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

ISSN 1881-901X

Movement Disorders

日本語版　Vol.1 No.3 October 2013

監　修

水野　美邦
順天堂大学 名誉教授

編集委員（五十音順）

宇川　義一
福島県立医科大学医学部神経内科学講座 教授

梶　　龍兒
徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

近藤　智善
医療法人社団友志会
リハビリテーション花の舎病院 院長

髙橋　良輔
京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井　義夫
福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元　正弘
愛媛大学大学院医学系研究科
薬物療法・神経内科 教授

服部　信孝
順天堂大学医学部神経学講座 教授

望月　秀樹
大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本　光利
高松神経内科クリニック

WILEY Blackwell

Movement Disorders

Editors-in-Chief

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

Jose A. Obeso, MD, PhD
Department of Neurology
University of Navarra
Pamplona, Spain
E-mail: movementdisorders.east@gmail.com

Associate Editors

Erwan Bézard
Bordeaux, France
Kailash P. Bhatia
London, United Kingdom
David J. Burn
Newcastle, United Kingdom
Christine Klein
Luebeck, Germany
Connie Marras
Toronto, Ontario, Canada
Antonio Strafella
Toronto, Ontario, Canada

Assistant Editors

Manuel Alegre
Pamplona, Spain
Alberto Espay
Cincinnati, Ohio, USA

Clinical Vignettes Editor

Steven Frucht
New York, New York, USA

Medical Images Editor

Thomas P. Naidich
New York, New York, USA

CME Editor

Kelly Lyons
Kansas City, Kansas, USA

Editorial Office

Julie Nash
Managing Editor, *Movement* Disorders
Phone: 919-267-6831; E-mail: julie@jjeditorial.com

International Editorial Board

Maren E. Bodden
Rotterdam, The Netherlands
Paolo Calabresi
Perugia, Italy
Christopher S. Coffey
Iowa City, Iowa, USA
Brian Day
London, United Kingdom
Bogdan Draganski
Lausanne, Switzerland
John Duda
Philadelphia, Pennsylvania, USA
Mark Edwards
London, United Kingdom
Susan Fox
Toronto, Ontario, Canada
Marwan Hariz
London, United Kingdom
Nobutaka Hattori
Tokyo, Japan
Robert Hauser
Tampa, Florida, USA
Paul Krack
Grenoble, France
Stephane Lehericy
Paris, France
Simon JG Lewis
Sydney, Australia
Andres M. Lozano
Toronto, Ontario, Canada
Colum MacKinnon
Minneapolis, MN, USA
Mike McDermott
Rochester, New York, USA
Erwin Montgomery
Birmingham, Alabama USA
Ron Postuma
Montreal, Quebec, Canada
Ralf Reilmann
Muenster, Germany
Lynn Rochester
Newcastle, United Kingdom
Maria Rodriguez-Oroz
San Sebastian, Spain
Webster Ross
Honolulu, Hawaii, USA
Susanne A. Schneider
Kiel, Germany
Andrew Singleton
Bethesda, Maryland, USA
David G. Standaert
Birmingham, Alabama, USA
Fabrizio Stocchi
Chieti, Italy
Ryosuke Takahashi
Kyoto, Japan
Enza Maria Valente
Rome, Italy
Josep Valls-Solé
Barcelona, Spain
Daniel Weintraub
Philadelphia, Pennsylvania, USA

WILEY Blackwell

Published by Wiley Publishing Japan K.K.
The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from *Movement Disorders*, published monthly by the Movement Disorder Society, 555 East Wells Street, Suite 1100 Milwaukee, WI 53202-3823, U.S.A. Copyright ©2013 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 2013
ISSN 1881-901X

© 2013 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
Corporate Sales Associate Director: Kimiyoshi Ishibashi
Production Manager: Shintaro Ashika
Production Editor: Yukiko Takahashi

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

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

Movement Disorders

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

日本語版　Vol.1 No.3 October 2013

監　修

水野　美邦 順天堂大学 名誉教授

編集委員（五十音順）

宇川　義一 福島県立医科大学医学部 神経内科学講座 教授
梶　龍兒 徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授
近藤　智善 医療法人社団友志会 リハビリテーション花の舎病院 院長
髙橋　良輔 京都大学医学研究科臨床神経学 教授
坪井　義夫 福岡大学医学部神経内科学教室 教授
野元　正弘 愛媛大学大学院医学系研究科 薬物療法・神経内科 教授
服部　信孝 順天堂大学医学部神経学講座 教授
望月　秀樹 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授
山本　光利 高松神経内科クリニック

Contents

パーキンソン病患者では皮質－皮質下の感覚運動結合が低下している …… 2
パーキンソン病における黒質エコー輝度上昇の長期経過 …… 4
パーキンソン病におけるレボドパの長期研究：進行期の影響 …… 6
エンタカポン投与パーキンソン病患者の心血管系リスクおよび死亡リスク …… 8
パーキンソン病およびレビー小体型認知症の前駆症状としての自律神経症状・徴候 …… 10
パーキンソン病に対する多職種によるケアの有効性：無作為化対照試験 …… 12
パーキンソン病患者における軽度認知障害の評価 …… 14
3 項目の簡便な臨床評価ツールによるパーキンソン病患者の転倒の予測 …… 16
パーキンソン病患者における脳脊髄液中のエンドリソソーム酵素活性の変化 …… 17
パーキンソン病におけるリソソーム障害 …… 18
パーキンソン病における幻覚のリスク因子：大規模前向きコホート試験の結果 …… 20
パーキンソン病患者における深部脳刺激療法の費用対効果 …… 22
グルコセレブロシダーゼ遺伝子変異を保有するパーキンソン病患者の白質異常 …… 24
Movement Disorders Table of Contents …… 26

Selected from Movement Disorders Vol.28 No.4 - No.6, 2013

Abstract

パーキンソン病患者では皮質－皮質下の感覚運動結合が低下している

Parkinson's Disease Patients Show Reduced Cortical-Subcortical Sensorimotor Connectivity

Michael Sharman, PhD,*, Romain Valabregue, PhD, Vincent Perlbarg, PhD, Linda Marrakchi-Kacem, PhD, Marie Vidailhet, MD, PhD, Habib Benali, PhD, Alexis Brice, MD, and Stephane Lehéricy, MD, PhD**

**UMR-S975, CRICM-INSERM-UPMC Paris 6, Paris, Île-de-France, France*
***CENIR, ICM, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France*

Movement Disorders, Vol. 28, No. 4 2013, pp. 447–454

皮質および皮質下の脳構造，特に感覚運動ネットワークの脳構造に対するドパミン入力の低下は，パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）の顕著な特徴である。感覚運動ネットワークおよび他の脳内ネットワーク内の結合に対し，ドパミン障害がどの程度まで影響を及ぼすかは，依然として検討されていない。本研究の目的は，PD患者群および対照群における脳構造間の解剖学的および機能的結合を評価し，大脳皮質－大脳基底核－視床－大脳皮質系内の結合の障害がPDによるものであるか否かを，特に感覚運動結合に注目して検討することである。PD患者および対照被験者の大規模コホートを対象に，MRIおよび安静時機能的MRIを含む神経画像検査を実施した。確率論的トラクトグラフィー（probabilistic tractography）および機能相関解析を実施し，脳構造間の結合をマッピングするとともに結合指数を求め，群間比較した。PD患者では，特に感覚運動結合に関し，解剖学的結合の障害が認められた。感覚運動結合の一部では，機能的結合の障害も認められた。これに加えPD患者では，対照群に比べ，連合野および辺縁系の結合において機能的結合が亢進していた。本研究から，PD患者における感覚運動回路の障害に関する知見が支持される。感覚運動回路内の解剖学的および機能的結合の障害は，PD患者において一部で一致していたことから，脳構造と機能が関連している可能性が示唆される。他の大脳皮質－大脳基底核－視床－大脳皮質回路で認められた機能的結合の亢進は，他の部位における系の障害に反応した代償作用を示している可能性がある。

KEY WORD　MRI，fMRI，拡散画像，パーキンソン病，大脳基底核

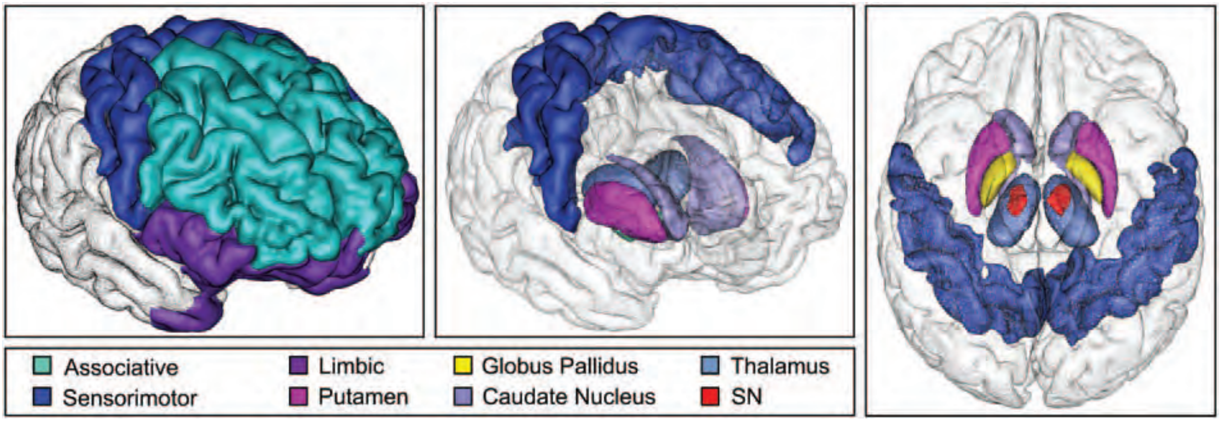


Figure 1　皮質および皮質下の関心領域（ROI）。T1強調/T2強調画像から計8領域のROIを分離し，うち4領域は皮質（連合野，辺縁系，感覚運動野），5領域は皮質下〔被殻，淡蒼球，尾状核，視床，黒質（SN）〕であった。

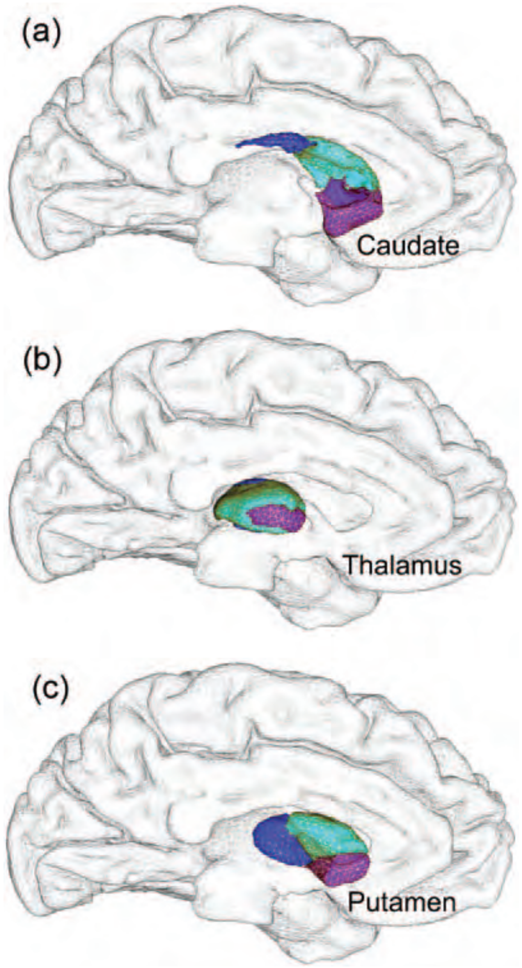


Figure 2　結合する皮質領域に基づく皮質下領域の区画化。**a～c**：単一被験者における皮質下の関心領域（ROI）のボクセル（尾状核，視床，被殻）を，結合する可能性のある皮質領域に基づいて示している（例）。この例において，各皮質領域の色（Figure 1参照）で表示したボクセルは，結合指数が最大の領域を示している。

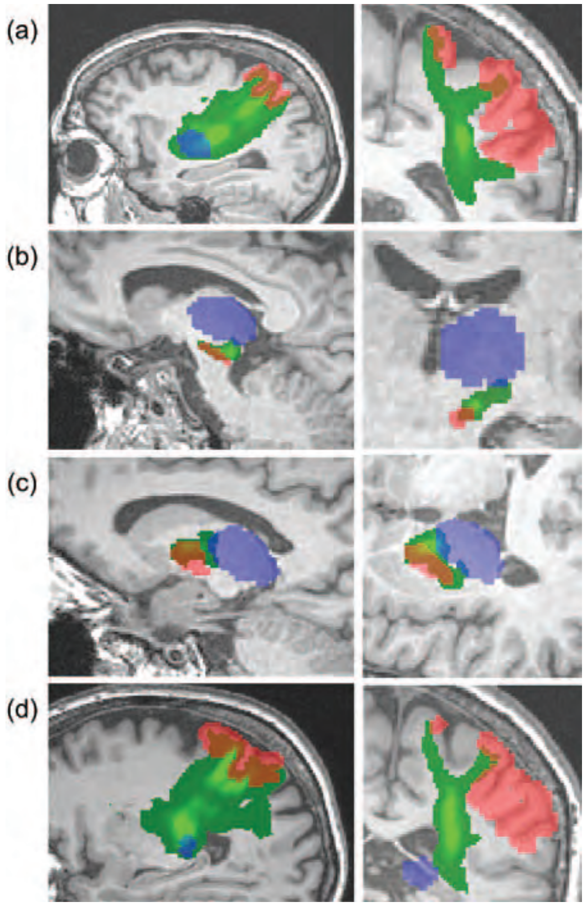


Figure 3　関心領域（ROI）を結合するストリームライン（streamline）。（**a**）被殻－感覚運動皮質，（**b**）黒質（SN）－視床，（**c**）淡蒼球－視床，（**d**）視床－感覚運動皮質についてストリームラインを示す。青色はシード（seed）のROI，赤色は標的（target）のROI，緑色は2つのROIを結合する確率論的トラクトグラフィーのストリームラインを示す。

パーキンソン病における黒質エコー輝度上昇の長期経過

Long-Term Course of Substantia Nigra Hyperechogenicity in Parkinson's Disease

Stefanie Behnke, MD, Anne Runkel, Hadia Al-Sibai Kassar, Mirjam Ortmann, Daniel Guidez, Ulrich Dillmann, MD, Klaus Fassbender, MD, and Jörg Spiegel, MD

