



Movement Disorders

日本語版 Vol.4 No.12 January 2017

監 修

水野 美邦

順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一

福島県立医科大学医学部神経内科学講座 教授

梶 龍兒

徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

近藤 智善

医療法人社団友志会

リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔

京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫

福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘

愛媛大学大学院医学系研究科

薬物療法・神経内科 教授

服部 信孝

順天堂大学医学部神経学講座 教授

望月 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本 光利

高松神経内科クリニック



Movement Disorders

Editor-in-Chief

Jose A. Obeso, MD, PhD
CINAC, Hospitales de Madrid
and CEU-San Pablo University
Madrid, Spain
E-mail: jaobeso@movementdisorders.org

Deputy Editor

A. Jon Stoessl
Vancouver, British Columbia, Canada

Assistant Editor

Maria Stamelou
Athens, Greece

Managing Editor

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

Associate Editors

Christopher S. Coffey
Iowa City, Iowa, USA

Christine Klein
Luebeck, Germany

Jeffrey H. Kordower
Chicago, Illinois, USA

Stéphane Lehericy
Paris, France

Connie Marras
Toronto, Ontario, Canada

Olivier Rascol
Toulouse, France

John Rothwell
London, United Kingdom

David G. Standaert
Birmingham, Alabama, USA

Daniel Weintraub
Philadelphia, Pennsylvania, USA

International Editorial Board

Lars Bertram
Luebeck, Germany

Mark Cookson
Bethesda, Maryland, USA

Jean-Christophe Corvol
Paris, France

Mark Edwards
London, United Kingdom

Roberto Erro
Verona, Italy

Susan Fox
Toronto, Ontario, Canada

Victor Fung
Westmead, Australia

Jennifer G. Goldman
Chicago, Illinois, USA

Jeffrey M. Hausdorff
Tel Aviv, Israel

Zvi Israel
Jerusalem, Israel

Marjan Jahanshahi
London, United Kingdom

Andrea A. Kühn
Berlin, Germany

Kishore R. Kumar
Sydney, Australia

Eliezer Masliah
San Diego, California, USA

Mike McDermott
Rochester, New York, USA

CME Editor

Kelly Lyons
Kansas City, Kansas, USA

Brit Mollenhauer
Kassel and Göttingen, Germany

Michael Okun
Gainesville, Florida, USA

Pramod Pal
Bangalore, India

Stella Papa
Atlanta, Georgia, USA

Ron Postuma
Montreal, Quebec, Canada

Maria Rodriguez-Oroz
San Sebastian, Spain

Susanne A. Schneider
Kiel, Germany

Anette Schrag
London, United Kingdom

Andrew Singleton
Bethesda, Maryland, USA

D. James Surmeier
Chicago, Illinois, USA

Ryosuke Takahashi
Kyoto, Japan

Stephane Thobois
Lyon, France

Barbara Tilley
Houston, Texas, USA

David Vaillancourt
Gainesville, Florida, USA

Jerrold Vitek
Minneapolis, Minnesota, USA

Caroline H. Williams-Gray
Cambridge, United Kingdom

WILEY Blackwell

Published by Wiley Publishing Japan K.K.

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from *Movement Disorders*, published monthly by the Movement Disorder Society, 555 East Wells Street, Suite 1100 Milwaukee, WI 53202-3823, U.S.A. Copyright ©2016 by the Movement Disorder Society. This material is published by Wiley Publishing Japan K.K. with the permission of the Movement Disorder Society. The Movement Disorder Society takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner.

Japanese edition 2016
ISSN 1881-901X

© 2016 Wiley Publishing Japan K.K.

Tokyo Office: Frontier Koishikawa Bldg. 4F, 1-28-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan

Telephone: 81-3-3830-1221 Fax: 81-3-5689-7276

Internet site: <http://www.wiley.com/wiley-blackwell>

e-mail: ProductionJapan@wiley.com

Associate Commercial Director: Kimiyoshi Ishibashi

Production Manager: Shintaro Ashika

Project Manager: Yukiko Takahashi

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

本誌の内容につきましてお気付きの点、ご意見等がございましたら、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.4 No.12 January 2017

監 修

水野 美邦 順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一 福島県立医科大学医学部
神経内科学講座 教授

梶 龍兒 徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

近藤 智善 医療法人社団友志会
リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔 京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科
薬物療法・神経内科 教授

