与する原因因子を探索する際の糸口となる可能性がある。利き手と PD 症状優位側との潜在的な関連性は早くも 1971 年に検討されており⁴、この関連性が初めて裏付けられたのは

1972 年であった⁵。ただし、この関連性については議論が続き、結果が再現されることもあれば⁶⁻⁹、否定される場合もあった^{4,10,11}。

依然として議論が続いていることを受け、本研究では、PD 患者の利き手と症状優位側との関連性に関するメタアナリシスを、コホート研究と横断的研究を対象として実施した。我々は、利き手と PD 症状発症側との間には関連があり、右利き患者は右側、左利き患者は左側の PD 症状が優位である場合が多いという仮説を立てた。

方法

今回の系統的レビューは、Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) 基準¹²、Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 基準¹³、Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR) 指針¹⁴に従って実施した。これら以外のレビューに関するプロトコルは使用しなかった。

検索方法と選択基準

横断的研究またはコホート研究を検索し、一般の孤発性 PD 患者集団の利き手と PD 症状優位側が記録されている研究を特定した。PubMed, EMBASE および Web of Science の検索は研究者 1 名 (A.H.) と神経内科医 / 研究者 1 名 (B.J.) が実施し、両名が別々のセッションにおいて「handedness または hand または handed または handers」および「Parkinson」をキーワードとして検索した。データベースは最初から 2011 年 2 月 14 日までを対象に検索した。言語による制限は行わなかった。解析対象として組み入れ可能かどうかは、まず文献の標題、次に要約で判断した。文献の要約で解析対象としての妥当性が示唆された場合には、本文全体から適格性を判断した。さらに、特定された研究の参考文献と学会抄録 (conference abstract) についても手作業で検索した。利き手 (右利きおよび左利き)、PD 症状優位側、PD 罹病期間、PD 発症時年齢に関するバイナリデータを抽出した。症状発症側および症状の強い側の両者を PD 症状優位側とみなした。症状発症側では一般に疾患進行中を通じ、より強い症状が認められることが知られている¹。両利きの被験者や左右対称性の症状を呈する PD 患者は登録に含めなかった。利き手と PD 症状優位側の評価が記載されているにもかかわらず、両者の関連性に言及していない研究については、論文著者に問い合わせた。

統計解析

公表バイアスの可能性はファンネルプロットで評価した。オッズ比の不均質性は、 χ^2 検定および I^2 統計量を用いて評価した。Cochrane Collaboration のガイドラインに基づき、不均質性については、 I^2 値が 40% 未満の場合はおそらく重要でない、75% を超える場合には注目に値すると判断した。標準的な Mantel-Haenszel 固定効果モデルを用い、利き手と PD 症状優位側との関連に関するプー

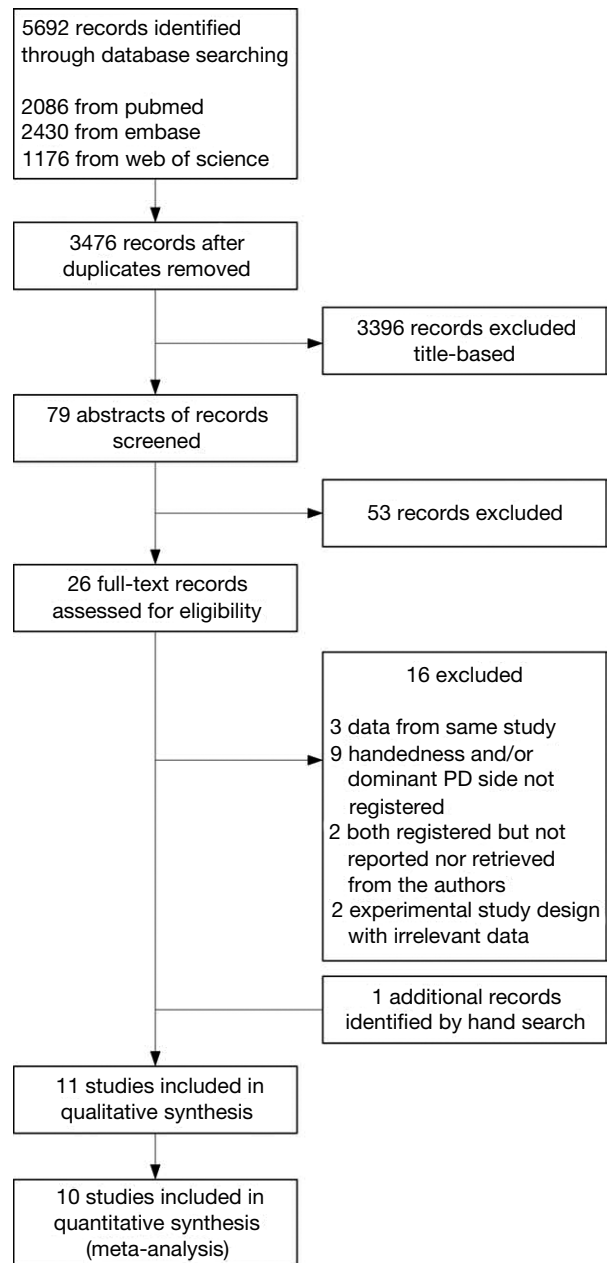


Figure 1 文献検索のフローチャート

ルした全体のオッズ比を算出した。不均質性が問題となる場合には、変量効果モデルも考慮した。統計解析は RevMan 5.1 (Cochrane Collaboration) で実施した。有意レベルは両側 $P < 0.05$ に設定した。

結果

検討した研究の詳細

電子的な検索の結果、計 3,476 件の文献 (重複なし) が特定され、うち 10 件の研究^{4,6-11,15-17} がメタアナリシス

Table 1 解析対象研究および除外研究の特徴

	n	Study type	Dominant PD side criteria	Handedness criteria	% Male	PD onset age (y)	PD duration (y)
Included studies							
Akerman et al. ¹⁵ (2010)	166	X-sect	Onset and dominant side, patient recall	Current handedness, -	-	-	-
Barrett et al. ⁶ (2010)	1015	X-sect	Onset side, chart review	Handedness, chart review	61	57	7
Reynolds and Locke ⁴ (1971)	83	X-sect	Onset side, chart review	Handedness, chart review	74	-	-
Sarwar and Lai ¹⁷ (2010)	245	X-sect	Onset side, chart review	Premorbid handedness, chart review	-	-	-
Stewart et al. ¹⁶ (2009)	425	X-sect	Onset side, patient recall	Handedness, -	64	58	8
Štochl et al. ¹⁰ (2009)	392	X-sect	Onset side, patient recall	Premorbid write-hand, patients recall	59	56	10
Uitti et al. ⁷ (2005)	1274	Cohort	Onset side, expert exam	Handedness, expert exam	66	63	7
Van der Hoorn et al. ⁸ (2011)	287	X-sect	Dominant side, chart review	Premorbid write-hand, chart review	58	57	9
Van Rooden et al. ¹¹ (2009)	258	X-sect	Onset side, chart review	Patient recall premorbid AHI scores ≤ -9 left-handed, and ≥ 9 right-handed	66	49	12
Yust-Katz et al. ⁹ (2008)	260	X-sect	Onset side, patient recall and right-left difference >4 on UPDRS-III, chart review	Write-hand, patients recall	59	30	7
Excluded studies							
Klawans ⁵ (1972)	46	X-sect	Onset side, chart review	Handedness, -	-	-	-
Munhoz et al. ¹⁸ (2010)	270	X-sect	Onset side, -	Handedness, -	53	53	12
Torres et al. ¹⁹ (2010)	302	X-sect	Onset side, expert exam	Handedness, expert exam	58	58	6

PD = パーキンソン病, X-sect = 横断的研究, AHI = Annett Handedness Inventory, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

の対象として適格であった (Figure 1)。当初 13 件の研究を対象として組み入れたが、後に 3 件を除外した。このうち 1 件は 1972 年の小規模研究であり⁵、論文著者と連絡がとれなかった。残りの 2 件^{18,19}は、提供を求めた情報が論文著者から得られなかったために除外した。解析対象とした 10 件および除外した 3 件の研究の特徴を Table 1 に示す。

対象とした 10 件の研究では、4,405 例の非対称性 PD 患者が検討されていた。このうち 2,555 例 (58%) の患者は右側の PD 症状が優位であり、1,850 例 (42%) は左側の症状が優位であった。利き手については 4,057 例 (92.1%) が右利き、348 例 (7.9%) が左利きであった。

主要解析

Mantel-Haenszel 固定効果モデルで得られたプール結果から、PD 患者は一般に利き手側に PD 症状を伴う場合が多いことが示された。右利き患者のうち、2,413 例 (59.5%) は右側、1,644 例 (40.5%) は左側の PD 症状が優位であった。左利き患者ではこの関係が逆転しており、142 例 (40.8%) は右側、206 例 (59.2%) は左側の PD 症状が優位であった。全体のオッズ比では、著明かつ統計学的に有意な関連が認められた (2.13, 95% 信頼区間: 1.71 ~ 2.66, $P < 0.0001$)。

公表バイアスおよび不均質性

ファンネルプロットで公表バイアスの存在は示されず、1 件の小規模研究 (結果はネガティブ)⁴ による単一の外れ値を除き、大きな非対称性は認められなかった (Supporting Figure 1)。研究の特徴、フォレストプロット (Figure 2)、統計解析 ($P = 0.12$, $I^2 = 36\%$) に基づき、有意な不均質性も示されなかった。Reynolds と Locke⁴ の研究では、逆方向の関連性が示唆されたが、信頼区間は大きく、1.00 を含んでいた。

考 察

系統的メタアナリシスという統計手法を用いることで、PD 症状優位側と利き手との間に実質的かつ統計学的に有意な関連があることが実証できた。右利き患者の PD 症状は右側が強い場合が有意に多く、この逆についても同様で、左利き患者の PD 症状は左側が強い場合が有意に多かった。以前からこの関連性の存在については議論されてきた。この関連性の存在を報告する既発表研究は少なく⁵⁻⁹、その一方で、この関連性を示せなかった研究もあった^{4,10,11}。しかし、逆方向の関連性、すなわち、利き手と症状の非優位側とが関連することを報告する研究もなく、この事実そのものが既に非偶然性 (nonchance relation) を示していると考えられる。

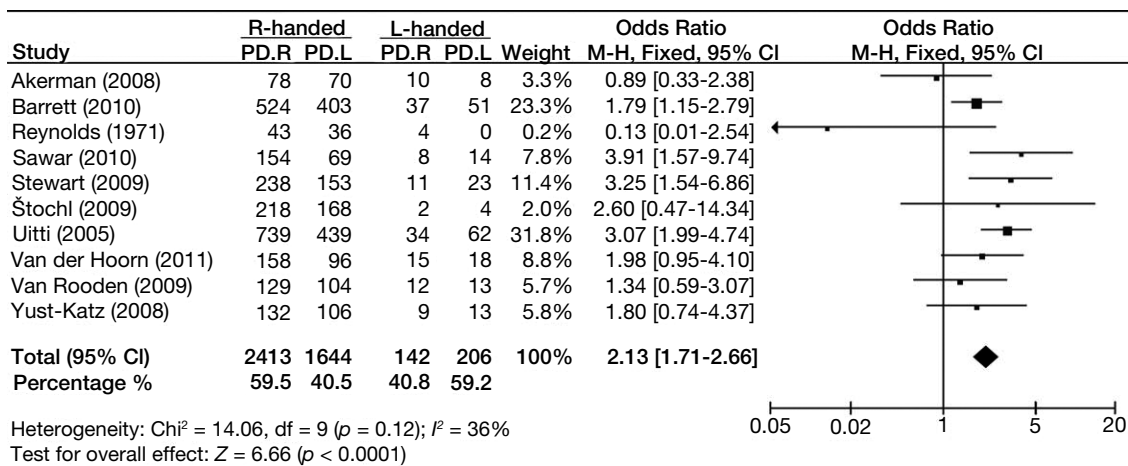


Figure 2 利き手とPD症状優位側のフォレストプロット。右利きおよび左利き患者におけるPD症状優位側の分布に関するプール結果。PD = パーキンソン病, PD.R = 右側症状優位のPD, PD.L = 左側症状優位のPD, R-handed = 右利き, L-handed = 左利き, M-H = Mantel-Haenszel, CI = 信頼区間