Department of Neurology, Saarland University, Homburg/Saar, Germany

Movement Disorders, Vol. 28, No. 4 2013, pp. 455–459

経頭蓋的超音波検査における黒質のエコー輝度上昇（SN+）は，孤発性パーキンソン病（idiopathic Parkinson's disease; iPD）の診断を裏付ける所見である。本所見は，疾患の重症度や進行度とは独立した疾患バイオマーカーであると考えられるが，SN+面積と臨床病期進行との正相関については異なる結果が報告されている。本研究では，PD病患者50例を対象として，経頭蓋的超音波検査と臨床的評価を平均6.4年の間隔で2回実施した。SN+面積は1回目と2回目の検査間で有意に変化しなかったが，PDの臨床症状〔Unified Parkinson's Disease（UPDRS）Part Ⅲ（運動機能）で評価〕は有意に悪化していた（$p < 0.001$）。SN+面積については2回の検査間できわめて有意な個体内相関が認められた（$p < 0.001$）。SN+面積は，1回目または2回目の超音波検査の時点で，UPDRS Part Ⅲ（運動機能）と相関しなかった。1回目の検査から2回目の検査までに認められた運動症状の進行度は，試験開始時のSN+面積と相関しなかった。さらに，検査間隔が8年以上空いていた患者サブグループでさえ，SN+面積に有意な変化は認められなかった。SN+は，概ね安定したiPDのバイオマーカーであるが，疾患の進行は反映しない。SN+面積によりその後の疾患経過を予測することはできない。

KEY WORD パーキンソン病，黒質エコー輝度上昇，経頭蓋的超音波検査

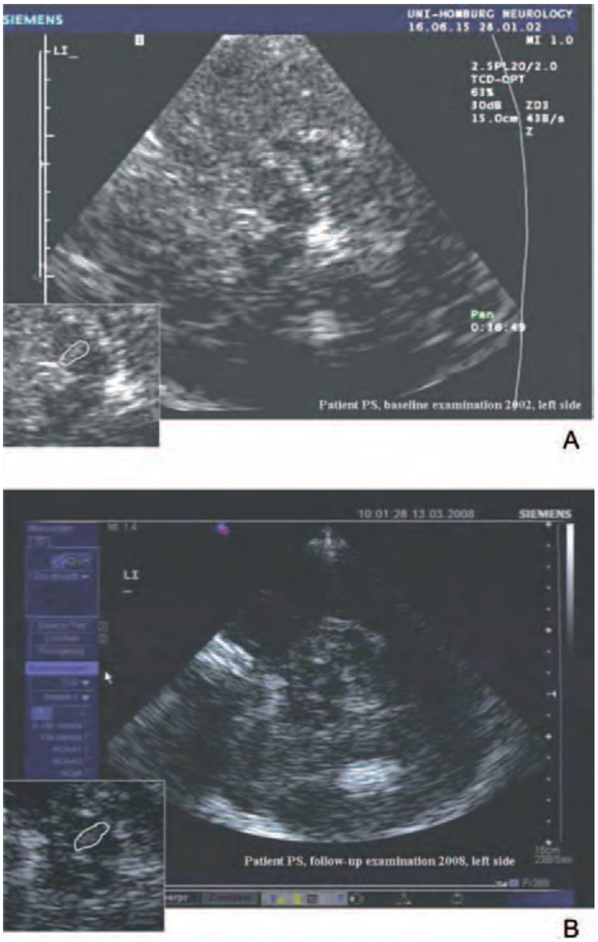


Figure 1　試験開始時および追跡調査時の経頭蓋的超音波検査。(A) 2002年の試験開始時の検査所見。右半身に顕著な症状がみられる63歳のiPD男性患者。経頭蓋的超音波検査（診断装置：Sonoline Elegra）で左側黒質のエコー輝度上昇が認められた。(B)（A）と同じ患者における2008年の追跡調査時の経頭蓋的超音波検査所見（診断装置：Sonoline Antares, Firma Siemens, Erlangen, Germany）。2002年と同様，左側黒質に類似の形態学的エコー所見（echomorphology）が認められた。

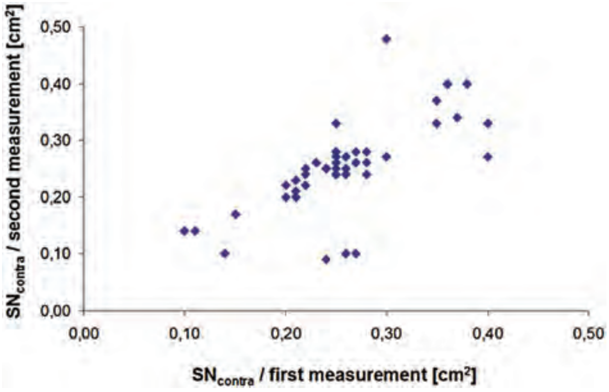


Figure 2　1回目および2回目の検査間の対側黒質（SN_{CONTRA}）の相関。1回目（試験開始時の来院，x軸）および2回目（追跡調査時の来院，y軸）の評価間におけるSN_{contra}面積の相関。

Abstract

パーキンソン病におけるレボドパの長期研究：進行期の影響

Longitudinal Study of Levodopa in Parkinson's Disease: Effects of the Advanced Disease Phase

Ganesvaran Ganga, MB, BS, FRACP,* Jane E. Alty, MB, BChir, MRCP, Benjamin G. Clissold, MB, BS, FRACP, Craig D. McColl, PhD, FRACP, Katrina A. Reardon, MD, FRACP, Mark Schiff, MD, FRANZCP, and Peter A. Kempster, MD, FRACP

Neurosciences Department, Monash Medical Centre, Clayton, Victoria, Australia

Movement Disorders, Vol. 28, No. 4 2013, pp. 476–481

パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）患者34例を対象とした長期前向き試験において，薬物療法開始時からのレボドパ（L-ドパ）の効果と疾患進行について考察した。客観的運動機能評価尺度を用い，あらかじめ定義した「off」時におけるL-ドパへの反応を3年ごとに評価した。L-ドパ投与開始から直近の評価までの平均期間は18.2年であった。生存する患者8例のうち，進行期の症状（認知症，幻覚，頻回の転倒）がみられなかったのは3例のみであった。「off」時の運動機能は，運動機能障害（disability）の最大スコアの年率1.9%のペースで悪化したが，スコアの推移をプロットしたところ，L-ドパへの反応は良好に保たれていた。振戦優位型および非優位型の運動障害サブタイプを示す患者間で，疾患の進行速度にほとんど差はみられなかった。認知症が生じた患者では，運動機能スコアの悪化がより急速であり，「off」時（p = 0.008）および「on」時（p = 0.03）の運動機能が有意に不良であった。死亡した患者のスコアの推移を死亡時期と関連付けてグラフ化したところ，疾患経過の最後の5年間に運動機能障害の程度を示す曲線に上昇傾向が認められた。PDの進行期の検討から，本疾患は指数関数的な進行パターンを示すことが明らかになった。

KEY WORD　パーキンソン病，レボドパ，サブタイプ，motor fluctuation，認知症

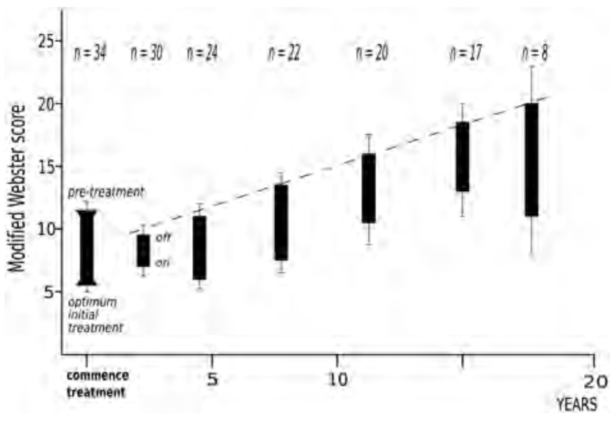


Figure 1 Webster 評価尺度修正版のスコアの推移（全症例についてプロット）。スコアが高いほど，運動機能障害（disability）が顕著である。両端が台形のボックス（左）は，L-ドパに対する平均初回反応を示す（上縁：投与前スコア，下縁：至適初回投与後スコア）。長方形のボックスは，その後の L-ドパ試験投与に対する平均反応を示す（上縁:「off」時のスコア, 下縁:「on」時のスコア)。エラーバーは平均値の標準誤差（SE)。Figure 2 ～ 4 も同様に提示。試験投与における「off」時の平均スコアについて，最良適合直線を示す。

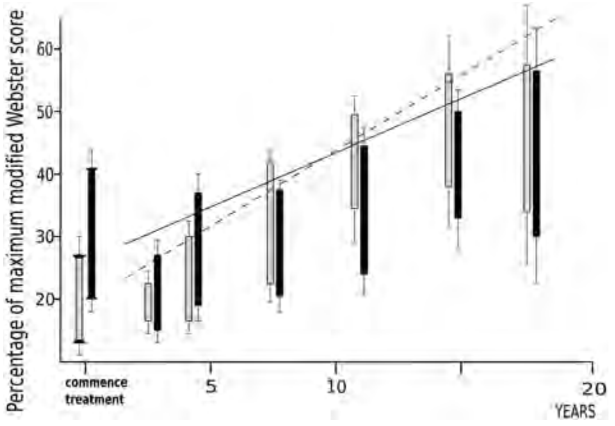


Figure 3 体軸（midline）に関する障害（灰色ボックス）および四肢の（lateralized）障害（黒色ボックス）の運動サブスコア。それぞれ，運動機能障害（disability）の最大サブスコアの割合として示す。「off」時の平均サブスコアについて，最良適合直線を示す（破線：正中線が関与する障害，直線：左右差のある障害)。

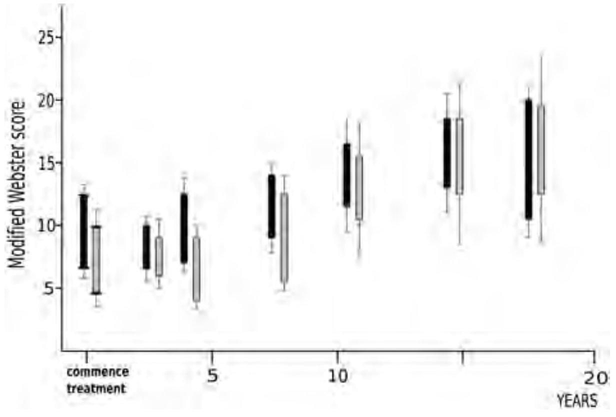


Figure 2 振戦優位型（灰色ボックス）および非優位型（黒色ボックス）のサブタイプ別に示した運動機能スコアの推移。

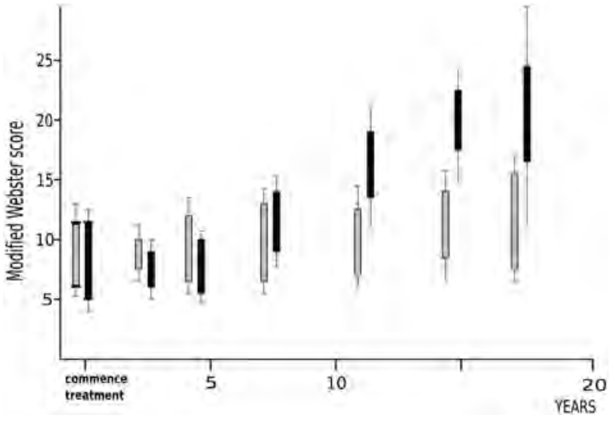


Figure 4 Mini-Mental State Examination（MMSE）スコア < 24 で定義した認知症を伴う全患者（黒色ボックス）および認知機能が保たれた患者（灰色ボックス）におけるスコアの推移。

Abstract

エンタカポン投与パーキンソン病患者の心血管系リスクおよび死亡リスク

Cardiovascular and Mortality Risks in Parkinson's Disease Patients Treated With Entacapone

David J. Graham, MD, MPH,* James R. Williams, PhD, Ya-Hui Hsueh, PhD, Katlyn Calia, BA, BS, Mark Levenson, PhD, Simone P. Pinheiro, ScD, MSc, Thomas E. MaCurdy, PhD, David Shih, MD, MS, Chris Worrall, BS, and Jeffrey A. Kelman, MD, MMSc

Office of Epidemiology and Surveillance, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, USA

Movement Disorders, Vol. 28, No. 4 2013, pp. 490–497

比較対照試験であるStalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation in Parkinson's Disease（STRIDE-PD）試験では，パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）患者のエンタカポン使用に伴う急性心筋梗塞の予期しない増加が報告されている。著者らは，非レボドパ（L-ドパ）のドパミンアゴニスト（dopamine agonist; DA）または選択的モノアミンオキシダーゼB阻害薬（monoamine oxidase type-B inhibitor; MAOBI）と比較して，エンタカポンにより心血管系リスクおよび死亡リスクが上昇するか否かを検討した。全米のMedicareデータを対象とし，傾向スコアを用いて，高齢PD患者のエンタカポン新規使用者をDAまたはMAOBIの新規使用者とマッチさせた。傾向スコアモデルには，社会人口学的因子，心血管系疾患，薬物療法，過去のPD治療，併存疾患を含めた。Cox比例ハザード回帰を用い，急性心筋梗塞，脳卒中および死亡のイベント発生までの治療実施期間を，DAおよびMAOBIを基準（reference）として比較した。試験コホートには，エンタカポン新規使用者8,681例とDAおよびMAOBI新規使用者17,362例が含まれ，それぞれ追跡調査期間は2,569人・年および5,385人・年であった。すべての共変量に関してコホート間のバランスは取れていた。追跡調査期間中，急性心筋梗塞は106件，脳卒中は89件，死亡は201件認められた。エンタカポン使用に伴うハザード比（HR）および95%信頼区間（CI）は，急性心筋梗塞で0.86（95% CI：0.57～1.30），脳卒中で0.85（95% CI：0.54～1.35），死亡で0.79（95% CI：0.58～1.07）であった。リスクは，6ヵ月以下および6ヵ月超の投与期間によって変化せず，追跡調査期間中の時間依存性L-ドパ使用による補正も影響しなかった。各評価項目のリスクは，糖尿病，虚血性心疾患または腎不全状態による特異的な影響を受けなかった。ただし，脳卒中のリスクは，進行期PDに関連した病態の有無により変化した（進行期PD関連の病態あり：HR 2.09，95% CI 0.98～4.45，なし：HR 0.51，95% CI 0.27～0.95，交互作用に関するp値＝0.004）。高齢PD患者において，エンタカポンは急性心筋梗塞，脳卒中または死亡リスクの上昇に関連しなかった。

KEY WORD エンタカポン，パーキンソン病，急性心筋梗塞，脳卒中，死亡率

Table 1 2007～2010年にパーキンソン病の治療薬としてエンタカポン，ドパミンアゴニスト，選択的モノアミンオキシダーゼB阻害薬（MAOBI）の投与を開始した高齢患者（Medicare受給者）の試験開始時の患者背景および病歴[a]