服部 信孝 順天堂大学医学部神経学講座 教授

望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本 光利 高松神経内科クリニック

Contents

■ 非認知症のパーキンソン病患者における皮質菲薄化パターン	2
■ パーキンソン病における認知症および軽度認知障害のバイオマーカー	4
■ 無症候性 <i>LRRK2</i> 変異保有者における末梢血炎症所見の亢進	6
■ パーキンソン病における脳脊髄液中バイオマーカーの長期的な測定	8
■ シヌクレイノパチーの画像検査	10
■ Movement Disorders Table of Contents	11

Movement Disorders 日本語版について

Movement Disorders 日本語版は、International Parkinson and Movement Disorder Society の公式英文誌 Movement Disorders 掲載論文より、日本語版編集委員が特に興味深い論文を選定し、日本語翻訳版としてご紹介する刊行物です。

本誌巻末には、Movement Disorders 英文誌対象号に掲載された全論文の目次も掲載しておりますので、本誌未掲載の論文タイトルも是非ご覧ください。なお、英語原文のアブストラクトはすべて、Wiley Online Library 上の下記 URL より無料でご覧いただけます（本誌のご購読契約をされている施設・ご購入者様はオンラインにて全文を無料でご覧いただけます）。

【Movement Disorders 英文誌オンライン版 URL : [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1531-8257](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1531-8257)】

非認知症のパーキンソン病患者における皮質菲薄化パターン

Patterns of Cortical Thinning in Nondemented Parkinson's Disease Patients

*Carme Uribe, MSc, Barbara Segura, PhD, Hugo Cesar Baggio, MD, PhD, Alexandra Abos, MSc, Maria Jose Marti, MD, PhD, Francesc Valldeoriola, MD, PhD, Yaroslau Compta, MD, PhD, Nuria Bargallo, MD, PhD, and Carme Junque, PhD

*Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

Movement Disorders, Vol. 31, No. 5, 2016, pp. 699–708

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の臨床病型にみられる多彩さから、疾患サブタイプの存在が示唆される。本研究では、仮説によらない、皮質厚データに基づくデータ駆動型の手法を用い、PDにおいて脳萎縮の特異的な解剖学的パターンが特定されるか否かを検討した。

方法

非認知症のPD患者88例および健常対照被験者31例を対象に、3テスラのT1強調MRIおよび包括的な神経心理学的評価を実施した。画像データの階層的クラスタ解析を、Wardの連結法により実施した。皮質厚データの一般線形モデルを用い、クラスタリングした群 (clustering group) を比較した。

結果

健常対照群との比較において、PD患者では3つの皮質菲薄化パターンが認められた。パターン1 (30例, 34.09%) では、両側中心前回, 下および上頭頂葉, 楔状葉,

後部帯状回および海馬傍回に皮質の萎縮がみられた。パターン1の患者は、対照群および他の2つのパターンのPD患者と比較して認知機能が不良であった。パターン2 (29例, 32.95%) では、後頭葉, 前頭葉および上頭頂葉に皮質の萎縮がみられ、パターン2の患者は発症時年齢が低かった。最後に、パターン3 (29例, 32.95%) では、皮質の菲薄化が検出されなかった。これらの3つのパターンの患者において、罹病期間, 運動症状の重症度, ドパミン作動性薬剤の用量, 軽度認知障害の有無に差は認められなかった。

結論

非認知症のPD患者において、次の3つの皮質萎縮サブタイプが特定された:(1) 頭頂葉・側頭葉に萎縮がみられ、このパターンの患者は認知機能が不良である、(2) 後頭葉および前頭葉皮質に萎縮がみられ、このパターンの患者は発症時年齢が低い、(3) 皮質の萎縮が検出されない。これらの所見は、PDにおける予後マーカーの特定に役立つ可能性がある。

(監訳: 山本 光利)