今回のメタアナリシスでは方法論的問題（これが研究間の結果の不一致を引き起こしてきた可能性がある）が解決されている。既発表研究では左利き患者の数が少なく、これが利き手と症状優位側は無関係であると報告されてきた主要原因の1つであろう。人口全体では約10%が左利きと推定されるが²⁰、これは今回のメタアナリシスで左利き患者が8%であったことと矛盾しない。右利き患者と左利き患者のオッズを比べる際、既発表研究のオッズ比は、例数が少なく精度に欠ける左利き患者群による影響を大きく受けている。このような患者数の少なさが、統計学的検出力の低下を招いている。今回のメタアナリシスでは、結果をプールすることにより、これらの問題が解決されている。

試験方法に関連する研究の質は、解析対象研究間で同様であった。PD症状優位側および利き手の評価法の違いにより、小さな差が生じた可能性はある。利き手は、PD発症前（premorbid）の利き手に関する患者の記憶または診療録の調査により判断された。PD症状優位側については、初発症状が報告された側に基づく場合が最も多かったが、1件の研究⁸では、症状が常により強く報告された側に基づいて推測されていた。PD症状発症側と症状優位側という2つの変数は互いに強く相関する。このことは、症状発症側では一般にその後の疾患進行中を通じ、より強い症状が認められるという事実から明らかにされている¹。また、この相関性は、患者が、利き手を使う際のPD症状により早く気づきやすいという仮説（作業関連の運動には利き手がより大きく関与するため）に異

議を唱える論拠ともなっている。

このように優位半球はPDの影響を受けやすいと考えられ、この結果を受け、明確な原因因子の特定が次の課題となるであろう。PD症状の左右差は現在のところ未解明な点の1つであるが、本研究で実際に示された利き手との関連性から、可能性のある因果関係について仮説を立てる機運が大きく高まった。この点に関しては、利き手に伴う運動コントロールの左右差について次の2つの一般的な因果関係を考慮できる。すなわち、(1) 左右どちらかの手の優先的な使用は、左右一方の代謝的要求の増加を意味し、対応する（対側の）脳半球では酸化ストレスによる負の影響が生じている可能性がある²¹。また、(2) 基礎にある大脳皮質-大脳基底核-視床回路は優位半球内に広く分布し、言語ネットワークと高度な並列関係を保ちながら機能している²²⁻²⁴。

生化学的な特徴に関して言えば、酸化ストレスの増加は、興奮性神経伝達物質^{25,26}やドパミン代謝物²¹による神経毒性に寄与する可能性がある。利き手に関連する優位半球の機能には、特に腹側頭頂前運動領域と上側頭領域の回路が関与し²⁷、これらの各領域はさらに線条体に投射する²⁸。この投射により大脳皮質-大脳基底核の相互作用が維持され、皮質機能の統合が促進される。大脳皮質-大脳基底核の相互作用では、大脳基底核を介して分離したチャンネルが生じるのに対し²⁹、緊密に相互接続した皮質野は、より共通性の高い線条体投射を行う³⁰。したがって、優位半球における大脳基底核の活動亢進は、理論上、この半球の機能的ネットワークがより拡張して

いることに起因すると考えられる。皮質線条体投射は興奮性であり、これは黒質に達する視床下核 (subthalamic nucleus; STN) 投射でも維持されている^{31,32}。これらの結果、より広範に拡張した皮質線条体投射に伴う興奮性活動や、場合によっては、黒質に収束するより強力な興奮性負荷により、徐々に興奮毒性作用が生じる可能性がある。結果として、優位半球では劣位半球に比べて強いドパミン作動系異常が生じている可能性がある。ただし、STNによる黒質の神経支配は特に黒質網様部に係り、線条体への遠心性線維の起始部である黒質緻密部には係りしない。正常な運動の左右差は、優位半球の黒質線条体ドパミンターオーバーレベル上昇に関連するという主要仮説は、ヒトでのPETによる *in vivo* イメージング³³ で支持されている。この点に関連し、ドパミン細胞数にも非対称性があることが推測される。

結 論

結論として、今回の研究により、利き手とPD症状の左右差との関連性が実証された。このことから、PDの発症に寄与する原因因子の特定という新たな課題が提示されている。

謝 辞

Prof. Ryan J. Uitti, Prof. Helen C. Roberts, Dr. Stephanie M. van Rooden に対し、各研究の追加データの提供に感謝する。A. van der Hoorn は、本研究のすべてのデータを完全に入手しており、データの完全性およびデータ解析の正確性について責任を負う。

REFERENCES

1. Pirker W. Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap: how close is it? *Mov Disord* 2003;18(Suppl 7):S43–S51.
2. Djaldetti R, Ziv I, Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:796–802.
3. Liu H, Stufflebeam SM, Sepulcre J, Hedden T, Buckner RL. Evidence from intrinsic activity that asymmetry of the human brain is controlled by multiple factors. *Neuroscience* 2009;106:20499–20503.
4. Reynolds LM, Locke S. Relation between handedness and side of onset of Parkinsonism. *Lancet* 1971;298:714.
5. Klawans HL. Relation between handedness and side of onset of parkinsonism. *Lancet* 1972;299:850.
6. Barrett MJ, Wylie SA, Harrison MB, Wooten GF. Handedness and motor symptom asymmetry in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1122–1124.
7. Uitti RJ, Baba Y, Whaley NR, Wszolek ZK, Putzke JD. Parkinson disease—handedness predicts asymmetry. *Neurology* 2005;64:1925–1930.
8. Van der Hoorn A, Bartels AL, Leenders KL, De Jong BM. Handedness and dominant side of symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:58–60.
9. Yust-Katz S, Tesler D, Treves TA, Melamed E, Djaldetti R. Handedness as a predictor of side of onset of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:633–635.
10. Štochl J, Hagtvet KA, Brozova H, Klempir J, Roth J, Ruzicka E. Handedness does not predict side of onset of motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1836–1839.
11. Van Rooden SM, Visser M, Verbaan D, Marinus J. Handedness associated to side of onset of Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:546–547.
12. Stroup DF, Berlin JA, Moton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology; a proposal for reporting. *JAMA* 2000;283:2008–2012.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
14. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1013–1020.
15. Akerman C, McElwaine T, Gordon C, Roberts HC. Is there a relationship between handedness, side of onset or worst affected side and the use of cueing methods in patients with Parkinson's disease? *Age Aging* 2008;37(Suppl 1):i42. [Abstract]
16. Stewart KC, Fernandez HH, Okun MS, Rodriguez RL, Jacobson CE, Hass CJ. Side onset influences motor impairments in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:781–783.
17. Sarwar AI, Lai EC. Handedness and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(Suppl 2):S363. [Abstract]
18. Munhoz R, Espay A, Morgante F, et al. Effect of handedness and side of onset on survival in Parkinson's disease. *Neurology* 2010;74(Suppl 2):A60. [Abstract]
19. Torres L, Nunex Y, Cosentino C. Some clinical and epidemiological features of a Peruvian cohort of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(Suppl 2):S254. [Abstract]
20. Perelle IB, Ehrman L. On the other hand. *Behav Genet* 2005;35(3):343–350.
21. Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;53(Suppl 3):S26–S38.
22. Johnson-Frey SH. The neural bases of complex tool use in humans. *Trends Cogn Sci* 2004;8:71–78.
23. Potgieser AR, de Jong BM. Different distal-proximal movement balances in right- and left-hand writing may hint at differential premotor cortex involvement. *Hum Mov Sci Epub (in press)*.
24. Binkofski F, Buccino G. Motor functions of the Broca's region. *Brain Lang* 2004;89:362–369.
25. Atlante A, Calissano P, Bobba A, Giannattasio S, Marra E, Passarella S. Glutamate neurotoxicity, oxidative stress and mitochondria. *FEBS Lett* 2001;497:1–5.
26. Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1988;1:623–634.
27. Ramayya AG, Glasser MF, Rilling JK. A DTI investigation of neural substrates supporting tool use. *Cereb Cortex* 2010;20:507–516.
28. Kemp JM, Powell TPS. The cortico-striate projection in monkey. *Brain* 1970;93:525–546.
29. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990;13:266–271.
30. Yeterian EH, Van Hoesen GW. Cortico-striate projections in the rhesus monkey: the organization of certain cortico-caudate connections. *Brain Res* 1978;139:43–63.
31. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 2007;64:20–24.
32. Obeso JA, Marin C, Rodriguez-Oroz C, et al. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol* 2008;64(suppl 2):S30–S46.
33. De la Fuente-Fernández R, Kishore A, Calne DB, Ruth TJ, Stoessl AJ. Nigrostriatal dopamine system and motor lateralization. *Behav Brain Res* 2000;112:63–68.

Abstract

剖検で確認されたパーキンソン病および多系統萎縮症における ドパミントランスポーターイメージング所見

Dopamine Transporter Imaging in Autopsy-Confirmed Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy

* **Laura D. Perju-Dumbrava, MD, Gabor G. Kovacs, MD, Susanne Pirker, MD, Kurt Jellinger, MD, Martha Hoffmann, MD, Susanne Asenbaum, MD, and Walter Pirker, MD

**Institute of Neurology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria*

***Department of Neurology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria*

ドパミントランスポーター SPECT では、パーキンソン病および多系統萎縮症におけるドパミン作動性神経変性の画像化が可能である。いくつかの研究では、ドパミントランスポーターイメージングで両疾患の鑑別が可能であり、線条体のドパミントランスポーターの結合の低下は、パーキンソン病患者に比べて多系統萎縮症患者においてより広範囲かつ対称的であることが示唆されている。本研究では、線条体のドパミントランスポーターの分布パターンを、剖検で確認されたパーキンソン病および多系統萎縮症において比較した。剖検で多系統萎縮症 (6 例) またはパーキンソン病 (8 例) と診断され、生前ドパミントランスポーターイメージングを受けていた患者を対象とした。イメージング実施時点の平均罹病期間は、多系統萎縮症患者群 3.6 年、パーキンソン病患者群 4.1 年であった。画像解析の結果、すべての患者で両側性のドパミントランスポーター結合の低下が認

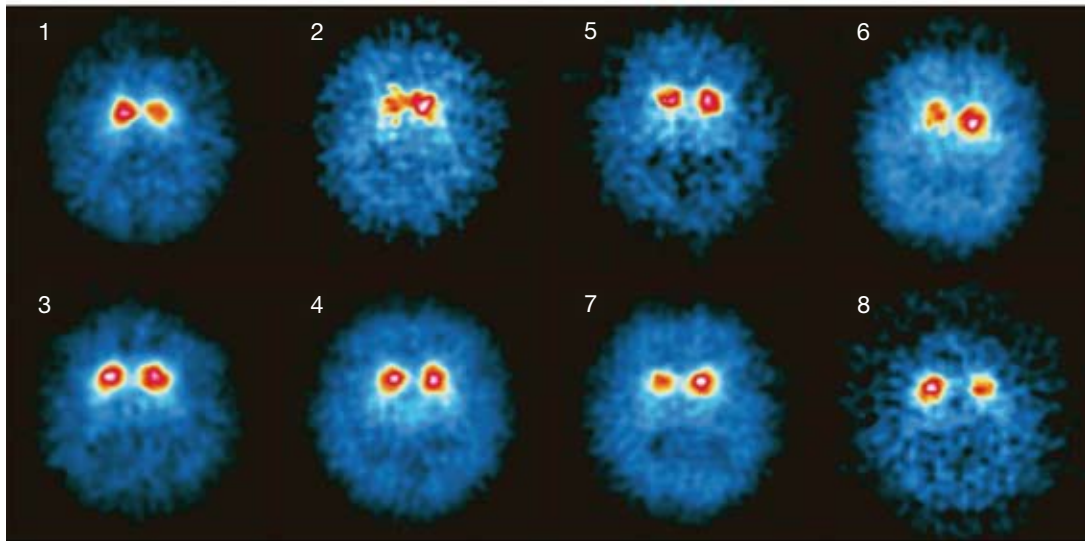
められた。線条体全体の結合率 (平均値) は、多系統萎縮症患者群で 53%、パーキンソン病患者群で 52% 低下していた。多系統萎縮症患者群の線条体における結合の非対称性は、パーキンソン病患者群に比べて顕著である傾向がみられ ($23 \pm 15\%$ 対 $10.5 \pm 7\%$, $P = 0.071$)、多系統萎縮症患者 3 例の線条体における結合の非対称性は、どのパーキンソン病患者よりも顕著であった。被殻 / 尾状核の結合比に群間差はなかった。本研究は、剖検で確認された多系統萎縮症とパーキンソン病においてドパミントランスポーターイメージング所見を比較した初めてのものである。意外なことに、線条体における結合の非対称性は、パーキンソン病患者よりも多系統萎縮症患者でより顕著である傾向が認められた。本研究の知見から、両疾患の鑑別は、線条体ドパミントランスポーター結合の垂領域解析では不可能であることが明らかになった。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 1, 2012, pp. 65–71