Characteristic	Entacapone (n=8681), %	Dopamine Agonist or MAO-B Inhibitor (n=17,362), %	Standardized Mean Difference
Age-group, y			
65–74	31.6	32.3	0.01
75–84	50.8	50.4	0.01
≥85	17.6	17.5	0.00
Women	51.2	51.3	0.00
Race/ethnicity			
Asian	2.9	2.9	0.00
Black	4.2	3.9	0.01
Hispanic	3.4	3.3	0.00
White, non-Hispanic	87.5	87.9	0.01
Other	2.0	2.0	0.00
Low income	32.9	34.4	0.03
Medical history			
General			
Anemia	17.4	17.3	0.01
COPD	19.9	19.9	0.00
Kidney failure	8.0	8.0	0.00
Malignancy	13.2	13.2	0.00
Microvascular disease	24.0	23.4	.01
Peripheral vascular disease	4.4	4.3	0.01
Obesity	3.7	3.7	0.00
Smoking	4.9	4.9	0.00
Cardiovascular			
Acute myocardial infarction	0.6	0.7	0.01
Cerebral revascularization	0.2	0.2	0.00
Coronary revascularization	6.9	6.9	0.00
Heart failure	5.7	5.8	0.00
Other ischemic heart disease	20.4	20.4	0.00
Stroke	1.2	1.1	0.01
Parkinson's-related			
Dementia	18.0	17.1	0.02
Fractures	6.7	6.6	0.00
Home health care	31.4	30.3	0.02
Hospitalized pneumonia	4.2	4.0	0.01
Hospitalized UTI	9.7	9.4	0.01
Indwelling urinary catheter	4.8	4.6	0.01
Urinary incontinence	13.3	13.1	0.01
Walker use	10.9	10.8	0.01
Wheelchair use	4.7	4.6	0.01
Other			
Restless legs syndrome	1.3	1.2	0.01

MAO-B＝モノアミンオキシダーゼB，COPD＝慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disorder），UTI＝尿路感染症（urinary tract infection）
[a]コホートは傾向スコアにより1：2の比でマッチさせた。

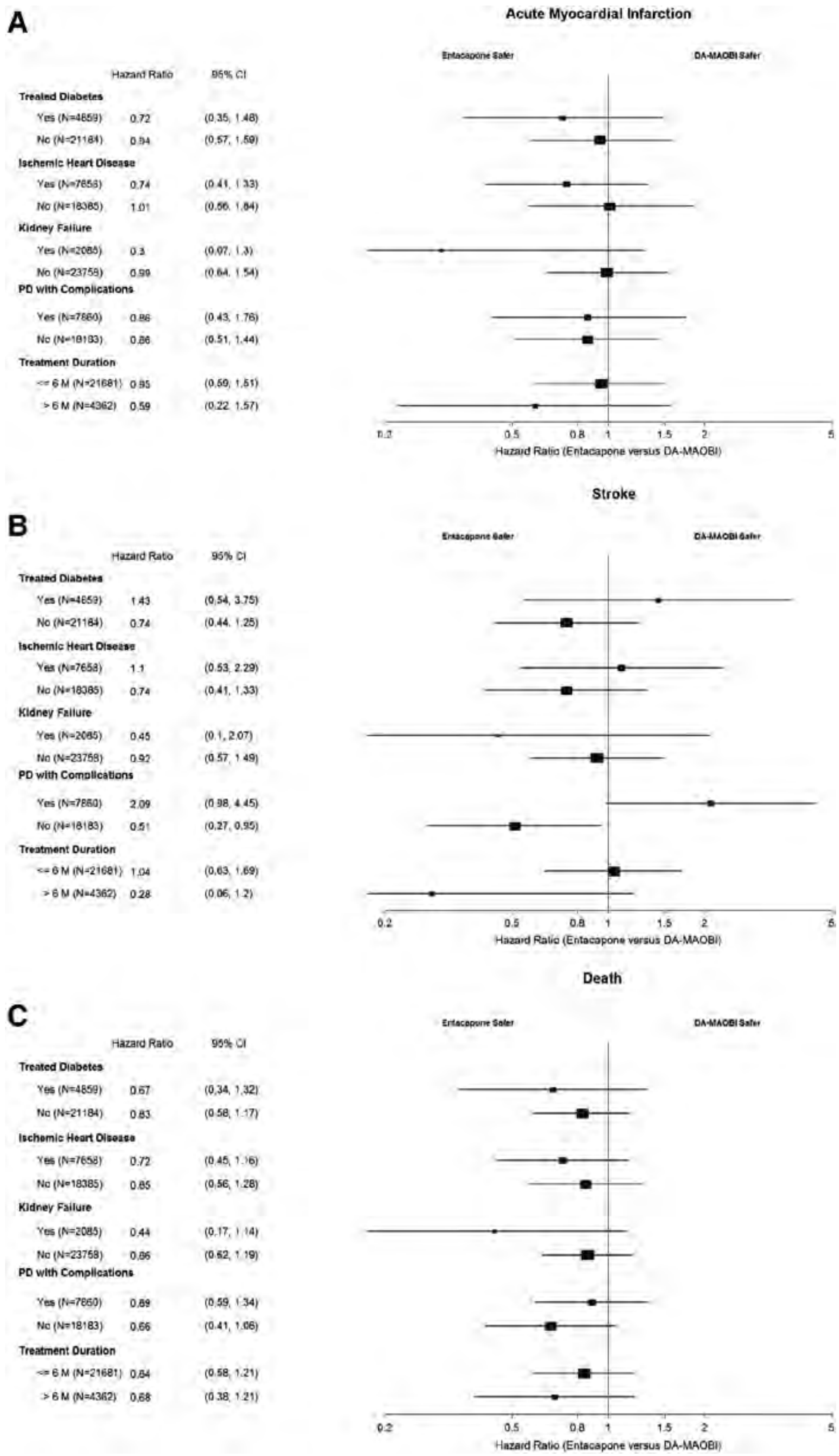


Figure 1　（A ～ C）高齢パーキンソン病（PD）患者（Medicare）のあらかじめ規定したサブグループにおける（A）急性心筋梗塞，（B）脳卒中，（C）死亡に関するハザード比と 95%信頼区間（CI）を示すフォレストプロット。エンタカポン投与患者と，ドパミンアゴニスト（DA）または選択的モノアミンオキシダーゼ B 阻害薬（MAOBI）投与患者を比較している。

Abstract

パーキンソン病およびレビー小体型認知症の前駆症状としての自律神経症状・徴候

Prodromal Autonomic Symptoms and Signs in Parkinson's Disease and Dementia With Lewy Bodies

Ronald B. Postuma, MD, MSc,*, Jean-Francois Gagnon, PhD, Amélie Pelletier, PhD, and Jacques Montplaisir, MD, PhD, CRCPC**

*Department of Neurology, McGill University, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada
**Centre d'Études Avancées en Médecine du Sommeil, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Movement Disorders, Vol. 28, No. 5 2013, pp. 597–604

病理学的病期分類システムから，自律神経障害がパーキンソン病およびレビー小体型認知症の初期症状・徴候である可能性が示唆されている。ただし，直接的なエビデンスは限られており，疾患に先立って自律神経障害がいつ発現するかを検討した前向き試験も行われていない。特発性REM睡眠行動障害（REM sleep behavior disorder; RBD）患者は，神経変性シヌクレイノパチーの発症リスクが非常に高く，こうした患者を通じ，神経変性の前駆期から自律神経障害の発現を直接観察する機会が得られる。2004年に設定した前向きコホートにおいて，特発性RBD患者を毎年，追跡調査した。泌尿器症状，起立性症状，勃起関連症状，便秘症状，臥位から立位での収縮期血圧低下を毎年評価し，最終的にシヌクレイノパチーを発症した患者と，年齢をマッチさせた対照群との間で比較した。自律神経関連評価項目の漸進的変化を回帰分析で検討し，対照群と比較して，シヌクレイノパチーを発症した患者において各種マーカーの値が最初に逸脱する時期を特定した。前駆期にある疾患の特定に関し，自律神経マーカーの感度および特異度を算出した。患者91例中32例がパーキンソン病またはレビー小体型認知症を発症した。疾患の前駆期において，少なくとも診断の5年前の時点で，実質的な自律神経障害を識別可能であった。回帰分析の結果，自律神経障害は前駆期を通じて緩徐に進行すると考えられた。自律神経障害の推定発現時期は，診断の11年前から20年前の範囲であり，推定発現時期が最も早かったのは収縮期血圧低下（20.4年前）および便秘（15.3年前）であった。収縮期血圧低下，勃起障害および便秘により，感度50～90%で，診断の最高5年前に疾患を特定可能であった。本研究では，神経変性シヌクレイノパチーの発症を直接観察することにより，神経変性シヌクレイノパチーの早期に（疾患確定の20年前でさえ）自律神経障害が生じうることが確認された。

KEY WORD　パーキンソン病，自律神経障害，レビー小体型認知症，前駆期，REM睡眠行動障害

Table 1　パーキンソン病またはレビー小体型認知症を発症しなかった特発性RBD患者群，発症したRBD患者群，対照群の自律神経症状・徴候[a]

Variable	Controls, n = 32	RBD "still-idiopathic," n = 59	*P*	"RBD then disease" at disease diagnosis, n = 32	*P* vs controls	*P* vs disease-free
Age, y	68.1 ± 10.2	66.5 ± 10.2	0.48	74.2 ± 8.6	0.012	0.005
Sex, % men	63	78	0.14	75	0.64	0.80
Systolic blood pressure drop, mm Hg	3.2 ± 8.1	10.2 ± 13.8	0.012	23.8 ± 3.3	< 0.001	0.002
Orthostatic symptoms	0.17 ± 0.45	0.39 ± 0.61	0.114	0.40 ± 0.62	0.20	0.78
Urinary dysfunction	0.086 ± 0.32	0.25 ± 0.47	0.29	0.84 ± 1.00	0.011	0.003
Erectile dysfunction	0.45 ± 1.02 (n = 20)	1.82 ± 1.45 (n = 42)	< 0.001	2.85 ± 1.48 (n = 17)	< 0.001	0.25
Constipation	0.156 ± 0.41	0.65 ± 0.83	0.004	1.30 ± 1.01	< 0.001	0.008

[a] 統計解析結果はいずれも，年齢および性別で補正したロジスティック回帰分析による（年齢および性別はStudent *t* 検定およびFisherの直接確率検定で解析した）。

Table 2 疾患発症患者における回帰直線の勾配および推定前駆期間

Marker	Control values, n = 32	Year 0 intercept, n = 32	Slope (90% CI)	Estimated intersection point: Years before diagnosis [95% CI of minimum prodromal interval]
Systolic blood pressure drop, mm Hg	3.2	24.7	1.056 (−0.24, 2.35)	20.4 [9.1]
Orthostatic symptoms	0.17	0.42	0.024 (0.02, 0.069)	10.4 [3.6]
Urinary dysfunction	0.086	0.75	0.050 (−0.012, 0.11)	13.3 [5.9]
Erectile dysfunction	0.45	2.76	0.207 (0.076, 0.34)	11.2 [6.8]
Constipation	0.16	1.18	0.067 (0.012, 0.15)	15.3 [7.0]

CI = 信頼区間

Table 3 各前駆期間における自律神経マーカーの感度と特異度

Marker	AUC	Cutoff (indicating disease)	Sensitivity, %	Specificity, %
Systolic blood pressure, mm Hg				
Year 0, n = 32	0.904	10/20	86/66	76/100
Year −1, n = 32	0.900	10/20	88/63	76/100
Year −2, n = 27	0.819	10/20	77/54	76/100
Year −3, n = 20	0.792	10/20	70/60	76/100
Year −4, n = 10	0.756	10/20	60/30	76/100
Year −5, n = 8	0.833	10/20	50/50	76/100
Orthostatic symptoms				
Year 0, n = 32	0.613	> 0	36	87
Urinary dysfunction				
Year 0, n = 32	0.727	> 0	50	94
Erectile dysfunction				
Year 0, n = 17	0.906	> 1	77	92
Year −1, n = 20	0.907	> 1	71	92
Year −2, n = 17	0.869	> 1	71	92
Year −3, n = 16	0.858	> 1	63	92
Year −4, n = 7	0.874	> 1	71	92
Year −5, n = 5	0.942	> 1	60	92
Constipation				
Year 0, n = 32	0.817	> 0	70	89.5
Year −1, n= 32	0.750	> 0	58	89.5
Year −2, n= 27	0.707	> 0	50	89.5
Year −3, n= 20	0.715	> 0	50	89.5
Year −4, n=1 0	0.907	> 0	90	89.5
Year −5, n = 8	0.832	> 0	75	89.5

AUC = 受信者動作特性（ROC）曲線下面積

Abstract

パーキンソン病に対する多職種によるケアの有効性：無作為化対照試験

Effectiveness of Multidisciplinary Care for Parkinson's Disease: A Randomized, Controlled Trial

Marjolein A. van der Marck, MSc,* Bastiaan R. Bloem, MD, PhD, George F. Borm, PhD, Sebastiaan Overeem, MD, PhD, Marten Munneke, PhD, and Mark Guttman, MD, FRCPC

**Radboud University Nijmegen Medical Centre; Nijmegen Centre for Evidence Based Practice, Department of Neurology, Nijmegen, The Netherlands*

Movement Disorders, Vol. 28, No. 5 2013, pp. 605–611

多職種によるケアは，パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）治療において理想のモデルであると考えられるが，これを裏付けるエビデンスは限られている。多職種による専門家チームのケアにより，一般神経内科医の単独型ケアに比べ，転帰が改善するか否かを評価するため，無作為化対照試験を実施した。PD患者を，介入群（運動障害専門医，PDを専門とする看護師，ソーシャルワーカーによるケア）または対照群（一般神経内科医によるケア）に無作為に割り付けた。いずれの介入も8ヵ月間治療を継続した。医師および研究者には，群の割り付けを伏せた状態とした。転帰の主要評価項目は，試験開始時から8ヵ月後までの生活の質（Parkinson's Disease Questionnaire; PDQ-39）の変化とした。その他の転帰として，Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS），抑うつ（Montgomery-Asberg Depression Scale; MADRSにより評価），心理社会的機能（Scales for Outcomes in Parkinson's disease - Psychosocial; SCOPA-PSにより評価），介護者の負担（Caregiver Strain Index; CSIにより評価）を検討した。群間差は，試験開始時の値および反応の変動（fluctuation）で補正した共分散分析により解析した。患者計122例を各群に無作為に割り付け，100例が試験を完了した（介入群51例，対照群49例）。介入群では，対照群に比べ，PDQ-39〔差：3.4，95％信頼区間（CI）：0.5～6.2〕とUPDRS Part Ⅲ（運動機能）スコア（差：4.1，95％ CI：0.8～7.3）が有意に改善していた。UPDRS総スコア（差：5.6，95％ CI：0.9～10.3），MADRSスコア（差：3.7，95%CI：1.4～5.9），SCOPA-PSスコア（差：2.1，95％ CI：0.5～3.7）も有意に改善した。今回の無作為化対照試験は，多職種の専門家チームによるケアに信頼性を与えるものである。本試験デザインには限界性も含まれ，我々は今回の肯定的な結果も慎重に解釈すべきであると考える。別の分野からの専門家を含めたチームについて評価し，総合的アプローチの費用対効果を見極めるには，今後さらなる研究が必要である。