● KEY WORD ● パーキンソン病, クラスタ解析, 神経心理学, MRI, 皮質の萎縮

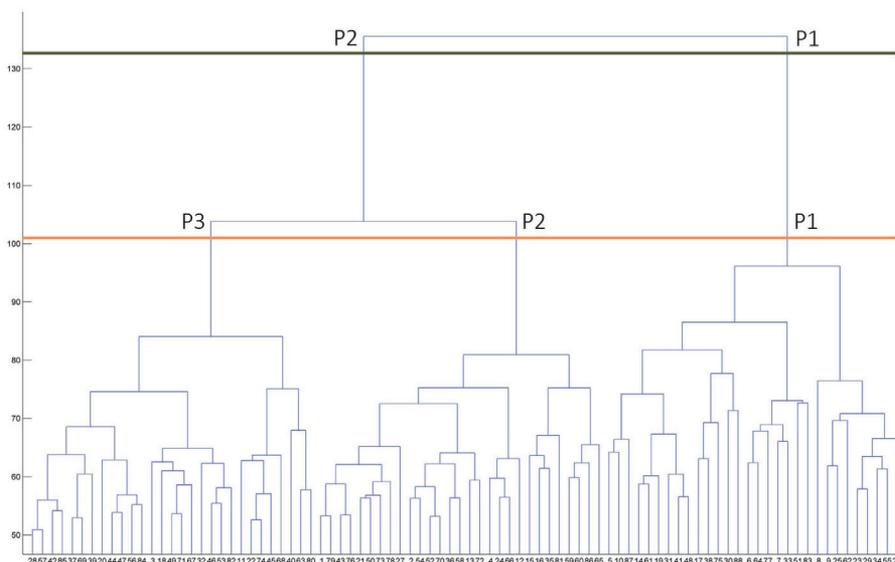


Figure 1 脳表面の各頂点の皮質厚の情報によりクラスタ化したPD患者の系統樹。y軸に沿った距離は各クラスター間の類似度を示し、距離が短いほど類似度は高い。横軸の数字は、クラスタ解析の対象としたPD患者88例を示す。P1=パターン1, P2=パターン2, P3=パターン3。

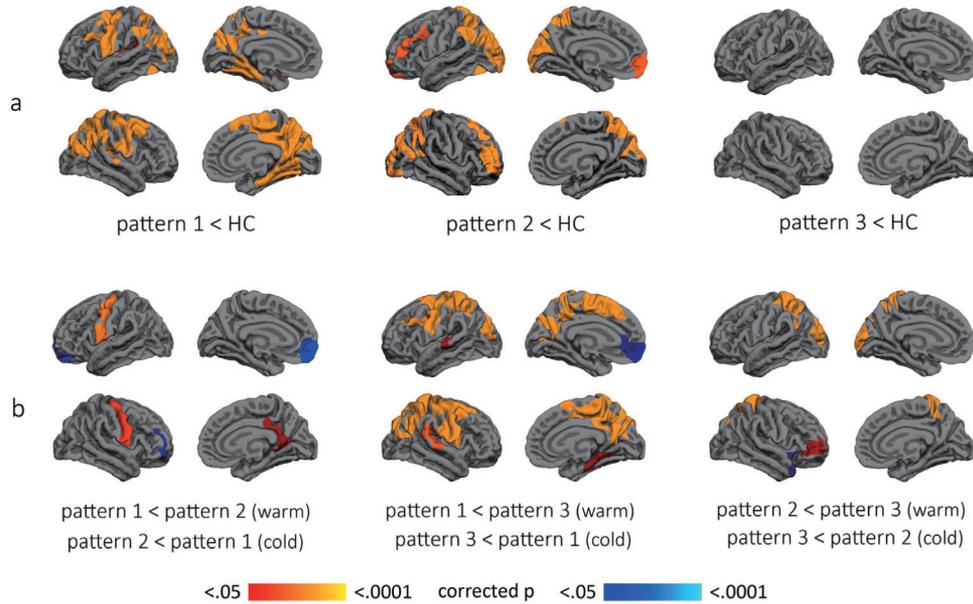


Figure 2 3つのクラスターレベルにおける皮質萎縮パターン。**a**: カラーマップは、健常対照群との比較における有意な菲薄化を示す。**b**: カラーマップは、3つのパターン間における皮質厚の有意差を示す。結果はモンテカルロシミュレーションで補正した。HC = 健常対照群。