Key Word

ドパミントランスポーター, SPECT, パーキンソン病, 多系統萎縮症, ドパミン作動性神経変性

PD



MSA

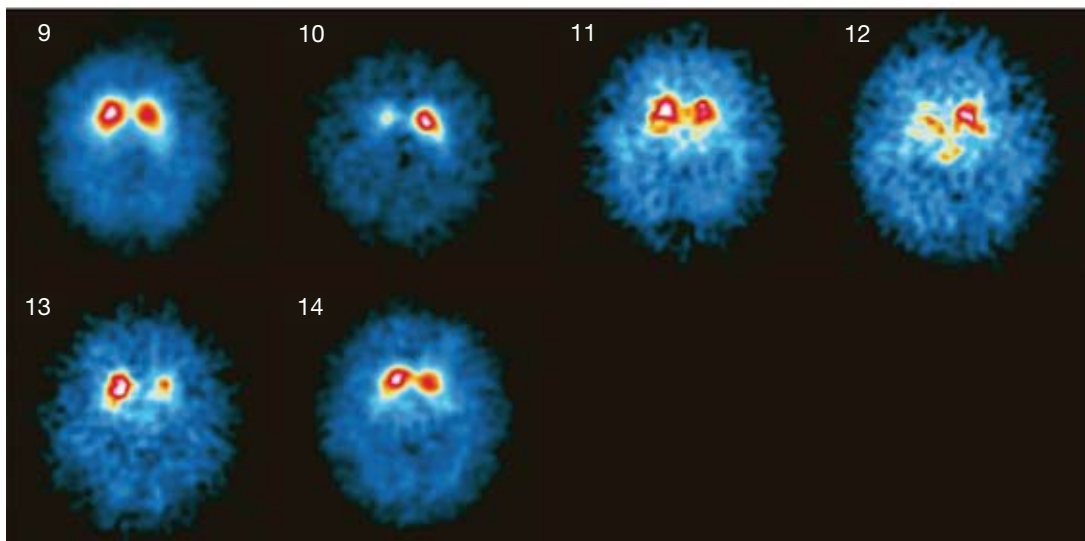


Figure 1 患者 14 例の ^{123}I - β -CIT を用いたドパミントランスポーター SPECT 所見。線条体レベルの代表的な横断像。

Abstract

レボドパ誘発性ジスキネジアを伴うパーキンソン病における運動課題遂行中の前頭前野 fMRI 所見の変化

Prefrontal Alterations in Parkinson's Disease with Levodopa-Induced Dyskinesia During fMRI Motor Task

*Antonio Cerasa, PhD, Pierfrancesco Pugliese, MD, Demetrio Messina, MD, Maurizio Morelli, MD, Maria Cecilia Gioia, PhD, Maria Salsone, MD, Fabiana Novellino, MD, Giuseppe Nicoletti, MD, Gennarina Arabia, MSc, and Aldo Quattrone, MD

*Neuroimaging Research Unit, Institute of Neurological Sciences, National Research Council, Germaneto (CZ), Italy

レボドパ (L-ドパ) 誘発性ジスキネジアは、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 治療を目的としたドパミン作動薬の長期投与による合併症で、患者の日常生活に支障を来す。最近、我々のグループは、L-ドパ誘発性ジスキネジアを伴う PD 患者の特徴として、下前頭前回に異常な容積変化がみられることを報告した。本研究では、この構造的異常と機能との関連性を機能的磁気共鳴画像 (fMRI) で探索した。ジスキネジアを伴う PD 患者 10 例およびジスキネジアのない PD 患者 10 例の「off 期」に、外的および内的なきっかけによる視覚運動課題遂行中の fMRI を撮像した。どちらの群でも課題遂

行中に行動の差は認められなかったが、MRI を解析した結果、標的とした皮質領域に有意な変化が検出された。特に、L-ドパ誘発性ジスキネジアを伴う PD 患者では、伴わない PD 患者に比べ、補足運動野の有意な活動亢進と右下前頭前回の有意な活動低下が両課題遂行中に認められた。さらに、これらの前頭前野の機能変化は、Abnormal Involuntary Movement Scale のスコアと有意に相関した。今回の fMRI 研究は、我々が以前に報告した容積変化の所見とともに、ニューロンレベルのジスキネジア発症機序における前頭前皮質の役割を強調するものである。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 3, 2012, pp. 364–371

Key Word パーキンソン病, レボドパ誘発性ジスキネジア, 機能的磁気共鳴画像 (fMRI), 下前頭前回, 補足運動野

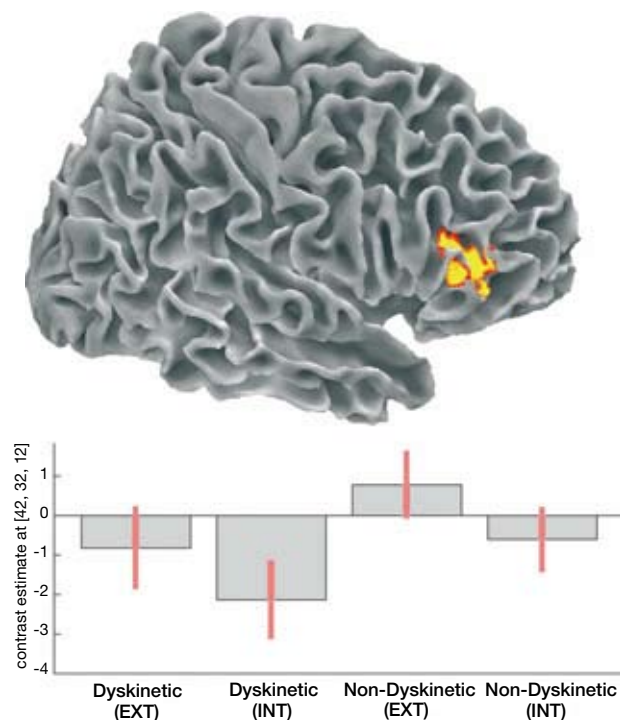


Figure 3 患者群による主要効果の結果。L-ドパ誘発性ジスキネジアを伴う患者では、伴わない患者に比べ、右下前頭前回の活動亢進が認められる (課題の内容とは無関係)。各領域についてコントラスト [外的なきっかけによる課題 (EXT) > 安静時, 内的なきっかけによる課題 (INT) > 安静時] のパラメータ推定値を患者群ごとにプロットしている。

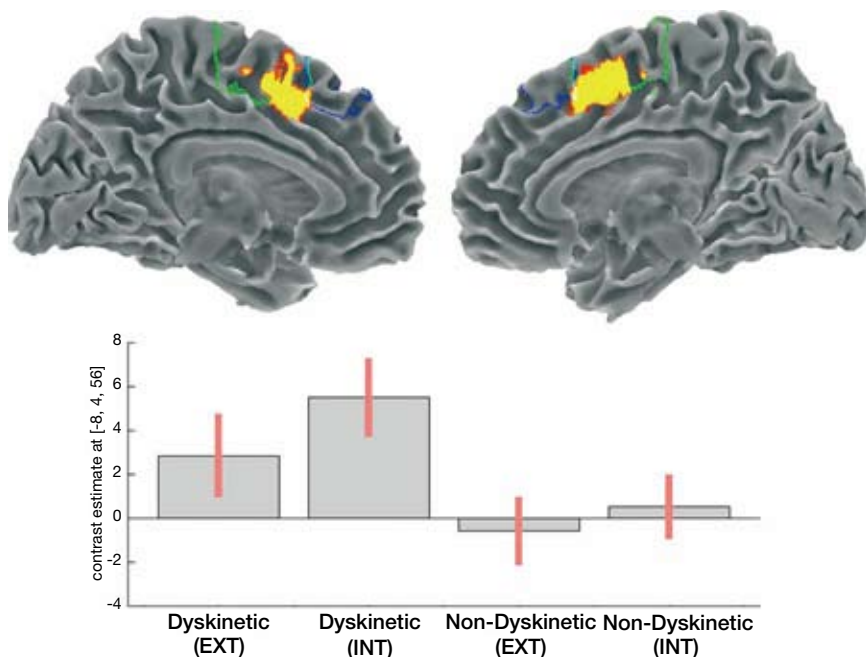


Figure 2 患者群による主要効果の結果。L-ドパ誘発性ジスキネジアを伴う患者では、伴わない患者に比べ、特に補足運動野に活動亢進が認められる（課題の内容とは無関係）。各領域についてコントラスト〔外的なきっかけによる課題（EXT）>安静時、内的なきっかけによる課題（INT）>安静時〕のパラメータ推定値を患者群ごとにプロットしている。機能的変化の空間的位置をより明確に示すため、独自のソフトウェア（BrainShow, MatLab v.5.3で作成）³²を用い、Montreal Neurological Institute (MNI) 標準脳 (single-subject brain) の明確な解剖学的区画に基づく解剖学的脳画像に統計学的マップを重ねた¹⁸。緑色の線は補足運動野の解剖学的位置を、青色の線は前補足運動野を含む内側上前頭回 (BA 8) の境界を示す。

[参考文献リストはオンライン版 (<http://onlinelibrary.wiley.com>) で閲覧可能]

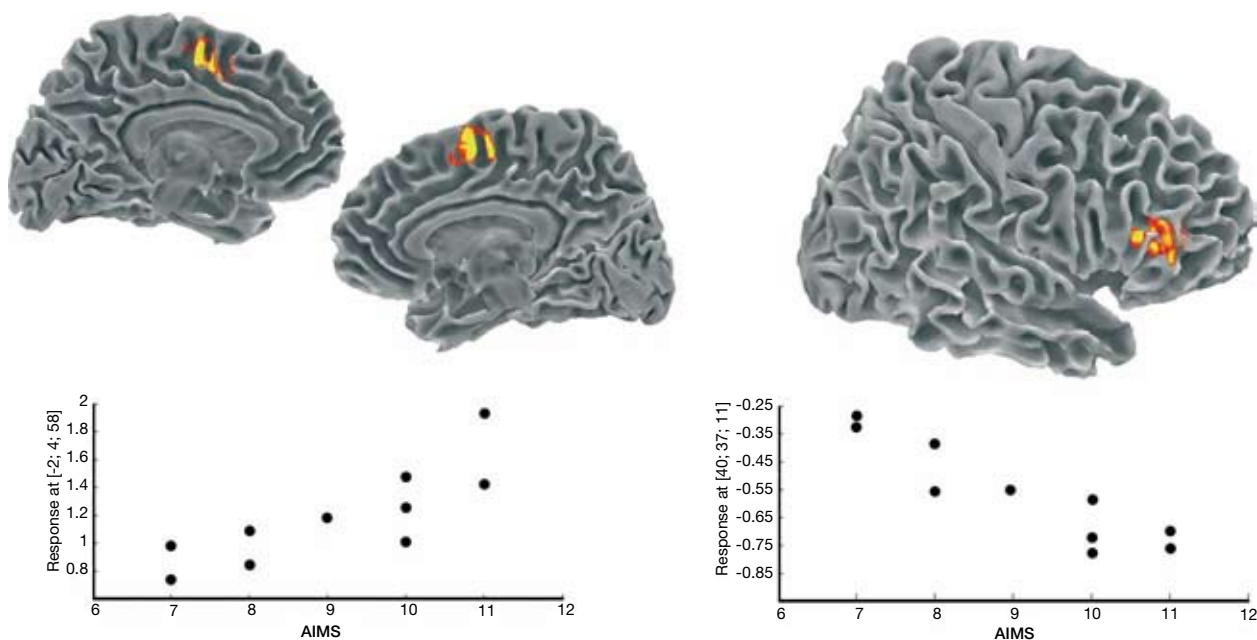


Figure 4 ジスキネジアを伴う PD 患者群における脳シグナル強度と Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) スコアとの有意な相関。下段の散布図は、外的なきっかけによる運動課題 (EXT) 遂行中の補足運動野 (左図) / 右下前頭前回 (右図) における全ボクセルの平均シグナル変化 (y 軸) と AIMS スコア (x 軸) の分布を示す。