KEY WORD　パーキンソン病，無作為化対照試験，生活の質，多方面からのケア，患者ケアチーム

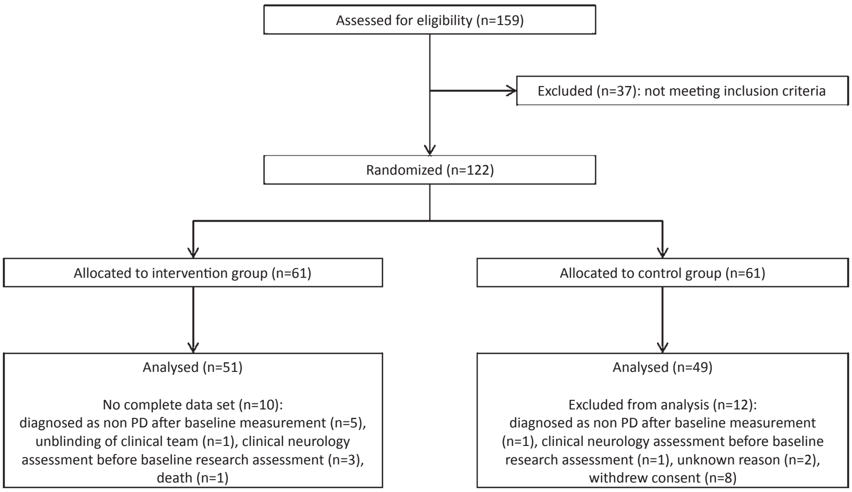


Figure 1　患者登録と試験の流れ

Table 1 試験開始時の患者背景

Variable	Intervention Group Mean (SD) (n = 51)	Control Group Mean (SD) (n = 49)
Age, years	65.9 (8.5)	68.1 (8.8)
Men, %	59	57
Disease duration, years	4.6 (3.9)	3.7 (3.5)
Patients with response fluctuations, %	27.4	28.6
PDQ-39 index score	22.2 (14.4)	19.1 (12.4)
Mobility	26.6 (25.0)	23.4 (21.8)
Activities of daily living	26.6 (21.0)	22.2 (19.4)
Emotional well-being	25.7 (18.4)	21.4 (17.0)
Stigma	18.8 (19.8)	15.1 (15.2)
Social support	8.2 (12.3)	6.5 (14.7)
Cognition	20.2 (17.0)	21.7 (16.4)
Communication	21.1 (21.2)	15.3 (15.7)
Pain	30.9 (22.0)	27.2 (20.3)
UPDRS III	22.6 (14.4)	21.7 (11.3)
UPDRS total	39.0 (23.1)	36.0 (18.1)
MADRS	10.1 (7.5)	8.2 (6.7)
SCOPA-PS	10.6 (7.0)	9.2 (6.6)
CSI	18.3 (12.3)	14.1 (10.6)
Daily LED (mg)	413 (247)	431 (289)
Medication use, %		
Levodopa	67	71
Dopamine agonist	24	29
COMT inhibitor	6	2
MAO B blocker	2	0
Anticholinergic	10	0
Amantadine	10	8

略語：SD = 標準偏差，COMT = カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ，MAO B =モノアミンオキシダーゼベータ

Table 2 健康関連転帰の変化（試験開始時から８ヵ月後まで）と群間差

	Intervention Group Mean (SD)	**Control Group Mean (SD)**	**Estimated difference (95%CI)**	**P Value**
Primary outcome				
PDQ-39 index score (n = 98)	−2.5 (5.8)	1.4 (8.6)	3.4 (0.5−6.2)	0.02
Mobility	−3.8 (9.4)	3.8 (16.2)	7.1 (1.9−12.3)	0.01
Activities of daily living	−2.9 (14.0)	3.3 (14.2)	5.1 (−0.5−10.6)	0.07
Emotional well-being	−4.7 (11.2)	2.0 (13.8)	5.4 (0.7−9.9)	0.02
Stigma	−2.0 (13.9)	1.1 (14.4)	1.8 (−3.4−6.9)	0.49
Social support	0.0 (11.5)	2.1 (11.7)	1.6 (−2.7−5.9)	0.48
Cognition	−0.4 (12.5)	1.9 (13.7)	−1.1 (−6.1−3.9)	0.66
Communication	−3.8 (10.3)	0.0 (13.2)	2.2 (−2.3−6.7)	0.34
Bodily discomfort	−2.6 (18.4)	1.1 (18.8)	1.9 (−4.8−8.5)	0.58
Secondary outcome				
UPDRS III (n = 100)	−2.7 (8.7)	1.6 (9.3)	4.1 (0.8−7.3)	0.01
Tertiary outcome				
UPDRS total (n = 100)	−4.4 (13.4)	2.0 (12.4)	5.6 (0.9−10.3)	0.02
SCOPA-PS (n = 100)	−1.8 (4.4)	0.7 (4.7)	2.1 (0.5−3.7)	0.01
MADRS (n = 99)	−4.1 (6.6)	0.4 (6.6)	3.7 (1.4−5.9)	<0.01
CSI (n = 97)	−0.7 (7.7)	1.4 (5.1)	1.5 (−1.2−4.2)	0.27
Daily LED (mg)	42.1 (158.4)	95.4 (208.7)	18.5% (−1−41)	0.08

変化に関する群間差は，試験開始時の値と反応の変動（fluctuation）を共変量とするANCOVAで検討した。

パーキンソン病患者における軽度認知障害の評価

Measuring Mild Cognitive Impairment in Patients With Parkinson's Disease

Connie Marras, MD, PhD,*, Melissa J. Armstrong, MD, Christopher A. Meaney, MSc, Susan Fox, MRCP(UK), PhD, Brandon Rothberg, HBA, William Reginold, BSc, David F. Tang-Wai, MD, David Gill, MD, Paul J. Eslinger, PhD, Cindy Zadikoff, MD, Nancy Kennedy, PhD, Fred J. Marshall, MD, Mark Mapstone, PhD, Kelvin L. Chou, MD, Carol Persad, PhD, Irene Litvan, MD, FAAN, Benjamin T. Mast, PhD, Adam T. Gerstenecker, MS, Sandra Weintraub, PhD, and Sarah Duff-Canning, PhD, CPsych**

**Toronto Western Hospital Movement Disorders Centre and the Edmond J. Safra Program in Parkinson's Research, Toronto, Ontario, Canada*
***Department of Medicine (Neurology), University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada*

Movement Disorders, Vol. 28, No. 5 2013, pp. 626–633

軽度認知障害を伴うパーキンソン病（Parkinson disease with mild cognitive impairment; PD-MCI）の頻度とそのサブタイプ，ならびにPD-MCI検出に用いられる3つの認知機能評価尺度の精度について，Movement Disorders Societyより提案されたPD-MCIの新基準を用いて検討した。非認知症のPD患者に来院してもらい，3つの認知機能評価尺度を用いてスクリーニング検査を実施し，その1～3週間後に神経心理学的検査を実施した。基準スコアとの比較により検査成績不良を評価したところ，患者139例中46例が，Movement Disorders Society作業部会によるPD-MCIのレベルⅡ基準を満たした。患者46例のうち42例（93%）は複数領域型MCIであった。感度80%以上が達成される最低のカットオフ値における特異度は，Montreal Cognitive Assessment（MoCA）で44%，Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition（SCOPA-Cog）で33%であった。Mini-Mental State Examination（MMSE）では，どのカットオフスコアでも感度は80%に達しなかった。特異度80%以上が達成される最高のカットオフ値における感度は，すべての検査で低かった（44%以下）。推定される発症前（premorbid）レベルからの検査成績の低下を認知障害のエビデンスとみなした場合，患者139例中110例がPD-MCIに分類され，このうち103例（94%）が複数領域型MCIであった。新たなレベルⅡ基準によるPD-MCI患者の割合は，発症前（premorbid）レベルからの認知機能の低下を考慮するか否かによって大きく変化することが明らかになった。発症前（premorbid）レベルからの認知機能の低下の評価方法については十分に勧告されておらず，今後対応が必要である。検討した3つの認知機能評価尺度でのうち，PD-MCIに関する感度と特異度が共に優れているものはなかった。作業部会のレベルⅠ基準で推奨された他の認知機能評価尺度〔Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale（PD-CRS）およびMattis Dementia Rating Scale（MDRS）〕がより優れた選択肢となる可能性があり，これは今後の研究課題である。

KEY WORD パーキンソン病，パーキンソニズム，軽度認知障害，Montreal Cognitive Assessment

Table 2 様々な基準を適用した場合におけるPD-MCIおよびそのサブタイプの頻度

Criteria	PD-MCI, no. (% of cohort)	Single domain PD-MCI: No. (% of MCI)	Multi-domain PD-MCI: No. (% of MCI)
1. MDS Task Force level 2 defining impairment based on comparisons to normative scores	46 (33)	3 (7)	43 (93)
2. MDS Task Force level 2 including decline from premorbid level	110 (79)	7 (6)	103 (94)
3. As in 1 and disregarding cognitive complaint[a]	57 (41)	5 (9)	52 (91)
4. As in 1 and requiring 2 tests abnormal per domain[b]	31 (22)	24 (77)[c]	6 (19)[d]

[a] 軽度認知障害の判定には，神経心理学的検査スコアが基準平均値を1.5標準偏差（SD）以上，下回る必要があり〔発症前（premorbid）レベルにかかわらず〕，認知機能に関する愁訴の有無は問わない。
[b] 軽度認知障害の判定には，神経心理学的検査スコアが基準平均値を1.5 SD以上，下回る必要があり〔発症前（premorbid）レベルにかかわらず〕，ある機能領域の障害の判定には，当該領域に関する2種類の検査成績が基準平均値を1.5 SD以上，下回る必要がある。PD-MCIの判定には，少なくとも1領域の障害が必要である。
[c] 視空間認知能力のMCI：11例，遂行機能のMCI：11例，学習/記憶のMCI：2例。
[d] 患者1例は1つの神経心理学的検査値が欠落しており，分類不能であった。
PD-MCI = 軽度認知障害を伴うパーキンソン病，MDS = Movement Disorders Society

Table 1 全患者および修正 Petersen 基準による PD-MCI の有無別の患者背景

	Mean ± *SD*			
Characteristic	Total	No PD-MCI	PD-MCI	P^a
Total no.	139	93	46	—
Age, y	71.1 (±5.4)	71.1 (±5.7)	71.1 ± 4.8	0.87
Sex, % men	67%	69%	63%	0.50
Education, y	15.82 ± 2.48	16.1 ± 2.4	15.3 ± 2.7	0.08
Time since diagnosis, y	5.23 ± 4.64	5.0 ± 4.0	5.8 ± 5.8	0.73
Total MDS-UPDRS	43.19 ± 16.83	42.5 ± 16.7	44.7 ± 17.1	0.42
MDS-UPDRS-III	26.84 ± 11.27	26.7 ± 11.7	27.2 ± 10.4	0.55
Total LEU, mg	561 ± 419	557 ± 447	569 ± 359	0.56
Cognitive enhancing medications	6	2	4	0.09
Potentially cognitive impairing medications	5	2	3	0.33
Opiate	2	1	1	1.00
Hypnotic[b]	17	11	6	1.00
Antipsychotic	0	0	0	1.00
Anticholinergic[c]	21	14	7	1.00
Estimated premorbid IQ	113.2 ± 9.0	114.8 ± 8.2	109.9 (±9.8)	0.002
MoCA	25.2 ± 2.9	25.9 ± 2.4	23.8 ± 3.3	<0.0001
SCOPA-Cog	27.51 ± 4.84	28.8 ± 3.9	24.9 ± 5.5	<0.0001
MMSE	28.14 ± 1.98	28.6 ± 1.5	27.1 ± 2.5	0.0006

[a] *p* 値はいずれも Wilcoxon 順位和検定で算出した（ただし，性別には χ^2 検定を用いた)。
[b] ベンゾジアゼピン，ゾピクロンおよび zaleplon を含む。
[c] トリヘキシフェニジル，ethopropazine，トルテロジン，oxybutinin，アミトリプチリンおよびソリフェナシンを含む。
SD ＝ 標準偏差，MCI ＝ 軽度認知障害，MDS-UPDRS-III ＝ Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III（運動機能)，LEU ＝レボドパ換算用量，MoCA ＝ Montreal Cognitive Assessment，SCOPA-Cog ＝ Scale for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition，MMSE ＝ Mini-Mental State Examination

Table 3 PD-MCI（Movement Disorders Society 作業部会のレベルⅡ基準）の検出に関する認知機能評価尺度の様々なカットオフスコアでの成績[a]

	Cutoff score[b]										
Screening instrument	23/24	24/25	25/26	26/27	27/28	28/29	29/30	30/31	31/32	32/33	33/34
MoCA											
Sensitivity	0.413	0.522	0.674	0.826	0.87	0.913	0.957				
Specificity	0.817	0.785	0.624	0.441	0.301	0.151	0.022				
PPV	0.528	0.545	0.47	0.422	0.381	0.347	0.326				
NPV	0.738	0.768	0.795	0.834	0.824	0.778	0.5				
% Correctly diagnosed	0.683	0.698	0.64	0.568	0.489	0.403	0.331				
MMSE											
Sensitivity		0.152	0.133	0.348	0.5	0.673	0.783				
Specificity		0.989	0.941	0.914	0.785	0.667	0.355				
PPV		0.875	0.875	0.667	0.535	0.547	0.375				
NPV		0.702	0.26	0.739	0.76	0.773	0.767				
% Correctly diagnosed		0.712	0.755	0.727	0.691	0.626	0.496				
SCOPA-Cog											
Sensitivity		0.435	0.522	0.652	0.717	0.739	0.783	0.848	0.87	0.913	0.913
Specificity		0.878	0.774	0.71	0.624	0.462	0.719	0.333	0.28	0.183	0.14
PPV		0.625	0.533	0.526	0.485	0.405	0.4	0.386	0.374	0.356	0.344
NPV		0.768	0.766	0.805	0.817	0.782	0.796	0.816	0.813	0.81	0.765
% Correctly diagnosed		0.727	0.691	0.691	0.655	0.554	0.54	0.504	0.475	0.424	0.396

[a] 発症前（premorbid）レベルに関係なくスコアを示している。
[b] 最高スコアは MoCA で 30，MMSE で 30，SCOPA-Cog で 43 である。
MoCA ＝ Montreal Cognitive Assessment，PPV ＝ 陽性適中率，NPV ＝ 陰性適中率，MMSE ＝ Mini-Mental State Examination，SCOPA-Cog ＝ Scale for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition

Abstract

3 項目の簡便な臨床評価ツールによるパーキンソン病患者の転倒の予測

Three Simple Clinical Tests to Accurately Predict Falls in People With Parkinson’s Disease

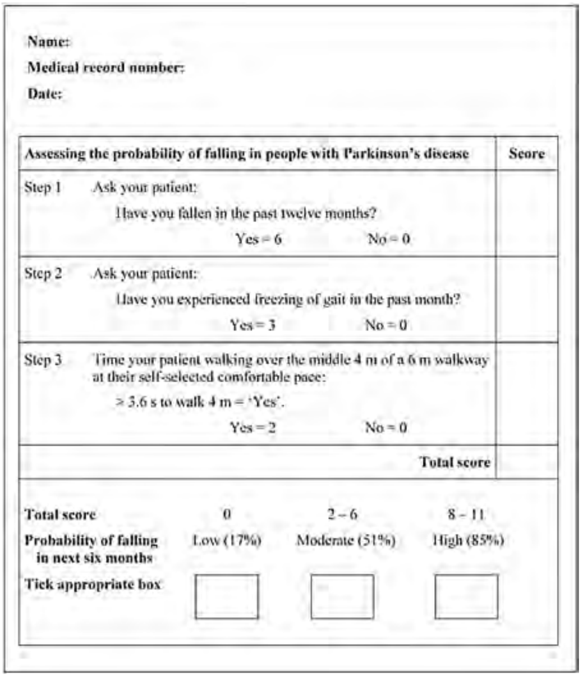
Serene S. Paul, BAppSc(Phty)(Hons),* Colleen G. Canning, PhD, Catherine Sherrington, PhD, Stephen R. Lord, PhD, DSc, Jacqueline C. T. Close, MD, and Victor S. C. Fung, PhD, FRACP

**Clinical and Rehabilitation Sciences Research Group, Faculty of Health Sciences, The University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia*

Movement Disorders, Vol. 28, No. 5 2013, pp. 655–662

転倒は，パーキンソン病（Parkinson’s disease; PD）において病状を悪化させる主要原因の 1 つである。本研究の目的は，PD における転倒の予測因子を特定し，日常患者ケアに役立つ簡便な臨床評価ツールを開発することである。地域在住の PD 患者 205 例を対象に，予測因子となりうる変数〔転倒歴，疾患重症度，認知機能，下肢筋力，バランス，可動性，すくみ足（freezing of gait; FOG），転倒への恐れ〕のデータを収集した。月ごとの転倒日誌を用い，6 ヵ月間にわたって転倒を前向きにモニタリングした。全体では，追跡調査期間中，125 例（59%）に転倒がみられた。転倒歴，FOG，姿勢動揺（postural sway）の障害，歩行速度，座位から立位への運動，支持が限られた状態での立位バランス，協調的安定性を取り入れたモデルは，転倒者の特定において高い鑑別精度を示した〔受信者動作特性曲線下面積（area under the receiver-operating characteristic curve; AUC）：0.83, 95%信頼区間（CI）：0.77 〜 0.88〕。臨床の場で容易に評価できる 3 つの予測因子〔①前年の転倒：オッズ比（OR）5.80, 95% CI 3.00 〜 11.22, ②前月の FOG：OR 2.39, 95% CI 1.19 〜 4.80, ③自己選択による歩行速度＜秒速 1.1 メートル：OR 1.86, 95% CI 0.96 〜 3.58〕を取り入れた臨床評価ツールは，より複雑なモデルと同等の鑑別精度を示した（AUC：0.80, 95% CI：0.73 〜 0.86，AUC の比較に関して $p = 0.14$）。この簡便な 3 項目の臨床評価ツールにより低リスク，中リスク，高リスクと判定された患者において，その後 6 ヵ月間における転倒の絶対確率は，それぞれ 17%，51%および 85%であった。重篤な認知障害のない PD 患者では，簡便な 3 項目の臨床評価ツールにより高い精度で転倒を予測できる。このツールを用いれば，転倒のリスクを個別に定量化できる。

KEY WORD パーキンソン病，偶発的転倒，すくみ現象，歩行，予測



Name:
Medical record number:
Date:

Assessing the probability of falling in people with Parkinson’s disease	Score
Step 1 Ask your patient: Have you fallen in the past twelve months? Yes = 6 No = 0	
Step 2 Ask your patient: Have you experienced freezing of gait in the past month? Yes = 3 No = 0	
Step 3 Time your patient walking over the middle 4 m of a 6 m walkway at their self-selected comfortable pace: > 3.6 s to walk 4 m = ‘Yes’. Yes = 2 No = 0	
Total score	

Total score	0	2 – 6	8 – 11
Probability of falling in next six months	Low (17%)	Moderate (51%)	High (85%)
Tick appropriate box	☐	☐	☐

Figure 1　3 項目の臨床予測ツールによるパーキンソン病患者の転倒確率の評価

Abstract

パーキンソン病患者における脳脊髄液中のエンドリソソーム酵素活性の変化

Changes in Endolysosomal Enzyme Activities in Cerebrospinal Fluid of Patients With Parkinson’s Disease

Karin D. van Dijk, MD,[*,] Emanuele Persichetti, PhD, Davide Chiasserini, PhD, Paolo Eusebi, PhD, Tommaso Beccari, PhD, Paolo Calabresi, MD, Henk W. Berendse, MD, PhD, Lucilla Parnetti, MD, PhD, and Wilma D. J. van de Berg, PhD**

[*]*Department of Anatomy and Neurosciences, Section of Functional Neuroanatomy, Neuroscience Campus Amsterdam, Vrije Universiteit (VU) University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands*
[**]*Department of Neurology, Neuroscience Campus Amsterdam, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands*

Movement Disorders, Vol. 28, No. 6 2013, pp. 747–754

パーキンソン病（Parkinson’s disease; PD）は，特定の脳領域におけるミスフォールドした（misfold）α シヌクレインの細胞質内蓄積を神経病理学的な特徴とする。エンドリソソーム経路は α シヌクレインの分解に関与すると考えられ，その結果，PD の発病機序に役割を果たす可能性がある。この仮説をさらに強固にする知見として，リソソームの加水分解酵素であるグルコセレブロシダーゼの遺伝子変異と PD との関連が認められている。本研究の目的は，脳脊髄液（cerebrospinal fluid; CSF）のエンドリソソーム酵素活性が PD 患者と健常対照被験者で異なるか否かを検討することである。PD 患者 58 例（Hoehn and Yahr 病期Ⅰ～Ⅲ）および年齢をマッチさせた健常対照被験者 52 例を対象に，CSF 中の 6 つのリソソーム酵素（β ヘキソサミニダーゼ，α フコシダーゼ，β マンノシダーゼ，β ガラクトシダーゼ，β グルコセレブロシダーゼ，カテプシン D）と 1 つのエンドソーム酵素（カテプシン E）の活性レベルを測定した。酵素活性レベルは総蛋白質濃度で補正した。補正後のカテプシン E および β ガラクトシダーゼの活性レベルは，対照群に比べて PD 患者群で有意に高かったのに対し，補正後の α フコシダーゼ活性は低下していた。β グルコセレブロシダーゼ活性を含む他のエンドリソソーム酵素活性レベルには，PD 患者群と対照群との間で有意差がなかった。補正後の α フコシダーゼおよび β ガラクトシダーゼの組み合わせにより，PD 患者と対照被験者は最も良好に鑑別され，感度および特異度は 63％であった。結論として，PD 患者の CSF では，健常対照被験者に比べ，多数のエンドリソソーム酵素の活性が変化しており，PD の発病機序におけるエンドリソソーム経路の提唱されている役割が支持される。単独または他のマーカーと併用における，PD のバイオマーカーとしての CSF 中エンドリソソーム酵素活性レベルの有用性については，今後の研究で確立していく必要がある。

KEY WORD　酵素活性，バイオマーカー，脳脊髄液，パーキンソン病

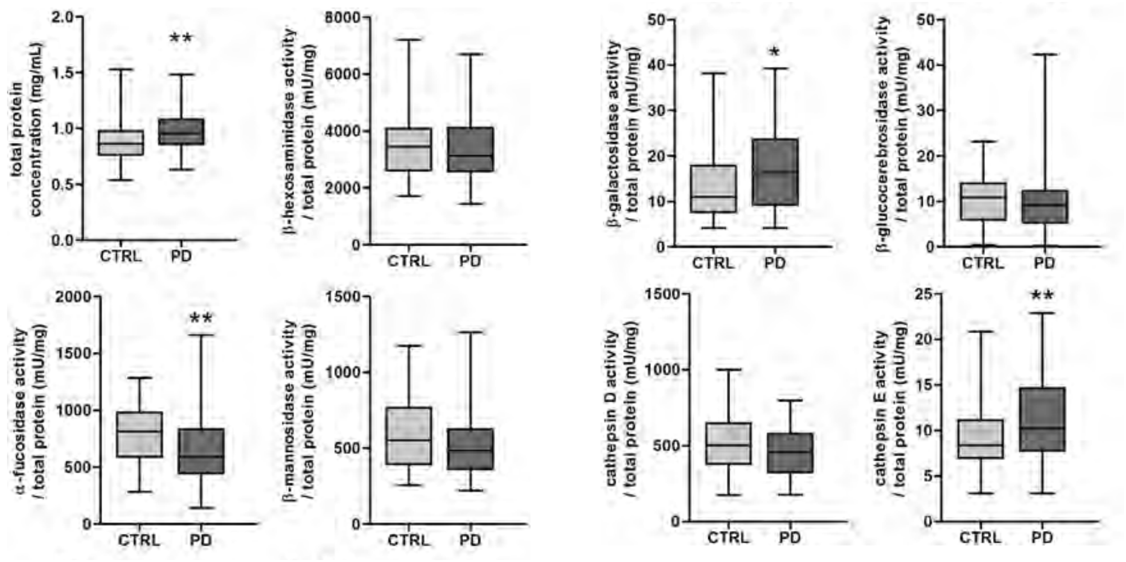


Figure 1　対照群（CTRL）および PD 患者群（PD）の脳脊髄液中の総蛋白質濃度とエンドリソソーム酵素活性（総蛋白質濃度で補正）。「ひげ」は最低値および最高値を示す。$^{*}p < 0.05$，$^{**}p < 0.01$。

Abstract

パーキンソン病におけるリソソーム障害

Lysosomal Impairment in Parkinson's Disease

Benjamin Dehay, PhD,* Marta Martinez-Vicente, PhD, Guy A. Caldwell, PhD, Kim A. Caldwell, PhD, Zhenyue Yue, PhD, Mark R. Cookson, PhD, Christine Klein, MD, PhD, Miquel Vila, MD, PhD, and Erwan Bezard, PhD

**Institute of Neurodegenerative Diseases, University of Bordeaux Segalen, Centre National de la Recherche Scientifique Unité Mixte de Recherche 5293, Bordeaux, France*

Movement Disorders, Vol. 28, No. 6 2013, pp. 725–732

オートファジー・リソソーム経路（autophagy-lysosomal pathway; ALP）の障害は，パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）を含む神経変性疾患の主要病因イベントの1つとみなされ，そのエビデンスはますます増加している。ALPの異常は，孤発性PD患者の脳や，PDに関連する神経変性の中毒性および遺伝性げっ歯類モデルで認められている。これに加え，PDに関連するαシヌクレインの変異および翻訳後修飾はリソソームを介したαシヌクレイン自体の分解を障害し，αシヌクレインの蓄積および凝集に寄与する。さらに，*LRRK2*，*parkin*，*PINK1*といった他のPD関連遺伝子も，ALP異常の機序と関連することが報告されている。これとは逆の見方として，グルコセレブロシダーゼ（glucocerebrosidase; *GBA*）やリソソーム5型P型ATPase（*ATP13A2*）といったリソソーム関連遺伝子の変異がPDと関連することも報告されている。新しいデータでは，こうした関連性に関する分子機構上のエビデンスが示され，リソソーム障害，αシヌクレイン蓄積および神経毒性との間の因果関係が解明されている。第1点目として，PD関連のGBA欠乏/変異がポジティブフィードバックループを開始させることが示されている。すなわち，リソソーム機能低下によりαシヌクレインが蓄積し，次に，小胞体・ゴルジ体からリソソームへのGBA輸送障害によりリソソームのGBA活性がさらに低下し，神経変性に至る。第2点目として，PD関連の*ATP13A2*遺伝子の変異/欠損は，リソソーム膜の不安定化，リソソーム酸性化の障害，リソソーム酵素のプロセシング低下，リソソーム基質の分解低下，オートファゴソームのクリアランス低下を特徴とする全般的なリソソーム障害を導き，全体としてαシヌクレイン蓄積および細胞死に寄与する。これらの新たな知見に従えば，一次性リソソーム障害により，PDにおけるLewy小体形成および神経変性を説明できる可能性があり，今後，リソソーム量・機能の回復を狙った新規の神経保護/疾患修飾療法を開発する際の基礎になると考えられる。