Abstract

パーキンソン病および進行性核上性麻痺における脳内鉄蓄積のフィンガープリント

Brain Iron Deposition Fingerprints in Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy

*Kai Boelmans, MD, PhD, Brigitte Holst, MD, Marc Hackius, Jürgen Finsterbusch, PhD, Christian Gerloff, MD, Jens Fiehler, MD, and Alexander Münchau, MD

*Department of Neurology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

古典的パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) と進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) との臨床的鑑別は時に困難である。現在のところ、両疾患を高い信頼性で鑑別できるバイオマーカーは認められていない。本稿では、異常な脳内鉄蓄積が両疾患における進行中の神経変性のマーカーであり、鉄蓄積の解剖学的分布は両者で異なることを報告する。本研究では、定量的 T2' マップを、PD 患者および PSP 患者の局所脳内鉄含量のマーカーとして解析し、年齢をマッチさせた対照被験者と比較した。T2 強調および T2* 強調画像を、PD 患者 30 例、PSP 患者 12 例、対照被験者 24 例において 1.5 Tesla で撮像した。各半球内の大脳基底核、視床および白質の関心領域の平均 T2' 値を

測定した。主要所見として、PSP 患者では、PD 患者および対照被験者に比べ、尾状核、淡蒼球および被殻の T2' 値が短縮していた。段階的な線形判別分析により、PSP 患者を PD 患者および健常対照被験者から鑑別できた。すべての PSP 患者が正しく分類された。PSP 患者が健常対照被験者として誤分類された例はなく、また、健常対照被験者が PSP 患者として誤分類された例もなかった。PD 患者のうち、PSP 患者として誤分類された例は 6.7% にすぎなかった。大脳基底核における T2' 緩和時間の局所的な短縮 (該当する脳領域の鉄負荷の上昇を反映) は、PSP 患者に特徴的な所見であり、PD 患者では認められない。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 3, 2012, pp. 421–427

Key Word 進行性核上性麻痺, パーキンソン病, 大脳基底核, 脳内鉄, MRI

Table 1 対照群と患者群の背景因子および臨床的特徴

Group	n (male/female)	Age at examination, y, mean ± SD (range)	Disease duration, y, mean ± SD (range)	UPDRS part III, mean ± SD (range)	Hoehn & Yahr stage, mean ± SD (range)
Controls	24 (13/11)	62.8 ± 9.9 (42–78)	–	–	–
PD	30 (19/11)	61.5 ± 10.5 (41–80)	9.7 ± 5.2 (0.6–22.7)*	32.5 ± 11.2 (12.0–61.0)*	2.2 ± 0.8 (1.0–4.0)*
PSP	12 (4/8)	68.8 ± 8.0 (55–80)	4.5 ± 3.7 (0.7–10.3)	45.9 ± 17.6 (15.0–78.0)	3.7 ± 0.8 (2.0–5.0)

*PSP との比較で有意差あり ($P < 0.005$)。

PD = パーキンソン病, PSP = 進行性核上性麻痺, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, SD = 標準偏差

Table 2 大脳基底核および視床の T2' 値に基づく診断分類

Clinical classification (n)	Predicted group by T2', n (%)		
	Controls	PD	PSP
Controls (24)	18 (75.0)	6 (25.0)	0
PD (30)	9 (30.0)	19 (63.3)	2 (6.7)
PSP (12)	0	0	12 (100.0)

線形判別分析結果の要約。大脳基底核（尾状核，淡蒼球，被殻）および視床の T2' 値による被験者の分類を，臨床診断ごとに示す。各行は臨床診断，各列は T2' 値から予測される診断。太字は正しい診断を示す。PD = パーキンソン病，PSP = 進行性核上性麻痺

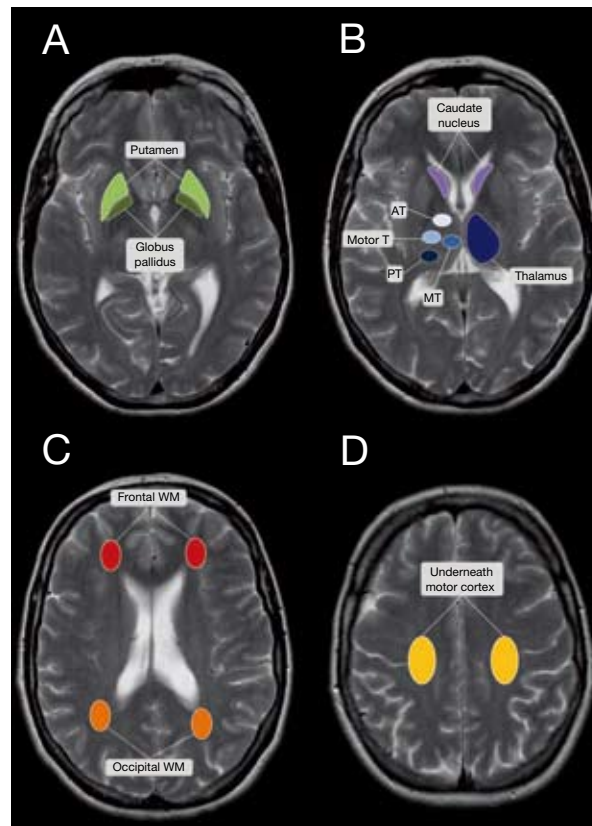


Figure 1 関心領域 (ROI) の定義。大脳基底核 ROI : (A) 淡蒼球および被殻, (B) 尾状核および4つの下位領域 (AT:前部視床, MotorT:運動性視床, PT:後部視床, MT:内側視床) を含む視床。白質 (WM) ROI : (C) 前頭葉および後頭葉 WM, (D) UMC: 底部運動皮質

Abstract

パーキンソン病に伴う抑うつにおけるセロトニン作動性 1A 受容体障害の役割

Role of Serotonergic 1A Receptor Dysfunction in Depression Associated with Parkinson's Disease

*Benedicte Ballanger, PhD, Helene Klinger, PsyD, Julien Eche, MD, Jérôme Lerond, MD, Anne-Evelyne Vallet, MD, Didier Le Bars, PharmD, PhD, Leon Tremblay, PhD, Véronique Sgambato-Faure, PhD, Emmanuel Broussolle, MD, PhD, and Stéphane Thobois, MD, PhD

*CNRS, UMR 5229, Centre de Neurosciences Cognitives, Bron, France

抑うつは、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) においてよくみられるが、その病態生理は依然として不明である。最近の 2 件の研究では、セロトニン作動系のシナプス前レベルでの役割が検討されている。本研究の目的は、 ^{18}F -MPPF PET を用い、シナプス後のセロトニン作動系障害が PD に伴う抑うつの病態生理に及ぼす影響を検討することである。抑うつを伴う PD 患者 4 例と抑うつを伴わない PD 患者 8 例を本試験に登録した。各患者に対し、 ^{18}F -MPPF (選択的セロトニン 1A 受容体アンタゴニスト) を用いた PET を実施した。 ^{18}F -MPPF 取り込みを、2 つの PD 患者群および条件をマッチさせた健常被験者 7 例において、統計的パラメトリックマッピングを用いてボクセルごとに比較した

[未補正 (uncorrected) $P < 0.001$]。抑うつを伴わない PD 患者と比較した場合、抑うつを伴う患者では、トレーサ取り込みの低下が左海馬、右島、左上側頭皮質、眼窩前頭皮質で認められた。対照群と比較した場合、抑うつを伴わない PD 患者では、 ^{18}F -MPPF 取り込みの低下が両側の下前頭皮質、右腹側線条体、島で認められた。対照群と比較した場合、抑うつを伴う PD 患者では、 ^{18}F -MPPF 取り込みの低下が左背側前帯状皮質、眼窩前頭皮質、右海馬領域、側頭皮質で認められた。今回の画像研究から、辺縁系のセロトニン 1A 受容体神経伝達の異常が、PD 患者の抑うつの基礎にある神経機構に関与している可能性が示唆される。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 1, 2012, pp. 84–89

Key Word パーキンソン, 抑うつ, セロトニン, PET, ^{18}F -MPPF

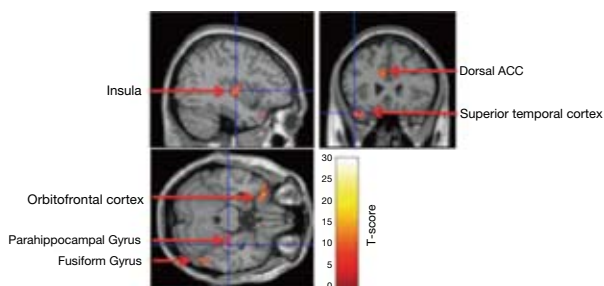


Figure 2 対照群と比較して抑うつを伴う PD 患者において ^{18}F -MPPF 結合レベルが低かった領域。これらの領域は、側頭皮質、眼窩前頭皮質、島皮質、背側前帯状皮質 (ACC)、海馬傍皮質からなる。SPM 5 で得られた解剖学的な脳 MRI 画像上に重ね合わせて示す。

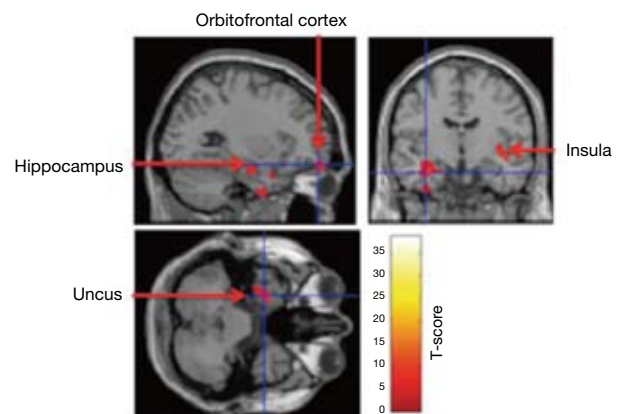


Figure 3 抑うつを伴わない PD 患者と比較して抑うつを伴う PD 患者において ^{18}F -MPPF 結合レベルが低かった領域。これらの領域は、島皮質、眼窩前頭皮質、海馬からなる。SPM 5 で得られた解剖学的な脳 MRI 画像上に重ね合わせて示す。

Abstract

常同症 (stereotypy) : 批判的評価と臨床的に有用な定義の提案

Stereotypies: A Critical Appraisal and Suggestion of a Clinically Useful Definition

*Mark J. Edwards, PhD, Anthony E. Lang, MD, and Kailash P. Bhatia, MD

*Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, UCL Institute of Neurology, Queen Square, London, UK

運動異常症の臨床分類は、その障害を表す用語の正確な定義を基礎に成り立っている。我々は、常同症 (stereotypy) という用語が現在、臨床的および学術的使用に必要とされる正確さを全く欠いており、臨床的に有用な診断カテゴリーが提示されておらず、病態生理学的に関連する一連の病態の定義付けもなされていないことを指摘する。常同症の概念の定義付けが難しいという状況は今に始まったことではなく、これは我々が検討

した本用語の歴史の変遷からも明らかである。我々は、この歴史的背景を総合的にまとめるとともに、臨床医が特定の運動障害について関連カテゴリーのチック (tics) ではなく常同症というカテゴリーを使用する必要があると感じた理由を探索する。また、現在の研究および実地臨床における本用語の多重使用について論じ、これらに基づいて新たな定義と分類を提案する。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 2, 2012, pp. 179–185

Key Word 常同症, チック, 定義

Table 1 常同症の原因

Physiological
Non-goal directed repetitive movements that occur as part of normal development (body rocking, head nodding), which are expected to follow a normal progression and largely disappear over time. (see Video, Segment 2).
Primary
Patients who have a stereotypy as the only clinical sign without history of developmental delay, psychiatric disorder, Tourette's syndrome, or other secondary or degenerative cause
Secondary
Developmental delay, autistic spectrum disorder
Basal ganglia lesion (see Video, Segment 4)
Tourette's syndrome
Postinfectious (see Video, Segment 3)
Encephalitis lethargica
Paraneoplastic
Associated with anti-NMDA antibodies
Drug induced
Amphetamines and other psychostimulants
Confinement or sensory deprivation (eg, deafness, blindness)
Heredo-Degenerative
Rett's syndrome (see Video, Segment 1)
Neuroacanthocytosis
Neuronal brain iron accumulation
Frontotemporal dementia
Wilson's disease
Lesch-Nyhan syndrome

Table 2 常同症と混同されやすい病態

Motor tics
Tardive dyskinesia (see Video, Segment 5)
"Motor habits" occurring as part of preparation for certain voluntary movements (eg, in sportspeople)
Restless legs syndrome
Automatisms in the context of epileptic seizures
Repetitive behaviors in the context of psychiatric disorders such as schizophrenia and obsessive compulsive disorder that occur secondary to a delusional belief or obsessive thought
Secondary causes of head nodding (eg, cerebellar disorders, third ventricular cysts, congenital nystagmus, spasmus nutans)

[動画ファイルはオンライン版 (<http://onlinelibrary.wiley.com>) で閲覧可能]

NMDA = N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartate)

[動画ファイルはオンライン版 (<http://onlinelibrary.wiley.com>) で閲覧可能]

Abstract

パーキンソン病におけるピサ症候群：臨床的特徴・筋電図所見・放射線学的所見

Pisa Syndrome in Parkinson's Disease: Clinical, Electromyographic, and Radiological Characterization

* **Cristina Tassorelli, MD, PhD, Anna Furnari, MD, Simona Buscone, MD, Enrico Alfonsi, MD, Claudio Pacchetti, MD, Roberta Zangaglia, MD, Anna Pichiecchio, MD, Stefano Bastianello, MD, Alessandro Lozza, MD, Marta Allena, MD, Monica Bolla, MD, Giorgio Sandrini, MD, Giuseppe Nappi, MD, and Emilia Martignoni, MD

*IRCCS "National Neurological Institute C. Mondino" Foundation, Pavia, Italy

**Department of Public Health and Neurosciences, University of Pavia, Pavia, Italy

体幹の姿勢異常はパーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) の典型的な症状である。ピサ症候群, すなわち, 矢状面での軽度回旋を伴う筋緊張性の体幹側屈も, そのうちの1つである。本研究では, ピサ症候群の臨床的特徴, 筋電図所見, および放射線学的所見を, PD 患者 20 例を対象として検討した。体幹屈曲を伴う患者全例が, 筋電図検査および放射線学的検査 (X 線検査および CT スキャン) を受けた。ピサ症候群を伴う PD 患者群の臨床的特徴を, 体幹屈曲を伴わない PD 患者の対照群と比較した。ピサ症候群を伴う PD 患者群は, PD 症状の非対称性に関するスコアが対照群よりも有意

に高かった。ピサ症候群を伴う PD 患者群の大部分で, 体幹屈曲は PD 症状発症側の対側に認められた。筋電図では, 異常な緊張性過活動が屈曲側の胸椎部傍脊柱筋と腹斜筋に認められた。腰椎部傍脊柱筋の CT 所見として, 屈曲側でより著しい筋萎縮がみられ, 萎縮の分布には頭側と尾側で差 (gradient) が認められた。ピサ症候群は, 進行期 PD の合併症の1つであり, PD 症状の非対称性が高く, 症状の弱い側の背部傍脊柱筋に過活動が検出される患者サブグループに発現すると考えられる。この姿勢異常は注目に値し, 併存症および疼痛を予防するため, 適切かつ早期に治療する必要がある。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 2, 2012, pp. 227–235

Key Word ジストニア, パーキンソン, 神経画像検査, 疼痛, 脊柱側弯

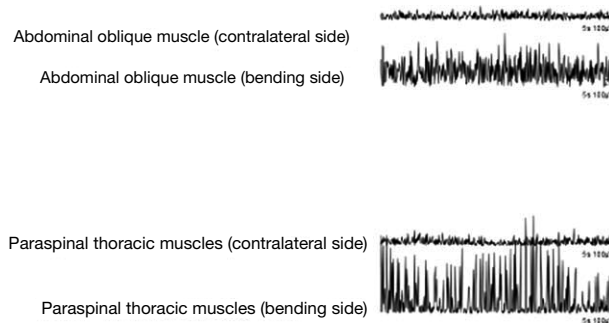


Figure 2 直立状態で記録した筋電図の代表例。左側に屈曲したピサ症候群の PD 患者 1 例における腹斜筋および胸椎部傍脊柱筋 (T7 ~ T8 レベル)。持続性の緊張性活動が左側の胸椎部傍脊柱筋と腹斜筋に認められた。

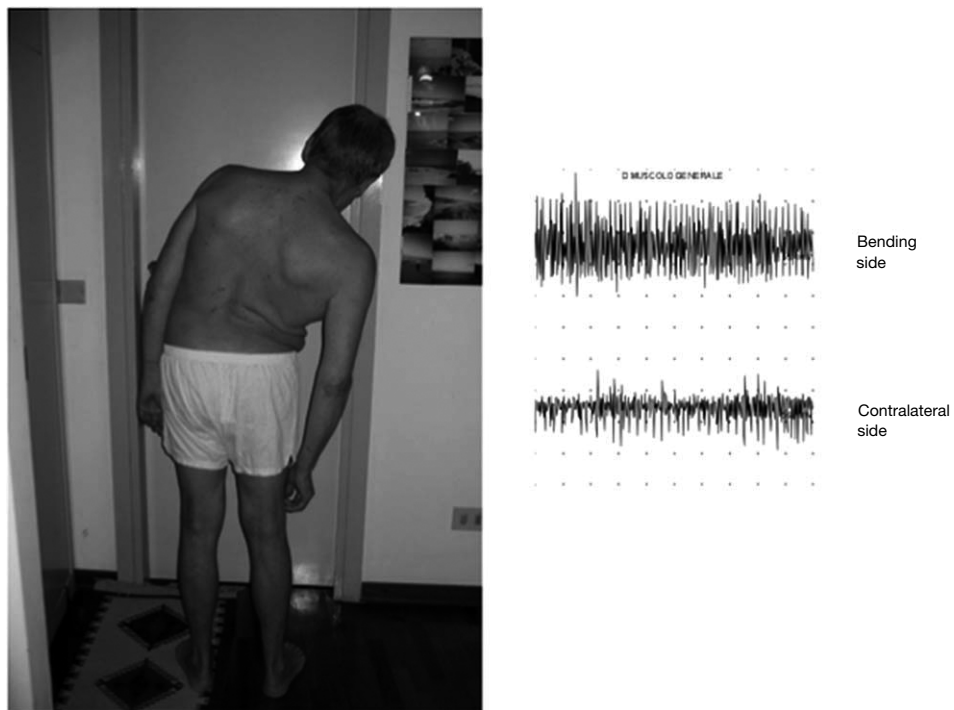


Figure 1 右側に屈曲したピサ症候群のPD患者1例（代表例）。臨床評価時、左側背部の腰椎部傍脊柱筋に肥厚の所見が認められた一方、右側ではほぼ触知されなかった。T10レベルの筋電図では屈曲側の過活動が認められた。[カラーの図はオンライン版 (<http://onlinelibrary.wiley.com>) で閲覧可能]。

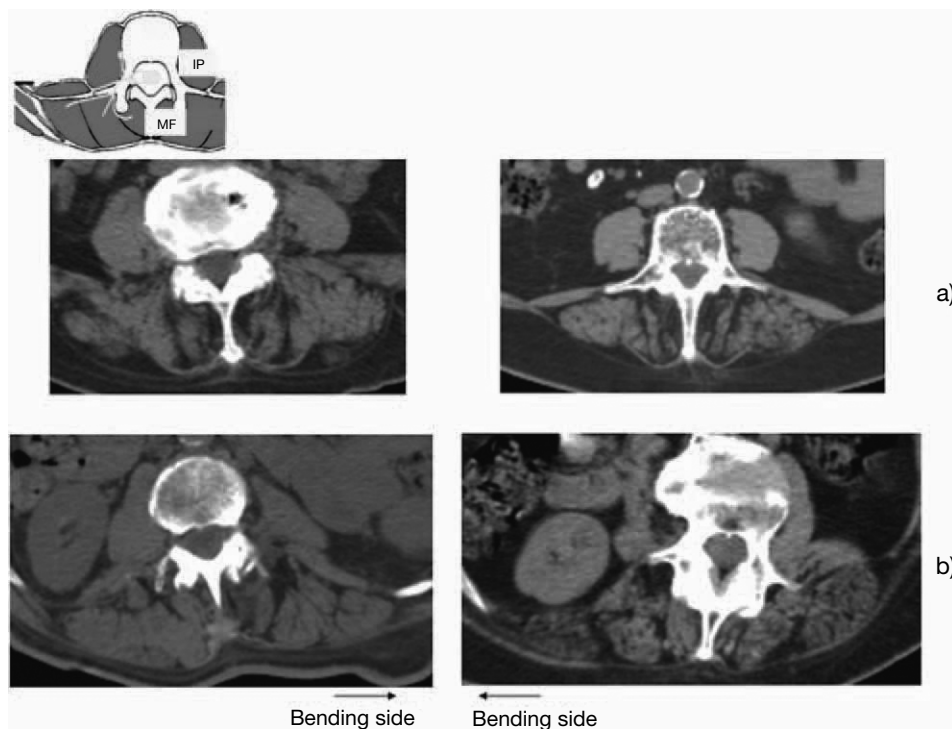


Figure 4 a: 多裂筋 (MF) が腸腰筋 (IP) よりも大きく関与することを示す代表例。b: 傍脊柱筋萎縮の非対称性分布を示す代表例。注目点として、萎縮は屈曲側のほうが顕著である。[カラーの図はオンライン版 (<http://onlinelibrary.wiley.com>) で閲覧可能]。

Abstract

非運動症状と運動症状の比較：パーキンソン病患者の健康状態への影響はどの程度か？

Nonmotor Versus Motor Symptoms: How Much Do They Matter to Health Status in Parkinson's Disease?

*Claire Hinnell, MD, Catherine S. Hurt, PhD, Sabine Landau, PhD, Richard G. Brown, PhD, and Michael Samuel, FRCP, on behalf of the PROMS-PD Study Group

*Department of Neurology, King's College Hospital, King's Health Partners, London, United Kingdom

エビデンスから、運動症状および非運動症状の両者がパーキンソン病患者の健康状態に影響することが示唆されている。依然明らかにされていないのは、これらの臨床的変数が変化した場合に健康状態がどの程度変化するかということである。また、不安が、抑うつとは独立した形で、健康状態の予測因子として検討されたことはほとんどない。本研究では、階層的重回帰分析および標準化β係数を用い、パーキンソン病 (Parkinson's Disease; PD) 患者 462 例の診断確定コホート (prevalent cohort) において、健康状態 [Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ) で評価] に対する周知のパーキンソン病症状 5 領域 (運動症状、抑うつ、不安、認知障害、その他の非運動症状) の相対的影響を検討した。健康状態のスコアに関し、分散 (variance) の 19.6% は年齢、併存疾患の数、罹病期間、レボドパ換

算用量で説明できた。年齢が低いほど、健康状態が不良であることが予測された。完全回帰モデル (試験開始前の変数と症状 5 領域すべてを含む) では、健康状態に関する分散の 56% が説明できた。抑うつに関する標準化β係数は、運動症状、不安、その他の非運動症状のそれぞれ 2.1 倍、1.6 倍、1.3 倍であった。今回の知見から、パーキンソン病患者の健康状態に対する各臨床的変数の相対的影響をランク付けすることができ、抑うつが健康状態に及ぼす影響は運動症状による影響の 2 倍以上であることが明らかになった。不安およびその他の非運動症状も、パーキンソン病患者の健康不良状態に関する重要な独立決定因子である。本研究結果は、パーキンソン病患者の個別ケアの策定やサービス計画の立案に役立つであろう。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 2, 2012, pp. 236–241

Key Word パーキンソン病, 健康状態, 抑うつ, 非運動症状, 相対的影響

Table 2 PDQ-8 スコアの最終的重回帰分析の結果 (最終モデル)