KEY WORD パーキンソン病，ATP13A2，グルコセレブロシダーゼ，リソソーム，神経変性，Lewy小体

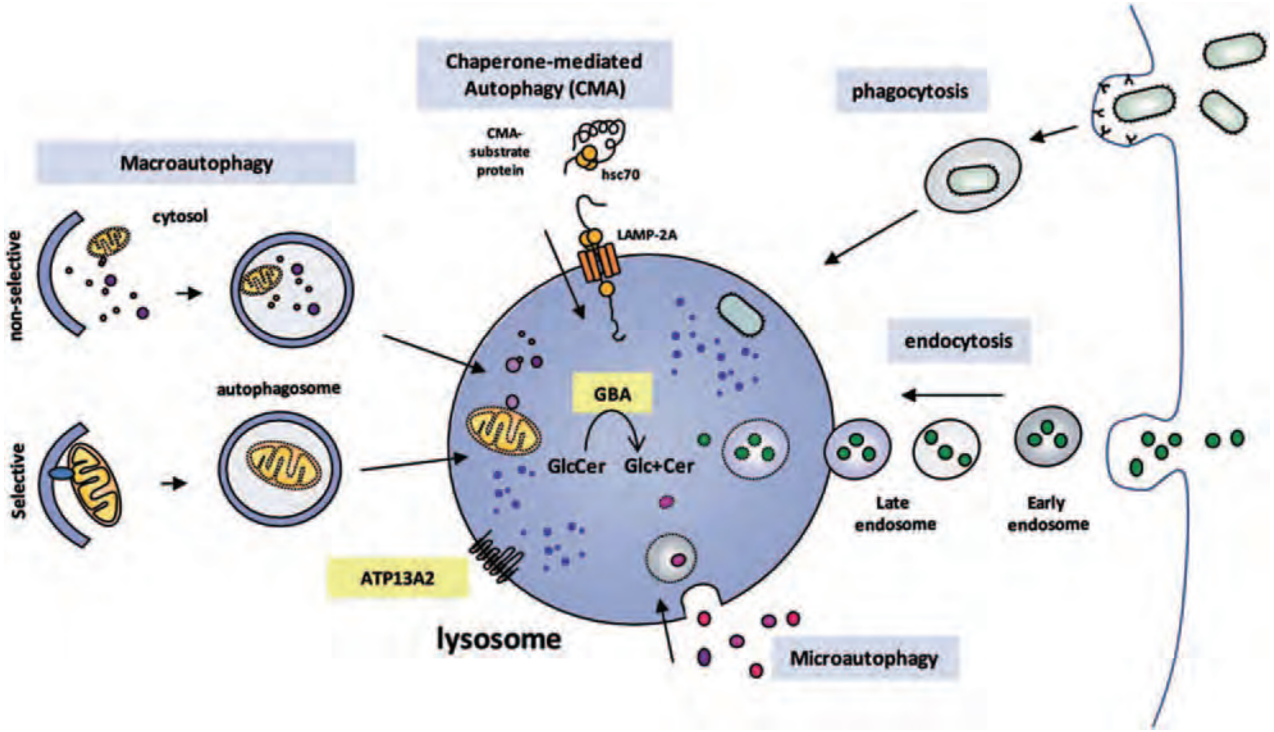


Figure 1　リソソームによる分解経路。いくつかの分解経路（エンドサイトーシス，貪食，オートファジーを含む）がリソソームを終点として収束する。オートファジーは厳密に制御された過程であり，これにより，ある種の細胞内コンポーネントはリソソーム内で再利用される。オートファジーには，ミクロオートファジー，マクロオートファジー，シャペロン介在性オートファジー（CMA）といった様々なタイプがあり，それぞれ機序および機能が異なる。ミクロオートファジーは，リソソーム膜の陥入および管状化を介し，細胞質ゾルの領域全体（蛋白質および細胞小器官を含む）の隔離および分解に関与する。マクロオートファジーでは，細胞内コンポーネントが，オートファゴソームと呼ばれる二重膜小胞内に封じこめられる。その後，この小胞はリソソームと融合し，そこで加水分解酵素により隔離成分の分解が完了する。マクロオートファジーは，大きな細胞質ゾル部分をまとめて封じこめることにより，非選択的な分解作用を発揮するが，個別のオートファジーアダプターにより特定基質を認識して選択的に分解するという，高選択性の機構も有する。CMA では，KFERQ 様共通配列を含む特定の細胞質ゾル蛋白質が，Hsc70 のようなシャペロンの助けを受け，特異的膜受容体 LAMP-2A を介してリソソーム膜を直接通過する。グルコセレブロシダーゼ（GBA）はリソソーム内酵素であり，リソソーム内における糖脂質グルコシルセラミドのグルコースおよびセラミドへの変換を触媒する。ATP13A2 は膜貫通型の ATPase 蛋白質であり，リソソーム膜に存在する。

Abstract

パーキンソン病における幻覚のリスク因子：大規模前向きコホート試験の結果

Risk Factors for Hallucinations in Parkinson's Disease: Results From a Large Prospective Cohort Study

Kangdi Zhu, BSc,* Jacobus J. van Hilten, MD, PhD, Hein Putter, PhD, and Johan Marinus, PhD

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

Movement Disorders, Vol. 28, No. 6 2013, pp. 755–762

本試験の目的は，パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）患者における幻覚発症のリスク因子を特定することである。PD患者386例を対象に，試験開始時とその後の5年間において，広範囲にわたる，運動および非運動症状を評価した。PDにおける幻覚のリスク因子を特定するため，試験開始時のデータの横断的解析と追跡調査データの縦断的解析を実施した。試験開始時に幻覚が認められた患者は21%であり，試験開始時に幻覚がみられなかった患者の46%が追跡調査期間中に幻覚を発症した。単変量の生存解析の結果，高齢，性別（女性），低学歴，高い発症時年齢，高い重症度（運動症状，認知障害，抑うつ，日中の眠気，自律神経障害，motor fluctuation，ジスキネジア），高い1日レボドパ（L-ドパ）用量が，幻覚の発症リスクと関連していた。これらは，試験開始時に幻覚の存在と関連した所見と概ね一致していた。段階的回帰モデルでは，幻覚の発症に関する独立リスク因子として，高い発症時年齢，性別（女性），日中過眠，自律神経障害，ジスキネジアが特定された。性別（女性），自律神経障害，motor fluctuation，ジスキネジアは，先行研究においてリスク因子として報告されていない。今回の知見から，PDにおける幻覚は，高齢および疾患の進行（両者の相互作用）に関連するリスク因子が併存することによって起こるという見解が支持される。PDにおける幻覚のリスク因子として性別（女性）が特定されたのは初めてであり，今後の研究で確認する必要がある。

KEY WORD 幻覚，パーキンソン病，サブタイプ，リスク因子，予測因子

Table 1　幻覚を伴う患者および幻覚を伴わない患者の試験開始時データ

	Total	With hallucinations	Without hallucinations	*P* value
n	386	81	305	
Age, y	61.06 (11.46)	65.38 (10.62)	59.91 (11.41)	< .001
Sex, % male	63.5	59.3	64.6	.376[a]
Education, y	11.98 (4.11)	11.34 (4.43)	12.14 (4.01)	.118
Age at onset, y	50.93 (11.82)	52.32 (10.96)	50.56 (12.03)	.232
Disease duration, y	10.13 (6.19)	13.05 (6.15)	9.36 (5.97)	< .001
Hoehn & Yahr, stage	2 (2, 3)	3 (2, 4)	2 (2, 3)	.001[b]
Tremor score	3.71 (2.04)	3.49 (2.28)	3.77 (1.98)	.296
Bradykinesia/rigidity score	5.06 (2.02)	5.36 (2.26)	4.99 (1.96)	.157
PIGD	2.3 (1.92)	3.04 (2.21)	2.11 (1.79)	.001
Dyskinesia score	0.86 (1.57)	1.51 (1.81)	0.7 (1.45)	< .001
Motor fluctuations	0.73 (1.23)	0.97 (1.34)	0.67 (1.19)	.070
Number of falls past year	0 (0–2)	1 (0–5)	0 (0–1)	< .001[b]
SCOPA-COG	25.55 (6.67)	20.9 (7.83)	26.79 (5.74)	< .001
Beck Depression Inventory	10.09 (6.55)	13.3 (7.29)	9.25 (6.08)	< .001
SCOPA-SLEEP—nighttime	4.45 (3.75)	5.18 (3.84)	4.25 (3.71)	< .051
SCOPA-SLEEP–EDS	4.88 (3.73)	6.73 (4.14)	4.39 (3.46)	< .001
SCOPA-AUT, total score	10.44 (5.67)	13.03 (5.95)	9.78 (5.41)	< .001
Total LDE	577 (437)	771 (452)	525 (419)	< .001
Daily levodopa dose, mg	349 (365)	493 (370)	311 (331)	< .001
Daily DA dose, mg	227 (224)	278 (232)	214 (220)	.022

変数は平均値〔標準偏差（SD）〕で示したが, 性別は割合（%）, Hoehn and Yahr 分類および前年の転倒件数は中央値（四分位範囲）で示した。特に記載しない限り，差は独立標本の *t* 検定で算出した。
[a]χ^2 検定で算出。
[b]Mann-Whitney *U* 検定で算出。
SCOPA-COG ＝ 認知機能を評価（スコアが高いほど機能が良好），SCOPA-SLEEP-nighttime ＝ 夜間睡眠の問題を評価，SCOPA-SLEEP-EDS ＝ 日中の眠気を評価，SCOPA-AUT, total score ＝ 消化器系，心血管系および尿路系の各セクションの項目を含む自律神経機能の合計スコア，LDE ＝ 総 L-ドパ換算用量（levodopa dosage equivalent），DA ＝ドパミンアゴニスト（dopamine agonists），PIGD ＝ 姿勢反射障害および歩行障害（postural instability and gait disorder）を評価

Table 2　試験開始時の患者背景と幻覚リスクとの間の単変量相関

	Hazard ratio (95% CI)	*P* value
Age, y	1.039 (1.022–1.057)	< .001
Sex, HR for women[a]	1.656 (1.164–2.355)	.005
Education, y	0.953 (0.909–0.999)	.044
Age at onset, y	1.029 (1.012–1.045)	.001
Disease duration, y	1.016 (0.988–1.045)	.272
Hoehn & Yahr stage	1.426 (1.152–1.766)	.001
Tremor score	1.041 (0.955–1.134)	.360
Bradykinesia/rigidity score	1.070 (0.978–1.171)	.138
PIGD score	1.220 (1.111–1.340)	< .001
Dyskinesia score	1.201 (1.080–1.336)	.001
Motor Fluctuations	1.200 (1.050–1.371)	.008
Number of falls past year	1.004 (0.998–1.006)	.402
SCOPA-COG	0.938 (0.908–0.969)	< .001
Beck Depression Inventory	1.045 (1.021–1.070)	< .001
SCOPA-SLEEP–nighttime	0.992 (0.946–1.040)	.740
SCOPA-SLEEP–EDS	1.079 (1.030–1.130)	.001
SCOPA-AUT, total score	1.103 (1.069–1.138)	< .001
Total LDE	1.000 (1.000–1.001)	.070
Daily levodopa dose, mg	1.001 (1.000–1.001)	.001
Daily DA dose, mg	0.999 (0.999–1.000)	.159

変数はいずれもハザード比（HR）と 95％信頼区間で示す。
[a]追跡調査期間中に幻覚を発症したのは, 女性 97 例中 55 例（56.7％），男性 180 例中 71 例（39.4％）であった。
EDS ＝日中過眠（excessive daytime sleepiness），PIGD ＝姿勢反射障害および歩行障害，LDE ＝ L-ドパ換算用量，DA ＝ドパミンアゴニスト

Table 3　パーキンソン病における幻覚に関する Cox 比例ハザードモデルの要約

	Hazard ratio (95% CI)	*P* value
Sex, HR for women	1.619 (1.099–2.383)	.015
Age at onset, y	1.030 (1.011–1.049)	.002
Dyskinesia score	1.164 (1.023–1.324)	.021
SCOPA-SLEEP–EDS	1.087 (1.030–1.147)	.003
SCOPA-AUT, total score	1.062 (1.019–1.106)	.004
Age, y	0.985 (0.941–1.031)	.803
Education, y	1.008 (0.955–1.063)	.781
SCOPA-COG	0.994 (0.955–1.035)	.760
Beck Depression Inventory	1.005 (0.969–1.041)	.803
PIGD score	1.024 (0.870–1.204)	.778
Hoehn & Yahr stage	1.125 (0.868–1.459)	.372
Motor fluctuations	1.166 (0.972–1.400)	.099
Total LDE	1.000 (0.999–1.000)	.238
Daily levodopa dose, mg	1.001 (1.000–1.002)	.156

変数はいずれもハザード比（HR）と 95％信頼区間で示す。
EDS ＝日中過眠，PIGD ＝姿勢反射障害および歩行障害，LDE ＝ L-ドパ換算用量，DA ＝ドパミンアゴニスト

Abstract

パーキンソン病患者における深部脳刺激療法の費用対効果

Cost-Effectiveness of Deep Brain Stimulation in Patients With Parkinson's Disease

Judith Dams, MSc,* Uwe Siebert, MD, MPH, MSc, ScD, Bernhard Bornschein, MD, MPH, Jens Volkmann, MD, Günther Deuschl, MD, Wolfgang H. Oertel, MD, Richard Dodel, MD, MPH, and Jens-Peter Reese, PhD, MPH

Department of Neurology, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany

Movement Disorders, Vol. 28, No. 6 2013, pp. 763–771

内科療法（medical treatment; MT）に加え，深部脳刺激療法（deep brain stimulation; DBS）は，進行期パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）の代替治療選択肢となっている。手術にかかる初期費用は高額であり，健康関連の生活の質における長期的な患者利益とてんびんにかけて検討する必要がある。本研究の目的は，DBS の費用対効果を，長期内科療法と比較して評価することである。PD に関する一生涯のマルコフモデルを用い，費用効用分析を実施した。健康に関する効用は，EQ-5D の一般健康状態評価尺度で検討した。有効性および有害事象に関するデータは，臨床試験，公表済みの報告，メタアナリシスから入手した。費用は，ドイツの医療提供者の視点から評価した。効果および費用の両者に対し，年率 3%の割引率を適用した。費用および健康状態に影響する重要な仮定については，一元および二元感度分析で検討した。DBS の生涯増分費用効用比（incremental cost-utility ratios; ICUR）は，質調整生存年（quality-adjusted life year; QALY）あたり€ 6,700，Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）Part Ⅱ（日常生活動作）および Part Ⅲ（運動機能）の改善スコア（点数）あたりそれぞれ€ 9,800 および€ 2,500 であった。DBS の費用は主に手術およびバッテリー交換により決定された。DBS により健康状態は改善し，運動合併症は軽減された。感度分析の結果，最も影響力の大きいパラメータはバッテリー寿命であり，増分費用効用比は，QALY あたり€ 20,000 から，内科療法に対する DBS の優位（dominance）状態までの範囲にあった。DBS は費用対効果が高く，他の広く受け入れられている医療技術と同等の「金額に見合う価値」をもつと判断できる。今回のデータから，ドイツの医療制度における DBS の採用および費用償還が支持される。

KEY WORD パーキンソン病，ジスキネジア，深部脳刺激療法，マルコフモデル，費用対効果分析

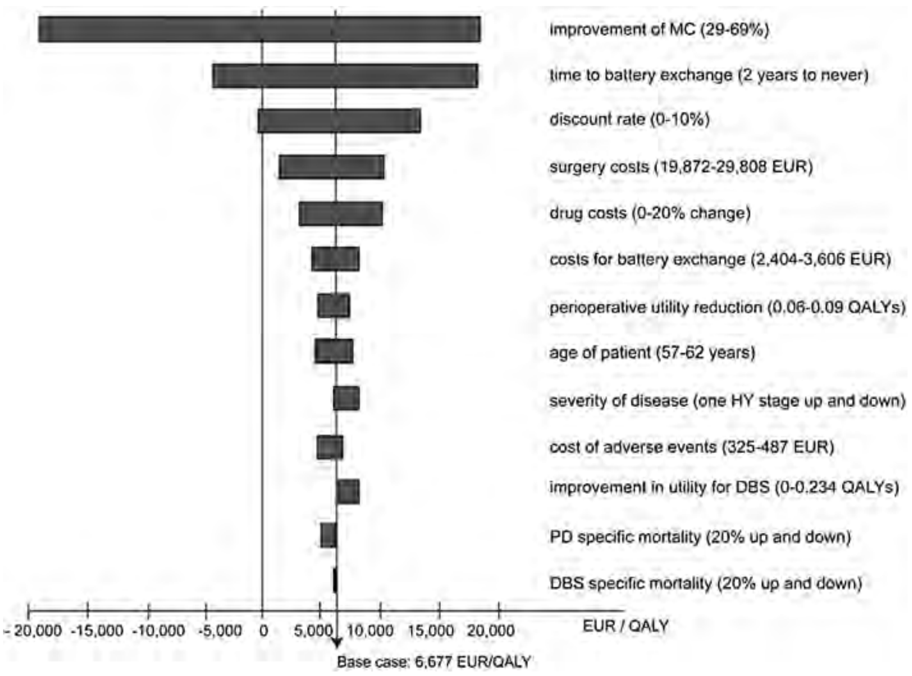


Figure 2 最も影響力の大きい変数に関する一元感度分析の結果を示すトルネード図。増分費用効用比（ICUR）について，質調整生存年（QALY）あたり約€ 20,000 から，深部脳刺激療法（DBS）の優位（dominance）状態（0 にある垂直線の左側）までの変動を示している。結果への最も大きな影響が認められたのは，DBS 後の運動合併症（MC）の改善，バッテリー交換までの時間，割引率であり，続いて様々な費用成分であった。EUR はユーロ（€）を示す。