Independent variables	Standardized regression (beta) coefficients	P value	Regression coefficients	95% CI	Adjusted R^{2a}
Sex	0.006	.857	0.073	-0.718 to 0.864	0.562 ($P < .001^b$)
Age	-0.141	< .001 ^b	-0.081	-0.124 to 0.039	
Living alone	0.047	.144	0.684	-0.235 to 1.604	
No. of physical of health conditions	0.055	.108	0.194	-0.043 to 0.431	
Duration of PD (y)	0.096	.009 ^b	0.095	0.024 to 0.167	
LEDD	0.074	.039 ^b	0.001	0.000 to 0.001	
ACE-R	-0.043	.224	-0.025	-0.064 to 0.015	
UPDRS-III	0.148	< .001 ^b	0.076	0.039 to 0.113	
HADS-A	0.196	< .001 ^b	0.259	0.152 to 0.366	
ONMS ^c	0.232	< .001 ^b	0.053	0.036 to 0.069	
HADS-D	0.308	< .001 ^b	0.503	0.373 to 0.633	

^a 補正後 R^2 : 検討したすべての独立変数を含むモデルで説明可能な PDQ-8 の分散の推定割合。

^b 統計学的に有意。

^c Non-Motor Symptom Scale から気分および認知機能の項目を除いたもの。

Table 3 完全回帰モデルから各変数を除いた算出結果 (各変数固有の分散の割合)

Independent variables	Full model standard R^2	Standard R^2 with variable removed	Unique percent variance explained by variable
HADS-D	0.573	0.517	5.6%
ONMS ^a	0.573	0.536	3.7%
HADS-A	0.573	0.551	2.2%
UPDRS-III	0.573	0.560	1.3%
ACE-R	0.573	0.571	0.2%

^a Non-Motor Symptom Scale から気分および認知機能の項目を除いたもの。

パーキンソン病における軽度認知障害の診断基準： Movement Disorder Society 作業部会のガイドライン

Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: *Movement Disorder Society Task Force Guidelines*

*Irene Litvan, MD, Jennifer G. Goldman, MD, MS, Alexander I. Tröster, PhD, Ben A. Schmand, PhD, Daniel Weintraub, MD, Ronald C. Petersen, MD, PhD, Brit Mollenhauer, MD, Charles H. Adler, MD, PhD, Karen Marder, MD, Caroline H. Williams-Gray, MRCP, PhD, Dag Aarsland, MD, PhD, Jaime Kulisevsky, MD, PhD, Maria C. Rodriguez-Oroz, MD, PhD, David J. Burn, MD, FRCP, Roger A. Barker, BSc, MBBS, MRCP, PhD, and Murat Emre, MD

*Division of Movement Disorders, Department of Neurology, University of Louisville, Louisville, Kentucky, USA; and Movement Disorders Program, Frazier Rehab Neuroscience Institute, Louisville, Kentucky, USA

軽度認知障害は、非認知症のパーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) 患者に一般的にみられ、認知症の前兆である可能性もある。その重要性に鑑み、Movement Disorder Society は作業部会に対し、PD における軽度認知障害の診断基準を明示するよう委託した。提案された診断基準は、文献レビューと専門家の合意に基づくものである。本論文ではガイドラインを提示し、その臨床症状と診断方法を明らかにする。ただし、今後さらなる研究を通じてこの臨床症候群の疫学、臨床

像、神経生物学、評価、長期経過に関する我々の理解が深まるにつれて、本診断基準の妥当性の検証や、場合によっては改良版の作成が必要になるであろう。これらの診断基準は今後の研究の取り組みを推進し、進行性の認知機能低下および認知症のリスクが高く認知症発症前 (predementia) 段階での臨床的介入が有益となりうる PD 患者をごく初期段階で特定するのに役立つものと考えられる。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 3, 2012, pp. 349–356

Key Word パーキンソン病, 認知, 軽度認知障害, 診断基準, 認知症

Table 1 パーキンソン病における軽度認知障害 (PD-MCI) の診断基準

I. 選択基準

- ・英国 PD Brain Bank 基準²⁰に基づくパーキンソン病の診断。
- ・確立した PD を背景に認知能力の段階的低下がみられる (患者や情報提供者による報告, または臨床医の観察)。
- ・認知障害が正式な神経心理学的検査または 1 種類の全般的認知能力評価尺度で認められる (詳細はセクション III 参照)。
- ・認知障害の程度は、患者の機能的自立を大きく妨げるほどではないが、複雑な機能的タスクの遂行は若干難しい場合がある。

II. 除外基準

- ・Movement Disorder Society 作業部会提案の基準¹⁸に基づく、PD における認知症の診断。
- ・認知障害に関する他の主要原因がある (例: せん妄, 脳卒中, 大うつ病, 代謝異常, 薬剤の有害作用, 頭部外傷)。
- ・他に PD 関連の併存症 (例: 運動障害, 重度の不安, 抑うつ, 日中過眠, 精神病) があり、臨床医の意見では、認知機能検査成績に大きく影響している。

III. PD-MCI の具体的なガイドライン (カテゴリー: レベル I およびレベル II)

A. レベル I (簡易評価)

- ・PD での使用の妥当性が確認された 1 種類の全般的認知能力評価尺度で障害が認められる^a, または
- ・一連の神経心理学的検査が限定的に実施されており (すなわち, 5 つの認知機能領域それぞれについて実施された検査が 1 種類以下, または, 評価された認知機能領域が 4 つ以下), 2 種類以上の検査で障害が認められる。

B. レベル II (包括的評価)

- ・神経心理学的検査として, 5 つの認知機能領域 (注意・作業記憶, 遂行機能, 言語, 記憶, 視空間認知能力) それぞれについて 2 種類の検査が実施されている^b。
- ・2 種類以上の神経心理学的検査で障害が認められる。すなわち, 1 つの認知機能領域に関する 2 種類の検査, または, 2 つの認知機能領域に関する各 1 種類の検査で障害が認められる。
- ・神経心理学的検査による障害の判定は下記による:
 - 検査成績が適切な基準を約 1 ~ 2 標準偏差 (SD) 下回る, または
 - 連続的に実施された認知機能検査で, 検査成績が有意に低下, または
 - 推定される発症前 (premorbid) レベルから検査成績が有意に低下。

IV. PD-MCI のサブタイプ分類 (オプションの評価。5 つの認知機能領域それぞれについて 2 種類の検査が実施されている必要がある。研究目的での使用が強く推奨される。)^c

- ・単一領域型 PD-MCI : 1 つの認知機能領域に関する 2 種類の検査で異常がみられ (該当領域を特定する), 他の領域に障害はない, または
- ・複数領域型 PD-MCI : 2 つ以上の認知機能領域において 1 種類以上の検査で異常がみられる (該当領域を特定する)。

^aTable 2 (PD での妥当性が確認された全般的認知能力に関する評価尺度の例) を参照。

^bTable 3 (5 つの認知機能領域に関する神経心理学的検査の例) を参照。

^cサブタイプ分類が適用できるのは, 5 つの認知機能領域のそれぞれについて 2 種類以上の検査が実施された PD-MCI 患者のみである。

[参考文献リストはオンライン版 (<http://onlinelibrary.wiley.com>) で閲覧可能]

Table 2 全般的認知能力の評価および認知症発症前の認知機能 (premorbid intelligence) の推定を目的とした神経心理学的評価尺度の例*

Assessment	Neuropsychological Tests ⁴⁰	Estimated Time of Test, min
Global cognition	MoCA ^{22,58}	10
	PD-CRS ^{24,59}	15
	SCOPA-COG ^{59,60}	15
	MDRS ^{23,59,61}	20 to 30
Estimated premorbid intelligence	NART ⁴⁰	5
	WTAR ⁴⁰	5

これらの検査の一部は著作権で保護されており、使用に際して著者の許諾を必要とする。PD-CRS は Movement Disorders Society が所有する評価尺度 (www.movementdisorders.org/publications/rating_scales/ 参照)。

* 文献⁵⁷ (National Institute of Neurological Disorders and Stroke. NINDS common data elements. 2011. Available at: www.ninds.nih.gov/research/clinical_research/toolkit/common_data_elements.htm.) も参照。

略語: MoCA = Montreal Cognitive Assessment, PD-CRS = Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale, SCOPA-COG = Scales for Outcomes of Parkinson's disease-Cognition, MDRS = Mattis Dementia Rating Scale

Table 3 認知機能領域検査の例と検査所要時間*

Cognitive Domain	Neuropsychological Tests ⁴⁰	Estimated Time of Test, min
Attention and working memory	WAIS-IV (or earlier version) Letter Number Sequencing	5
	WAIS-IV Coding (or earlier version) or other substitution task, written or oral	5
	Trail Making Test ^a	5 to 10
	Digit span backward or digit ordering	5
	Stroop color-word test	5 to 10
Executive function	Wisconsin Card Sorting Test (CST), or modified CST (Nelson's modification)	15
	Tower of London test-Drexel version, or Stockings of Cambridge (CANTAB)	10 to 15
	Verbal fluency test, such as letter fluency (COWAT or similar tests), category fluency (animals, supermarket, or similar), or alternating fluency tasks (if a well-standardized version is used). Not more than one verbal fluency test abnormality should be used to satisfy the MCI criterion of two abnormal test performances because of the strong relationship among these tests;	5
	10 points Clock Drawing Test	
Language	WAIS-IV (or earlier version) Similarities	10 to 15
	Confrontation naming task, such as Boston Naming Test (or short-form validated in PD) or Graded Naming Test	5 to 15
Memory ^b	Word list learning test with delayed recall and recognition conditions, such as Rey's Auditory Verbal Learning Test, California Verbal Learning Test, Hopkins Verbal Learning Test, and Selective Reminding Test	10 to 20
	Prose recall ^c test with a delayed recall condition, such as Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory subtest (or earlier version) or Rivermead Behavioural Memory Test paragraph recall subtest	10 to 15
	Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVM-T-R)	10 to 15
Visuospatial ^c function	Benton's Judgment of Line Orientation	5 to 10
	Hooper Visual Organization Test	10
	Clock copying (e.g., Royall's CLOX)	5

類似性の高い2種類の検査(例, 2種類のリスト学習検査または2種類のストーリー想起検査)により, 2種類の検査スコアの異常という軽度認知障害(MCI)基準に合致していると判断すべきではない。同様に, 同一の検査に由来する相関性の高いスコア(例, 単語リストの即時想起と遅延想起)により, 検査2種類の異常という基準に合致していると判断すべきではない。相関性の高い2種類のスコアにおける異常は, 障害の存在に関する信頼性を高めるに過ぎない。

* 文献⁴⁰ (Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological Assessment, 4th ed. New York. Oxford University Press: Oxford University Press; 2004.) も参照。

^aTrail Making Test (TMT) Part A およびストロープ検査 color-word 課題 (色名単語の読みと色の命名に関するサブテスト)⁴⁸ が本目的で使用可能。TMT とストロープ課題サブテストは時間計測を伴い, マニュアル反応および口頭反応の遅延に関する推定値が示されるため, より難しい課題(例, TMT Part B, ストロープ干渉)や他の検査(例, 流暢度)の意義の判定に利用できる。口頭による神経心理学的検査も利用可能である。

^b一般に, 散文想起検査は信頼性が比較的低いため, 少なくとも2つのパラグラフで検査を実施すべきである。

^c視覚記憶検査の大部分は, パーキンソン病における軽度認知障害(PD-MCI)の評価にはあまり適していない。これらの検査は運動反応(例, 幾何学的図形または他の図形の描画)を必要としたり, 認識記憶(初期の記憶低下に対する感度が低い)を評価しているためである。BVM-T-R は例外で, 模写の状況により運動コンポーネントを評価できる。

[参考文献リストはオンライン版 (<http://onlinelibrary.wiley.com>) で閲覧可能]

Abstract

剖検で確認された Lewy 小体型認知症における REM 睡眠行動障害とサブタイプ

Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Subtypes in Autopsy-Confirmed Dementia with Lewy Bodies

*Brittany N. Dugger, PhD, Bradley F. Boeve, MD, Melissa E. Murray, PhD, Joseph E. Parisi, MD, Hiroshige Fujishiro, MD, PhD, Dennis W. Dickson, MD, and Tanis J. Ferman, PhD

*Department of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

本研究の目的は、Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) において、ほぼ確実な (probable) REM 睡眠行動障害の有無により、臨床像や病理像が異なるか否かを検討することである。ほぼ確実な REM 睡眠行動障害を伴う DLB 患者 (71 例) および伴わない DLB 患者 (19 例) を対象に、背景因子、臨床的変数 (DLB の中核的症候、認知症の期間、認知機能 / 運動機能の変化率)、病理学的指標 (Lewy 小体の分布、老人斑スコア、神経原線維変化の Braak 病期) を比較した。ほぼ確実な REM 睡眠行動障害を伴う患者群では、男性が非常に多く (82% 対 47%)、認知症の期間が比較的短く (平均値、8 年 対 10 年)、パーキンソニズム (平均値、2 年 対 5 年) および幻視 (平均値、3 年 対 6 年) の発症時期が早かった。また、ほぼ確実な REM 睡眠行動障