Table 1 基本ケースおよび感度分析のパラメータ値

Variable	Base case	Range for sensitivity analysis Minimum	 Maximum	Reference(s)
Starting age, y	60	57	62	3–5,8
Discount rate for cost and utility, %	3	0	10	28
Duration until battery exchange, y	4	2	Never	30,31
Changes in drug cost in € not caused by motor complications: Average prediction, %	11	0	20	4,6,16,23–25
Cost for adverse events, €	442	325	487	3,4
Cost for battery exchange, €	3050	2404	3606	Current data
Cost for surgery, €	24,840	19,872	29,808	Current data
DBS mortality				4,16,19
Men	0.03	0.024	0.036	
Women	0.037	0.03	0.044	
Initial population: HY-off, %				Expert opinion (R.D., J.V.)
II		50		
III	50	30	30	
IV	30	20	50	
V	20		20	
Improvement of motor complications, %	49	29	69	16,23–25
Utility improvement because of DBS: HY-off	0.221			6,17
I		0.234		
II		0.131		
III		0.156		
IV		0.085		
V	0	0	0	
Duration of utility improvement, y	4	2	5	Expert opinion (R.D., J.V.)
Perioperative utility reduction	0.074 for 3 mo	0.06	0.09	17

DBS = 深部脳刺激療法，HY I ～ V = Hoehn and Yahr 病期（薬剤 off 時）I ～ V

Table 2 検討期間別の感度分析*

Time horizon	Strategy	Cost, €	Effectiveness, QALYs	Incremental costs, €	Incremental effectiveness, QALYs	ICUR, €/QALY
Lifetime, base case	MT	126,180	10.58			
	DBS	133,174	11.62	6994	1.05	6677
Lifetime, early DBS	MT	154,683	13.60			
	DBS	158,772	14.79	4089	1.19	3443
Lifetime, late DBS	MT	84,573	7.16			
	DBS	97,246	8.04	12,673	0.88	14,344
1 Year	MT	3253	0.37			
	DBS	27,747	0.44	24,494	0.06	393,071
2 Years	MT	10,031	1.08			
	DBS	33,002	1.38	22,971	0.29	78,474
5 Years	MT	31,103	3.02			
	DBS	52,228	3.78	21,124	0.76	27,958
10 Years	MT	63,934	5.70			
	DBS	79,910	6.57	15,976	0.87	18,289
20 Years	MT	109,983	9.31			
	DBS	119,952	10.33	9969	1.02	9804

*費用効用解析の結果として，費用，深部脳刺激療法（DBS）対 標準内科療法（MT）の増分費用（incremental cost），質調整生存年（QALY）(effectiveness)，増分 QALY（incremental effectiveness)，増分費用効用比（ICUR）を示す。基本ケースは，検討期間を一生涯とし，60 歳の患者コホートから構成され，50％は Hoehn and Yahr（HY）病期（薬剤 off 時）III，30％は HY 病期（薬剤「off」時）Ⅳ，20％は HY 病期（薬剤「off」時）Ⅴである（中間的シナリオ)。

Abstract

グルコセレブロシダーゼ遺伝子変異を保有するパーキンソン病患者の白質異常

White Matter Abnormalities in Parkinson's Disease Patients with Glucocerebrosidase Gene Mutations

Federica Agosta, MD, PhD,* Vladimir S. Kostic, MD, Kristina Davidovic, MD, Nikola Kresojević, MD, Lidia Sarro, MD, Marina Svetel, MD, Iva Stanković, MD, Giancarlo Comi, MD, Christine Klein, MD, and Massimo Filippi, MD

**Neuroimaging Research Unit, San Raffaele Scientific Institute, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy*

Movement Disorders, Vol. 28, No. 6 2013, pp. 772–778

グルコセレブロシダーゼ遺伝子（glucocerebrosidase gene; *GBA*）変異は，パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）の発症に関連する遺伝的リスク因子である。本研究では，構造的 MRI 画像および拡散テンソル MRI 画像を用い，ヘテロ接合の *GBA* 変異を保有する PD 患者の脳変化を検討した。PD 患者 360 例の *GBA* 変異をスクリーニングしたところ，ヘテロ接合変異キャリア 19 例（5.3%）が特定された。このうち 15 例を対象に神経心理学的評価および MRI を実施した。年齢および性別をマッチさせた健常対照被験者 16 例および *GBA* 変異を保有しない孤発性 PD 患者 14 例についても検討した。Tract-Based Spatial Statistics※ を用い，拡散テンソル MRI 測定指標に関する白質のボクセル単位解析を実施した。検討対象とした白質路から，拡散異方性比率の平均値を求めた。灰白質萎縮の評価には，ボクセル・ベース・モルフォメトリーを用いた。変異キャリア 9 例（60％）に認知障害が認められた。対照群と比較すると，*GBA* 変異を保有する PD 患者では，嗅索，脳梁，両側内包前脚の拡散異方性比率が低下しており，さらに右前外包，左帯状束，傍海馬神経路（parahippocampal tract），上縦束の頭頂部，後頭葉白質にも低下が認められた。また，変異キャリアでは，非キャリアの PD 患者に比べ，大部分の白質路で拡散異方性比率が低下していた。*GBA* 変異のない PD 患者では，白質の異常は認められなかった。灰白質には患者群と対照群で差はみられなかった。PD 患者では，言語流暢性スコアと白質異常との間に相関が認められた。*GBA* 変異を保有する PD 患者では，大脳半球間神経路，前頭皮質間神経路，傍海馬神経路（parahippocampal tract）が関与する白質異常の分散型パターンが認められる。これらの患者における白質病変は，認知障害など，本疾患の臨床症状に影響を及ぼす可能性がある。

※ 日本語版注釈：白質構造の新しい標準化法に基づく解析。

KEY WORD　MRI，パーキンソン病，グルコセレブロシダーゼ遺伝子，白質病変，拡散テンソル MRI

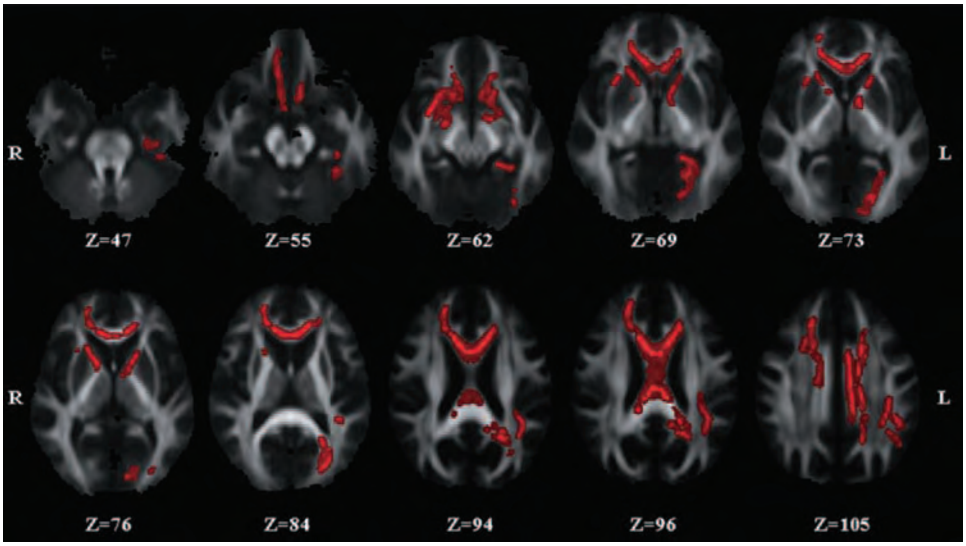


Figure 1　*GBA* 変異を保有する PD 患者と健常対照被験者を比較した Tract-Based Spatial Statistics の結果。拡散異方性比率のボクセル単位の群間差を赤色で示す。結果は，radiological convention（画像の右側は脳の左側に対応）で示した拡散異方性比率アトラスの横断面に重ね合わせている。また，多重比較に関して family-wise error で補正し，$p < 0.05$ で示す。

Table 1 健常対照群と PD 患者群の背景因子および臨床的特徴

	Healthy controls	GBA-PD	Noncarrier PD	P^{*}
Number	16	15	14	—
Women/men	7/9	6/9	6/8	1.0
Age at MRI (y)	64 ± 8 (53–81)	64 ± 8 (49–83)	64 ± 7 (52–79)	.99
Education (y)	14 ± 3 (8–18)	12 ± 4 (4–17)	12 ± 4 (3–16)	.69
Age at onset (y)	—	54 ± 7 (39–65)	53 ± 8 (36–64)	.88
Disease duration (y)	—	10 ± 6 (2–21)	11 ± 6 (2–20)	.59
Hoehn and Yahr Scale score	—	2.8 ± 1.0 (1–5)	2.7 ± 0.8 (2–4)	.78
Side initially affected (left/right/symmetric)	—	8/6/1	6/8/0	.58
UPDRS III	—	40 ± 18 (5–79)	32 ± 9 (17–47)	.22
WMH load (mL)	0.5 ± 1.2 (0–4.9)	1.8 ± 4.5 (0–15.9)	1.2 ± 1.9 (0–5.0)	.54

値は平均値±標準偏差（範囲）または患者数である。*p* 値は，適宜，Fisher の直接確率検定，Mann-Whitney *U* 検定，Kruskal-Wallis 検定の結果を示す。*GBA* =グルコセレブロシダーゼ遺伝子，PD =パーキンソン病，UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale，WMH = 白質病変（高信号域）（white matter hyperintensities）

Table 2 PD 患者の神経心理学的特徴

		GBA-PD		Noncarrier PD	
Cognitive test	Cutoff	Mean ± SD (range)[a]	Patients with abnormal score, n (%)	Mean ± SD (range)[a]	Patients with abnormal score, n (%)
MMSE	24	28 ± 3 (22–30)	3/15 (20%)	27 ± 2 (25–30)	0/14 (0%)
ACE-R					
Total	73.4	84.8 ± 12.9 (63–98)	3/13 (23%)	85.4 ± 9.0 (68–97)	1/9 (11%)
Memory	18.2	20.5 ± 5.0 (12–26)	5/13 (38%)	22.1 ± 4.5 (11–26)	1/9 (11%)
Orientation and attention	16.6	17.4 ± 1.2 (14–18)	2/13 (15%)	16.6 ± 1.2 (15–18)	5/9 (56%)
Verbal fluency	7.5	8.4 ± 3.2 (2–12)	3/13 (23%)	9.8 ± 2.5 (7–14)	2/9 (22%)
Language	19.8	23.7 ± 3.0 (18–26)	1/13 (8%)	23.1 ± 2.0 (20–26)	0/9 (0%)
Visuospatial ability	11.5	14.8 ± 2.3 (9–16)	2/13 (15%)	13.9 ± 2.0 (9–15)	1/9 (11%)
FAB	13.9	13.1 ± 4.6 (6–18)	6/14 (43%)	14.4 ± 2.5 (10–18)	2/9 (22%)
HARS	17	10.7 ± 7.0 (0–29)	1/14 (7%)	9.8 ± 6.9 (0–20)	4/14 (29%)
HDRS	19	9.4 ± 5.7 (0–19)	0/14 (0%)	14.8 ± 9.5 (1–37)	3/14 (21%)

[a] 重度の認知症のため，*GBA* 変異を保有する PD（PD）患者 2 例は ACE-R，1 例は FAB，HARS および HDRS の検査を実施できなかった。ACE-R および FAB スコアは，*GBA* 変異のない PD 患者 9 例で得られた。ACE-R =改訂版 Addenbrooke's Cognitive Examination，FAB = Frontal Assessment Battery，HARS =ハミルトン不安評価尺度（Hamilton Anxiety Rating Scale），HDRS =ハミルトンうつ病評価尺度（Hamilton Depression Rating Scale），MMSE = Mini-Mental State Examination，SD = 標準偏差

Table 3 健常対照群と PD 患者群における白質路の拡散異方性比率

WM tract	Side	HC	Noncarrier PD	GBA-PD	Noncarrier PD versus HC[a]	GBA-PD versus HC[a]	GBA-PD versus noncarrier PD[a]
Body of corpus callosum	—	0.69 ± 0.02	0.69 ± 0.04	0.65 ± 0.04	0.85	**0.004**	**0.01**
Genu of corpus callosum	—	0.74 ± 0.03	0.73 ± 0.04	0.70 ± 0.03	0.38	**0.001**	**0.01**
Splenium of corpus callosum	—	0.78 ± 0.02	0.78 ± 0.03	0.77 ± 0.03	0.95	0.61	0.58
Olfactory tract	L	0.30 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.28 ± 0.03	0.99	**0.01**	**0.01**
	R	0.30 ± 0.03	0.31 ± 0.03	0.27 ± 0.03	0.52	**0.03**	**0.006**
Anterior limb of internal capsule	L	0.62 ± 0.02	0.62 ± 0.02	0.60 ± 0.02	0.77	**0.03**	**0.02**
	R	0.62 ± 0.03	0.62 ± 0.03	0.60 ± 0.02	0.87	0.09	0.13
Anterior corona radiata	L	0.49 ± 0.02	0.49 ± 0.03	0.47 ± 0.04	0.91	0.15	0.19
	R	0.49 ± 0.03	0.49 ± 0.04	0.47 ± 0.03	0.91	0.10	0.13
Superior corona radiata	L	0.49 ± 0.27	0.50 ± 0.02	0.49 ± 0.02	0.31	0.76	0.46
	R	0.49 ± 0.02	0.50 ± 0.02	0.48 ± 0.02	0.26	0.43	0.06
Posterior corona radiata	L	0.48 ± 0.02	0.48 ± 0.04	0.47 ± 0.02	0.48	0.66	0.25
	R	0.49 ± 0.03	0.50 ± 0.04	0.48 ± 0.02	0.29	0.57	0.10
Cingulum	L	0.53 ± 0.03	0.54 ± 0.05	0.50 ± 0.04	0.85	**0.02**	**0.01**
	R	0.54 ± 0.03	0.55 ± 0.04	0.51 ± 0.05	0.64	**0.05**	**0.02**
External capsule	L	0.46 ± 0.03	0.46 ± 0.03	0.44 ± 0.02	0.65	0.09	**0.04**
	R	0.45 ± 0.02	0.46 ± 0.03	0.44 ± 0.02	0.18	0.11	**0.005**
Posterior thalamic radiation	L	0.58 ± 0.03	0.58 ± 0.04	0.57 ± 0.05	0.98	0.68	0.71
	R	0.58 ± 0.03	0.58 ± 0.05	0.57 ± 0.04	0.94	0.62	0.68
Superior longitudinal fasciculus	L	0.50 ± 0.02	0.51 ± 0.03	0.48 ± 0.02	0.19	0.26	**0.02**
	R	0.49 ± 0.02	0.50 ± 0.03	0.49 ± 0.03	0.28	0.76	0.16