害を伴う患者群は、神経原線維変化の Braak 病期 (病期 IV 対 病期 VI) および老人斑スコア (出現頻度、18% 対 85%) が低かったが、Lewy 小体の分布に差はみられなかった。ほぼ確実な REM 睡眠行動障害が早期 (認知症の発症時または発症前) に認められた患者では、認知症発症後に認められた患者に比べ、パーキンソニズムおよび幻覚の発症が早く、神経原線維変化の Braak 病期は低かった。剖検で DLB が確認され、睡眠障害 [睡眠中における夢の内容の行動化 (dream enactment behavior)] の既往のなかった女性では、幻覚およびパーキンソニズムの発症が遅く、神経原線維変化の Braak 病期は高かった。ほぼ確実な REM 睡眠行動障害に伴い、独特の DLB の臨床的および病理学的特徴が認められる。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 1, 2012, pp. 72–78

Key Word パーキンソン病, REM 睡眠行動障害, Lewy 小体型認知症, Lewy 小体病, アルツハイマー病

Table 2 ほぼ確実な REM 睡眠行動障害の発症時期 (早期 対 後期) による臨床的・病理学的所見の違い

	Early pRBD	Late pRBD	P value
Number of patients	54	17	—
RBD onset relative to dementia (y), mean ± SD	-8.5 ± 12	3.1 ± 2	.001
Male (%)	82%	81.5%	.94
Polysomnography conducted (%)	42.6%	52.9%	.46
Duration of dementia (y), mean ± SD	7.4 ± 2.8	9.4 ± 2.5	.009
Visual Hallucinations (%)	94%	87%	.42
Onset relative to dementia (y), mean ± SD	2.1 ± 2	3.6 ± 2	.04
Extrapyramidal signs (%)	94%	93%	.83
Onset relative to dementia (y), mean ± SD	1.1 ± 2.9	3.7 ± 2	.027
Baseline Unified Parkinson Disease Rating Scale (mean ± SD)	6.1 ± 6	10.2 ± 6	.03
Braak NFT stage (mean ± SD)	3.2 ± 1.4	4.2 ± 1.7	.02

Table 3 剖検で確認された DLB 患者の病理学的特徴

	pRBD	No pRBD	P value
LB type, n (%)			
Limbic	20 (28%)	6 (32%)	.99
Diffuse	51 (71%)	13 (69%)	
CDLB assessment, n (%)			
Low	2 (3%)	5 (26%)	.004
Intermediate	20 (28%)	9 (47%)	.100
High	49 (69%)	5 (26%)	< .001
CERAD NP score, n (%)			
None	13 (19%)	0 (0%)	.061
Sparse	18 (27%)	0 (0%)	.01
Moderate	22 (32%)	4 (22%)	.566
Frequent	14 (21%)	14 (78%)	< .001
Braak NFT stage, median (range)	IV (0–VI)	VI (II–VI)	< .001

CDLB assessment = 病理学的所見が DLB の臨床症候群と関連する可能性を提示, CERAD NP score = CERAD の老人斑スコア (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease neuritic plaque score), NFT = 神経原線維変化 (neurofibrillary tangle)

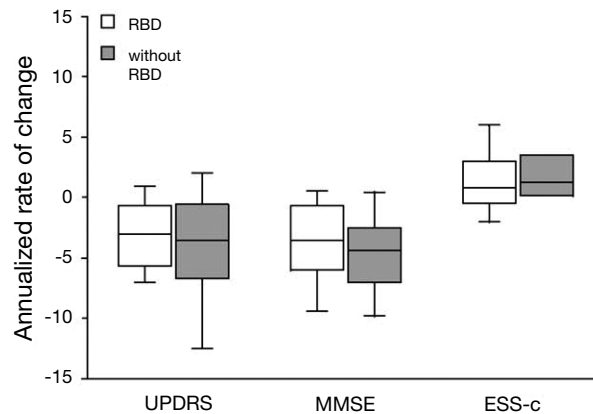


Figure 2 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Mini-Mental State Examination (MMSE), エップワース眠気尺度 [患者を知る情報提供者による評価, ESS-c (Epworth Sleepiness Scale-collateral)] スコアの経時変化率 (中央値, 第1四分位, 第3四分位) を示す箱ひげ図。変化率は, 死亡前最終検査時のスコアから初回検査時のスコアを減じ, この値を両検査間の経過時間 (年) で除算して算出。

Abstract

Parkinson At-Risk Syndrome Study における嗅覚障害 および他の前駆症状の検討

Impaired Olfaction and Other Prodromal Features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study

*Andrew Siderowf, MD, MSCE, Danna Jennings, MD, Shirley Eberly, MS, David Oakes, PhD, Keith A. Hawkins, PsyD, Albert Ascherio, MD, PhD, Matthew B. Stern, MD, and Kenneth Marek, MD, the PARS Investigators

*Parkinson's Disease and Movement Disorders Center, Department of Neurology, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

本研究の目的は、嗅覚障害と他のパーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) での前駆症状との関連について、Parkinson At-Risk Syndrome Study で検討することである。PD では多くの場合、運動症状に先立って嗅覚障害が認められるため、嗅覚検査をスクリーニング検査法として利用できる可能性が示唆される。スクリーニング法の併用、すなわち、嗅覚検査と運動症状以外の他の前駆症状の併用により、嗅覚検査を単独で使用した場合に比べ、PD リスクの検出効率が向上すると考えられる。本研究では、神経疾患の診断を受けていない被験者を対象に、郵便を利用した調査を実施した。調査には、40 項目の University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) および PD 前駆症状に関する質問票を用いた。非運動症状の報告頻度を、嗅覚低下を伴う被験者群と伴わない被験者群で比較した。計 4,999 例の被験者から調査票および嗅覚検査の回答

が返送された。このうち 669 例は、嗅覚検査スコア (年齢および性別で標準化) が 15 パーセント以下であり、嗅覚低下が確認された。嗅覚低下を伴う被験者は、非運動症状 (不安・抑うつ、便秘、REM 睡眠行動障害の症状) の存在を肯定する確率が有意に高く、運動機能の変化を報告する確率も有意に高かった。4 つ以上の非運動症状を伴う被験者の 26% で嗅覚低下がみられたのに対し、非運動症状が 3 つ以下の被験者で嗅覚低下がみられたのは 12% であった ($P < 0.0001$)。診断未確定者において、嗅覚低下は PD の他の非運動症状と関連することが明らかになった。嗅覚低下を伴う被験者を対象に、特異性の高い神経変性マーカー (ドパミントランスporter イメージング等) による追加評価の実施により、嗅覚低下および他の非運動症状の併用検査が将来の神経変性リスクの判定に有用であるか否かを明らかにできると考えられる。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 3, 2012, pp. 406–412

Key Word パーキンソン病, 嗅覚, 早期発見, 非運動症状

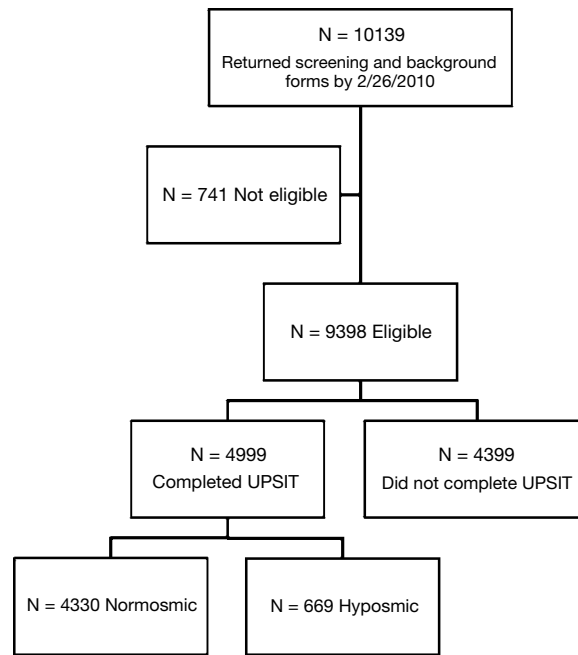


Figure 1 試験コホートの内訳を示すフローチャート。除外基準は、年齢 50 歳未満 ($n = 319$)、パーキンソニズム ($n = 208$)、他の神経学的疾患 ($n = 125$)、重症の鼻炎症状の既往 ($n = 72$)、その他 ($n = 17$) であった

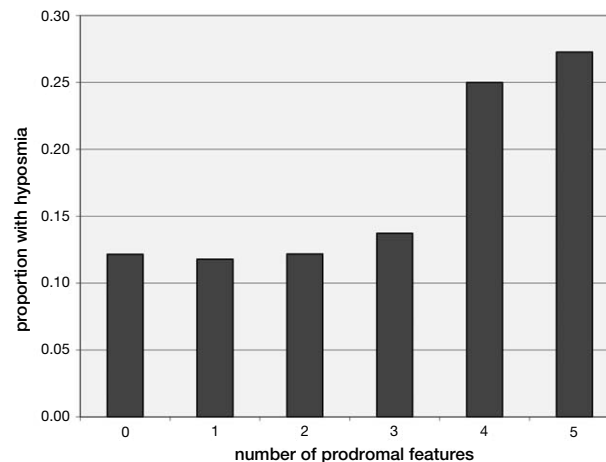


Figure 2 複数の前駆症状を伴う被験者群における嗅覚低下例の割合。検討した前駆症状は次の通り。(1) 何らかの REM 睡眠行動障害の症状が月 1 回以上みられる、(2) PD 症状自己申告質問票の肯定的回答が 2 項目以上、(3) Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) スコア > 15、(4) State-Trait Anxiety Inventory (STAI) Form A または Form B スコア > 39、(5) 排便頻度 < 1 回/日。前駆症状の数が多い被験者ほど (特に 4~5 つ)、嗅覚低下を伴う可能性が高い ($P < 0.0001$)。

Abstract

パーキンソン病の非運動症状に関する MDS-UPDRS Part I の妥当性の検証

Validation of the MDS-UPDRS Part I for Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease

*David A. Gallagher, MRCP, Christopher G. Goetz, MD, Glenn Stebbins, PhD, Andrew J. Lees, MD, FRCP, FMedSci, and Anette Schrag, MD, PhD, FRCP

*Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) はパーキンソン病 (Parkinson's Disease; PD) 研究における主要な転帰評価尺度である。UPDRS 改訂版の作成を通じ、本尺度の特性は改善され、広範な PD 症状 (特に非運動症状) が網羅されるようになった [国際運動障害学会 (Movement Disorder Society; MDS) が作成した UPDRS 改訂版 (MDS-UPDRS)]。本研究の目的は、MDS-UPDRS Part I (日常生活における非運動症状) の妥当性を確認することである。MDS-UPDRS および妥当性が確認された PD の非運動症状の各種評価尺度を用い、PD 患者 94 例 [Hoehn and Yahr (HY) 分類 I~V] を検討した。MDS-UPDRS の信頼性、床効果および天井効果、ならびに妥当性が確認された PD の非運動症状の評価尺度と本スコアとの相関性を評価した。MDS-UPDRS Part I は、内部整合性が高く

(Cronbach の α 係数: 0.85)、床効果および天井効果が小さく (床効果: 2%, 天井効果: 0%), 併存的妥当性が良好であった (UPDRS Part I オリジナル版との相関: $r = 0.81$, $P < 0.001$)。MDS-UPDRS Part I スコアの標準化 z スコアは、各種の非運動症状評価尺度の複合 z スコアと高い収束的妥当性を示し ($r = 0.89$, $P < 0.0001$)、Part I に関する当初の因子解析で特定された 2 つのサブスコアも、対応する非運動症状評価尺度の複合 z スコアと高い相関を示した [抑うつ, 不安, 無感情 (apathy) 因子スコア: $r = 0.72$, $P < 0.0001$, その他の非運動症状因子スコア: $r = 0.87$, $P < 0.0001$]。今回のデータから、MDS-UPDRS Part I の総スコアが、妥当性が確認された PD の非運動症状の各種評価尺度の複合スコアと強く相関することが明らかになった。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 1, 2012, pp. 79–83

Key Word パーキンソン病, 非運動症状, UPDRS

Table 2 MDS-UPDRS 各項目と対応する臨床評価尺度 [個々の尺度および複数尺度の複合スコア (z スコア)] との相関

MDS-UPDRS Item	Nonmotor Symptoms	Clinical Scale	Mean (\pm Standard Deviation)	Correlation of MDS-UPDRS Items With Corresponding Clinical Scale	Correlation of MDS-UPDRS Items With Composite of Corresponding Scales
1.1	Cognitive impairment	ACE	89.0 \pm 10.3	0.32 ^b	0.29 ^b
		SCOPA-COG	24.9 \pm 7.0	0.26 ^c	
		FAB	15.1 \pm 2.8	0.33 ^b	
1.2	Hallucinations and psychosis	PPRS	7.6 \pm 2.3	0.86 ^a	0.86 ^a
		HDRS	4.1 \pm 4.1	0.56 ^a	
1.3	Depressed mood	HADS-D	5.8 \pm 3.6	0.41 ^a	0.53 ^a
		HADS-A	6.0 \pm 4.1	0.53 ^a	
1.4	Anxious mood	LARS	-23.4 \pm 8.4	0.67 ^a	0.53 ^a
1.5	Apathy	PSQI	6.9 \pm 4.2	0.70 ^a	0.67 ^a
1.7	Sleep problems	SCOPA-night	5.1 \pm 4.1	0.78 ^a	0.80 ^a
		ESS	8.9 \pm 5.2	0.56 ^a	
1.8	Daytime sleepiness	SCOPA-day	5.4 \pm 4.3	0.62 ^a	0.60 ^a
		VAS	17.4 \pm 16.9	0.64 ^a	
1.9	Pain and other sensations	SCOPA-AUT-urinary	5.8 \pm 3.7	0.55 ^a	0.64 ^a
1.10	Urinary problems	SCOPA-AUT-gastrointestinal	3.9 \pm 3.0	0.68 ^a	0.55 ^a
1.11	Constipation problems	SCOPA-AUT-cardiovascular	1.0 \pm 1.4	0.84 ^a	0.68 ^a
1.12	Lightheadedness on standing	FSS	4.2 \pm 1.7	0.61 ^a	0.84 ^a
1.13	Fatigue				0.61 ^a

統計解析には Spearman 順位相関を用い、次の有意レベルを設定した。a: $P < 0.001$, b: $P < 0.01$, c: $P = 0.01$ 。ドパミン調節異常症候群 (dopamine dysregulation syndrome) (項目 1.6) を除くすべての MDS-UPDRS Part I 項目を示す。

MDS-UPDRS = Movement Disorder Society が作成した Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) 改訂版, ACE = Addenbrooke's Cognitive Examination, SCOPA-COG = Scales for Outcome in Parkinson's disease (SCOPA) (認知機能), FAB = 前頭葉機能検査 (Frontal Assessment Battery), PPRS = Parkinson Psychosis Rating Scale, HDRS = ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale), HADS-D = Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) (抑うつスコア), HADS-A = HADS (不安スコア), LARS = Lille Apathy Rating Scale, PSQI = ピッツバーグ睡眠質問票 (Pittsburgh Sleep Quality Index), ESS = エップワース眠気尺度 (Epworth Sleepiness Scale), VAS = 視覚的アナログ尺度 (Visual Analog Scale), SCOPA-AUT = SCOPA (自律神経機能), FSS = Fatigue Severity Scale

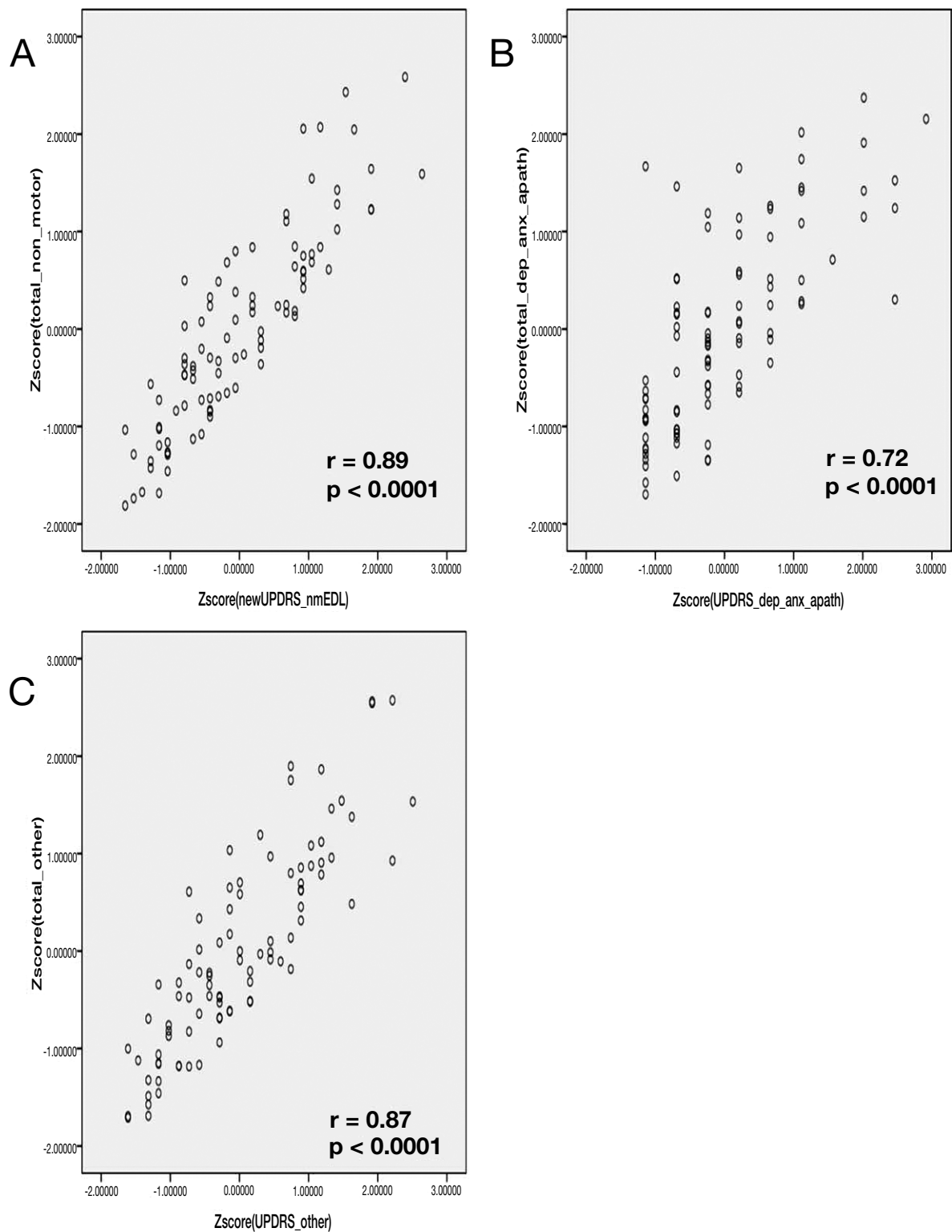


Figure 1 散布図および Spearman 順位相関係数。(A) 「MDS-UPDRS Part I (日常生活における非運動症状) 全体の標準化 z スコア」対「各種の非運動症状評価尺度の複合 z スコア」、(B) 「MDS-UPDRS の抑うつ・不安・無感情 (apathy) 因子スコアの標準化 z スコア」対「抑うつ・不安・apathy に関する各種の評価尺度の複合 z スコア」、(C) 「MDS-UPDRS のその他の非運動機能因子スコアの標準化 z スコア」対「その他の非運動症状の各種評価尺度の複合 z スコア」。

Abstract

グルコセブレロシダーゼ遺伝子変異はパーキンソン病の臨床経過中の認知症リスクを高める

Glucocerebrosidase Mutations Confer a Greater Risk of Dementia during Parkinson's Disease Course

*. **. ***Núria Setó-Salvia, BS, Javier Pagonabarraga, MD, PhD, Henry Houlden, MD, PhD, Berta Pascual-Sedano, MD, PhD, Oriol Dols-Icardo, BS, Arianna Tucci, MD, Coro Paisán-Ruiz, PhD, Antonia Campolongo, BS, Sofia Antón-Aguirre, BS, Inés Martín, BS, Laia Muñoz, BS, Enric Bufill, MD, PhD, Lluïsa Vilageliu, PhD, Daniel Grinberg, PhD, Mónica Cozar, BS, Rafael Blesa, MD, PhD, Alberto Lleó, MD, PhD, John Hardy, PhD, Jaime Kulisevsky, MD, PhD, and Jordi Clarimón, PhD

*Neurology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

**Àrea de Prehistòria, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain

***Institut Català de Paleoeologia Humana i Evolució Social (IPHES), Tarragona, Spain

グルコセブレロシダーゼ遺伝子変異はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) および Lewy 小体型認知症 (Lewy body dementia; LBD) と関連する。しかし、これらの変化が PD の臨床経過に何らかの影響を及ぼすか否かは、なお不明である。本研究では、グルコセブレロシダーゼコード領域の完全な遺伝子配列を、スペイン国内の PD 患者 225 例、病理学的に確認された LBD 患者 17 例、および対照被験者 186 例で明らかにした。PD 患者 22 例 (9.8%) および LBD 患者 2 例 (11.8%) がグルコセブレロシダーゼ遺伝子変異キャリアであったが、対照被験者の変異キャリアはわずか 1 例 (0.5%) であった (PD: $P = 0.016$, LBD: $P = 0.021$)。

N370S および L444P 変異がこれらの遺伝子変異の 50% を占めた。2 種類の新規変異 (L144V および S488T) と 7 種類の既報の変異も認められた。グルコセブレロシダーゼ変異に伴い、PD の臨床経過中に、有意に高い認知症リスクが認められた (発症時年齢, 発症後期間, 性別で補正したオッズ比: 5.8, $P = 0.001$)。変異キャリアは、非キャリアよりも運動症状が比較的軽度で、L-ドパへの反応は良好であり、中間型の PD 症状 (表現型) を呈する傾向にあった。本研究の知見から、グルコセブレロシダーゼ遺伝子変異は、PD および LBD の発症リスクを高めるだけでなく、PD 経過中の認知症の発症にも強い影響を及ぼすことが示唆される。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 3, 2012, pp. 393–399

Key Word パーキンソン病, Lewy 小体病, 認知症, グルコセブレロシダーゼ, 遺伝

Table 3 グルコセブレロシダーゼ遺伝子 (GBA) 変異キャリアと非キャリアの臨床的比較

	Age at onset, mean ± SD	Years of evolution, mean ± SD	Female, n (%)	Dementia, n (%)	Years of evolution BR\before dementia, BR\mean ± SD	Type of Parkinson's: BR\Tremoric, n (%) BR\Rigid-akinetic, n (%) BR\Intermediate, n (%)	Positive family history of PD, n (%)	UPDRS, mean ± SD	H&Y mean ± SD
PD patients with GBA mutations (n = 22)	54.2 ± 6.6	14.1 ± 6.5	16 (72.7%) ^a	11 (50%) ^a	12.9 ± 6.9	3 (13.6%) 7 (31.8%) 12 (54.5%) ^b	11 (50%)	28.7 ± 13.3	2.5 ± 0.82
PD patients without GBA mutations (n = 203)	56.5 ± 12.7	12.0 ± 6.7	88 (43.3%)	48 (23.6%)	11.3 ± 7.6	58 (28.7%) 91 (45.0%) 53 (26.2%)	79 (39%)	30.1 ± 14.1	2.67 ± 0.98

^a $P < 0.01$

^b $P < 0.05$



Boehringer
Ingelheim



ドパミン作動性パーキンソン病治療徐放性製剤

薬価基準収載

**ミラペックス® LA錠 0.375mg
1.5mg**

Mirapex®-LA Tablets 0.375mg・1.5mg

プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠

劇薬、処方せん医薬品^注

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」等につきましては、添付文書をご参照ください。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower

資料請求先:DIセンター

☎ 0120-189-779(受付時間 9:00~18:00 土・日・祝日・弊社休業日を除く)



2012年7月作成

発行所 コナリー・パブリッシング・ジャパン株式会社

定価 1,470円 (本体価格1,400円)