数値は平均値±標準偏差（SD）。
[a]*p* 値は，被験者の年齢で補正した共分散モデルの解析による。統計学的有意差は太字で表示している。
HC = 健常対照群，L = 左，R =右，WM = 白質

Movement Disorders Vol. 28 No. 4

Viewpoint

Glycine Site Agonists of the *N*-methyl-D-aspartate Receptor and Parkinson's Disease: A Hypothesis
Uriel Heresco-Levy, et al.
Movement Disorders October 2013 28:419–424

Review

Magnetic Resonance Imaging: A Biomarker for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease?
Gordon W. Duncan, et al.
Movement Disorders October 2013 28:425–438

Hot Topics

Tau the IRON MAN
Fares Bassil
Movement Disorders October 2013 28:439

Novel Genes and Novel Pathogenetic Mechanisms in Adult-onset Primary Dystonia
Simona Petrucci and Enza Maria Valente
Movement Disorders October 2013 28:440

Phosphorylation of α-Synuclein at Ser120 Accelerates Neurodegeneration
Mathieu Bourdenx
Movement Disorders October 2013 28:441

Medical Images

Mesencephalic Cavernoma, Abnormal DAT-SPECT, and Corticobasal and Crossed Cerebellar Hypoperfusion
Eloi Magnin, et al.
Movement Disorders October 2013 28:442

Clinical Vignettes

Progressive Ataxia Associated With Scarring Skin Lesions and Vertical Gaze Palsy
Christos Ganos, et al.
Movement Disorders October 2013 28:443–445

Commentary for "Progressive Ataxia Associated With Scarring Skin Lesions and Vertical Gaze Palsy"
Kailash P. Bhatia
Movement Disorders October 2013 28:443–445

Featured Article

★Parkinson's Disease Patients Show Reduced Cortical-Subcortical Sensorimotor Connectivity
Michael Sharman, et al.
Movement Disorders October 2013 28:447–454

Research Articles

★Long-term Course of Substantia Nigra Hyperechogenicity in Parkinson's Disease
Stefanie Behnke, et al.
Movement Disorders October 2013 28:455–459

Topography of Dyskinesias and Torticollis Evoked by Inhibition of Substantia Nigra Pars Reticulata
David Dybdal, et al.
Movement Disorders October 2013 28:460–468

Levodopa Does Not Change Cerebral Vasoreactivity in Parkinson's Disease
Alexandre Krainik, et al.
Movement Disorders October 2013 28:469–475

★Longitudinal Study of Levodopa in Parkinson's Disease: Effects of the Advanced Disease Phase
Ganesvaran Ganga, et al.
Movement Disorders October 2013 28:476–481

Protective Stepping Response in Parkinsonian Patients and the Effect of Vibrotactile Feedback
Pei-Yun Lee, et al.
Movement Disorders October 2013 28:482–489

★Cardiovascular and Mortality Risks in Parkinson's Disease Patients Treated With Entacapone
David J. Graham, et al.
Movement Disorders October 2013 28:490–497

Long-term Depression-Like Plasticity of the Blink Reflex for the Treatment of Blepharospasm
Gottfried Kranz, et al.
Movement Disorders October 2013 28:498–503

Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy and Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes Criteria for the Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy
Gesine Respondek, et al.
Movement Disorders October 2013 28:504–509

Stance Instability in Spinocerebellar Ataxia Type 6
Lisa M. Bunn, et al.
Movement Disorders October 2013 28:510–516

Failure of Explicit Movement Control in Patients With Functional Motor Symptoms
Isabel Pareés, et al.
Movement Disorders October 2013 28:517–523

Brief Reports

Very Mild Presentation in Adult With Classical Cellular Phenotype of Ataxia Telangiectasia
Paul F. Worth, et al.
Movement Disorders October 2013 28:524–528

Unimpaired Postprandial Pancreatic Polypeptide Secretion in Parkinson's Disease and REM Sleep Behavior Disorder
Marcus M. Unge, et al.
Movement Disorders October 2013 28:529–533

Ocular Tremor in Parkinson's Disease Is Due to Head Oscillation
Diego Kaski, et al.
Movement Disorders October 2013 28:534–537

The Role of SCARB2 as Susceptibility Factor in Parkinson's Disease
Franziska Hopfner, et al.
Movement Disorders October 2013 28:538–540

Functional Movement Disorders Are Not Uncommon in the Elderly
Amit Batla, et al.
Movement Disorders October 2013 28:540–543

The Spectrum of Movement Disorders in Children With Anti-NMDA Receptor Encephalitis
José Fidel Baizabal-Carvallo, et al.
Movement Disorders October 2013 28:543–547

Validation of Parkinsonian Disease-Related Metabolic Brain Patterns
Laura K. Teune, et al.
Movement Disorders October 2013 28:547–551

Movement Disorders Vol. 28 No. 5

Viewpoint

The History of Parkinsonism: Descriptions in Ancient Indian Medical Literature
Sujith Ovallath and P. Deepa
Movement Disorders October 2013 28:566–568

Reviews

The *VPS35* Gene and Parkinson's Disease
Hao Deng, et al.
Movement Disorders October 2013 28:569–575

Yips and Other Movement Disorders in Golfers
Samish Dhungana and Joseph Jankovic
Movement Disorders October 2013 28:576–581

Hot Topics

Coactivation of Direct and Indirect Pathways: Insights into the Basal Ganglia and Normal Movement Control
Mark J. Edwards and T.A. Saifee
Movement Disorders October 2013 28:582

DNA as the Next Digital Information Storage Support
Mathieu Bourdenx
Movement Disorders October 2013 28:583

Metabolic Disorders Causing Movement Disorders in Childhood; An Addition to the List
Susan H. Fox
Movement Disorders October 2013 28:584

Clinical Vignettes

Delayed Onset of Progressive Chorea After Acute Basal Ganglia Injury
Tuhin Virmani, et al.
Movement Disorders October 2013 28:585–587

Commentary for "Delayed Onset of Progressive Chorea After Acute Basal Ganglia Injury"
Ruth H. Walker
Movement Disorders October 2013 28:587–588

Medical Images

Dilated Virchow–Robin Spaces and Parkinsonism
Shyamal H. Mehta, et al.
Movement Disorders October 2013 28:589–590

Featured Articles

Is Cardiac Function Impaired in Premotor Parkinson's Disease? A Retrospective Cohort Study
Jose-Alberto Palma, et al.
Movement Disorders October 2013 28:591–596

★ Prodromal Autonomic Symptoms and Signs in Parkinson's Disease and Dementia With Lewy Bodies
Ronald B. Postuma, et al.
Movement Disorders October 2013 28:597–604

Research Articles

★ Effectiveness of Multidisciplinary Care for Parkinson's Disease: A Randomized, Controlled Trial
Marjolein A. van der Marck, et al.
Movement Disorders October 2013 28:605–611

Response Inhibition in Motor Conversion Disorder
Valerie Voon, et al.
Movement Disorders October 2013 28:612–618

Head-Pelvis Coupling is Increased During Turning in Patients With Parkinson's Disease and Freezing of Gait
Joke Spildooren, et al.
Movement Disorders October 2013 28:619–625

★ Measuring Mild Cognitive Impairment in Patients With Parkinson's Disease
Connie Marras, et al.
Movement Disorders October 2013 28:626–633

Mild Depressive Symptoms Are Associated With Gait Impairment in Early Parkinson's Disease
Sue Lord, et al.
Movement Disorders October 2013 28:634–639

Prevalence and Clinical Classification of Tremor in Elderly—A Community-Based Survey in Brazil
Maira Tonidandel Barbosa, et al.
Movement Disorders October 2013 28:640–646

Effects of Deep Brain Stimulation in Dyskinetic Cerebral Palsy: A Meta-Analysis
Anne Koy, et al.
Movement Disorders October 2013 28:647–654

★ Three Simple Clinical Tests to Accurately Predict Falls in People With Parkinson's Disease
Serene S. Paul, et al.
Movement Disorders October 2013 28:655–662

Brief Reports

Levodopa Improves Motor Deficits but Can Further Disrupt Cognition in a Macaque Parkinson Model
Jay S. Schneider, et al.
Movement Disorders October 2013 28:663–667

How to Identify Tremor Dominant and Postural Instability/Gait Difficulty Groups With the Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale: Comparison With the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
Glenn T. Stebbins, et al.
Movement Disorders October 2013 28:668–670

Validation of a Screening Battery to Predict Driving Fitness in People With Parkinson's Disease
Hannes Devos, et al.
Movement Disorders October 2013 28:671–674

X-linked Dystonia-Parkinsonism Manifesting in a Female Patient Due to Atypical Turner Syndrome
Ana Westenberger, et al.
Movement Disorders October 2013 28:675–678

Corticomuscular Coherence in Asymptomatic First-Degree Relatives of Patients With Essential Tremor
Jan Raethjen, et al.
Movement Disorders October 2013 28:679–682

Movement Disorders Vol. 28 No. 6

Viewpoints

The Many Faces of Alpha-Synuclein Mutations
Meike Kasten and Christine Klein
Movement Disorders October 2013 28:697–701

Parkin Disease and the Lewy Body Conundrum
Karen M. Doherty and John Hardy
Movement Disorders October 2013 28:702–704

Somatic Alpha-Synuclein Mutations in Parkinson's Disease: Hypothesis and Preliminary Data
Christos Proukakis, et al.
Movement Disorders October 2013 28:705–712

Ocular Tremor in Parkinson's Disease: The Debate is Not Over
Christian Duval
Movement Disorders October 2013 28:713–714

Reviews

Neuronal Vulnerability, Pathogenesis, and Parkinson's Disease
David Sulzer and D. James Surmeier
Movement Disorders October 2013 28:715–724

★ Lysosomal Impairment in Parkinson's Disease
Benjamin Dehay, et al.
Movement Disorders October 2013 28:725–732

Hot Topics

Reopening the Case for Anti–Basal Ganglia Antibodies (ABGAs): Identification of Dopamine-2 Receptor Antibodies Associated With Movement Disorders
Bettina Balint and Kailash Bhatia
Movement Disorders October 2013 28:733

Submandibular Gland Biopsy for the Diagnosis of Parkinson's Disease
Athanasia Alexoudi, et al.
Movement Disorders October 2013 28:734

Rhes, a Key Element of Selective Neuronal Vulnerability in Huntington's Disease: A Striatal-Specific License to Kill During Energy Metabolism Failure
Veronica Ghiglieri and Paolo Calabresi
Movement Disorders October 2013 28:735

Allograft of Stem Cell-Derived Dopaminergic Neurons for Parkinson's Disease
Mathieu Bourdenx
Movement Disorders October 2013 28:736

Clinical Vignettes

Progressive Dystonia in Mohr-Tranebjaerg Syndrome With Cochlear Implant and Deep Brain Stimulation
Laura Cif, et al.
Movement Disorders October 2013 28:737–738

Commentary
Thomas Foltynie
Movement Disorders October 2013 28:739

Medical Images

MRI and Transcranial Sonography Findings in Wilson's Disease
Raül Martínez-Fernández, et al.
Movement Disorders October 2013 28:740

Clinicopathological Case

Primary Progressive Aphasia With Parkinsonism
Karen M. Doherty, et al.
Movement Disorders October 2013 28:741–746

Featured Article

★ Changes in Endolysosomal Enzyme Activities in Cerebrospinal Fluid of Patients With Parkinson's Disease
Karin D. van Dijk, et al.
Movement Disorders October 2013 28:747–754

Research Articles

★ Risk Factors for Hallucinations in Parkinson's disease: Results From a Large Prospective Cohort Study
Kangdi Zhu, et al.
Movement Disorders October 2013 28:755–762

★ Cost-Effectiveness of Deep Brain Stimulation in Patients With Parkinson's Disease
Judith Dams, et al.
Movement Disorders October 2013 28:763–771

★ White Matter Abnormalities in Parkinson's Disease Patients With Glucocerebrosidase Gene Mutations
Federica Agosta, et al.
Movement Disorders October 2013 28:772–778

The Inferior Olivary Nucleus: A Postmortem Study of Essential Tremor Cases Versus Controls
Elan D. Louis, et al.
Movement Disorders October 2013 28:779–786

Defining the Epsilon-Sarcoglycan (SGCE) Gene Phenotypic Signature in Myoclonus-Dystonia: A Reappraisal of Genetic Testing Criteria
Miryam Carecchio, et al.
Movement Disorders October 2013 28:787–794

The Syndrome of Deafness-Dystonia: Clinical and Genetic Heterogeneity
Maja Kojovic, et al.
Movement Disorders October 2013 28:795–803

Movement Disorders in Adult Patients With Classical Galactosemia
Ignacio Rubio-Agusti, et al.
Movement Disorders October 2013 28:804–810

Brief Reports

Alpha-Synuclein p.H50Q, a Novel Pathogenic Mutation for Parkinson's Disease
Silke Appel-Cresswell, et al.
Movement Disorders October 2013 28:811–813

Alpha-Synuclein Gene Duplication: Marked Intrafamilial Variability in Two Novel Pedigrees
Antonio E. Elia, et al.
Movement Disorders October 2013 28:813–817

Long-Term Safety and Efficacy of Preladenant in Subjects Wth Fluctuating Parkinson's Disease
Stewart A. Factor, et al.
Movement Disorders October 2013 28:817–820

Anti–N-Nethyl-D-Aspartate-Glutamic-Receptor Encephalitis Presenting as Paroxysmal Exercise-Induced Foot Weakness
Angelo Labate, et al.
Movement Disorders October 2013 28:820–822

Relationship between Proprioception at the Knee Joint and Gait Ataxia in HSAN III
Vaughan G. Macefield, et al.
Movement Disorders October 2013 28:823–827

Is TOR1A a Risk Factor in Adult-Onset Primary Torsion Dystonia?
Justus L. Groen, et al.
Movement Disorders October 2013 28:827–831

Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease: Magnetic Resonance Imaging Study
Andrew H. Ford, et al.
Movement Disorders October 2013 28:832–836

Pilot Study of H2 Therapy in Parkinson's Disease: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial
Asako Yoritaka, et al.
Movement Disorders October 2013 28:836–839