Table 1 3つのクラスターレベルにおける背景因子と臨床的特徴

	PD subtypes				Test stats, <i>P</i> value
	Pattern 1 (n = 30)	Pattern 2 (n = 29)	Pattern 3 (n = 29)	HC (n = 31)	
Sex, male, n (%)	15 (50.0)	20 (69.0)	16 (55.2)	16 (51.6)	2.667, .446 ^a
Age, y, mean (SD)	70.60 (9.6)	58.03 (8.9)	63.48 (9.5)	64.32 (8.5)	9.401, < .0001 ^{b,f,g}
Education, y, mean (SD)	7.77 (4.8)	13.55 (5.5)	10.55 (4.0)	11.03 (4.2)	7.622, < .0001 ^{b,d,f}
MMSE, mean (SD)	28.57 (1.4)	29.24 (0.9)	29.31 (0.9)	29.68 (0.5)	6.944, < .0001 ^{c,d}
Disease duration, y, mean (SD)	8.77 (6.6)	8.36 (5.7)	6.83 (4.6)	NA	0.949, .391 ^b
Age of onset, y, mean (SD)	61.83 (12.7)	49.67 (8.3)	56.66 (10.3)	NA	9.710, < .0001 ^{c,f,h}
Early PD, 5 y n, (%)	12 (40.0)	11 (37.9)	14 (48.3)	NA	0.715, .699 ^a
BDI, mean (SD)	13.67 (5.7)	8.88 (6.8)	9.61 (5.7)	6.03 (5.7)	7.888, < .0001 ^{b,d,f}
Apathy, mean (SD)	15.11 (7.9)	11.60 (7.1)	11.29 (6.0)	8.38 (5.1)	4.958, .003 ^{c,d}
NPI, mean (SD)	6.59 (7.8)	4.41 (8.2)	6.21 (6.5)	1.52 (3.2)	3.242, .025 ^{c,d,e}
Visual hallucinations, n (%)	6 (20.0)	6 (22.2)	5 (17.2)	0 (0)	7.900, .245 ^a
UPDRS part III, mean (SD)	18.07 (9.1)	15.17 (11.6)	13.07 (8.4)	NA	1.945, .149 ^b
Hoehn & Yahr stage, n 1/1.5/2/2.5/3	2/3/16/4/5	9/2/13/3/2	11/0/14/1/3	NA	12.262, .140 ^a
LEDD, mg, mean (SD)	764.63 (388.3)	930.52 (576.4)	718.00 (493.9)	NA	1.503, .228 ^b
Total MCI, n (%)	20 (66.7)	14 (48.3)	11 (37.9)	NA	5.015, .081 ^a
Visuospatial functions, n (%)	10 (33.3)	9 (31.0)	7 (24.1)	NA	0.645, .724 ^a
Executive functions, n (%)	16 (53.3)	6 (20.7)	6 (20.7)	NA	9.712, .008 ^a
Memory, n (%)	14 (46.7)	11 (37.9)	9 (31.0)	NA	1.529, .466 ^a
Attention and WM, n (%)	20 (66.7)	17 (58.6)	14 (48.3)	NA	2.055, .358 ^a
Language, n (%)	2 (6.7)	3 (10.3)	2 (6.9)	NA	0.339, .844 ^a

Apathy = Starkstein's Apathy Scale, BDI = ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory) II, HC = 健常対照群, LEDD = L-ドパ換算1日用量, MCI = 軽度認知障害, MMSE = Mini-Mental State Examination, NA = 該当せず, NPI = Cumming's Neuropsychiatric Inventory, PD = パーキンソン病, UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), WM = 作業記憶

データは平均値 (標準偏差) (連続変数) または頻度 (カテゴリ変数)。

^a χ^2 検定による。

^b 分散分析および Bonferroni の事後検定による。

^c 分散分析および Tamhane (T2) 事後検定による。

^d 事後検定の有意差 ($p < 0.05$), HC とパターン 1 との比較。

^e 事後検定の有意差 ($p < 0.05$), HC とパターン 3 との比較。

^f 事後検定の有意差 ($p < 0.05$), パターン 1 とパターン 2 との比較。

^g 事後検定の有意差 ($p < 0.05$), パターン 1 とパターン 3 との比較。

^h 事後検定の有意差 ($p < 0.05$), パターン 2 とパターン 3 との比較。

パーキンソン病における認知症および軽度認知障害のバイオマーカー

Biomarkers for Dementia and Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease

***Manuel Delgado-Alvarado, MD, Belén Gago, PhD, Irene Navalpotro-Gomez, MD, Haritz Jiménez-Urbieta, and María C. Rodríguez-Oroz, MD, PhD**

**Biodonostia Health Research Institute, San Sebastián, Spain*

***Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, Spain*

Movement Disorders, Vol. 31, No. 6, 2016 pp. 861–881

認知機能の低下は、パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）患者の非運動徴候として、最もよくみられ、極端に活動を制限する。軽度認知障害は、認知症の発症に関する十分に確立されたリスク因子の1つであり、これを経験するPD患者は約30%にのぼる。この一方で、PD患者の軽度認知障害は不均質な病態であり、様々なタイプおよび範囲の認知機能低下がみられる。現在のところ、どのタイプの軽度認知障害で認知症への進行リスクが高いかは不明であるが、こうした高リスクの患者を特定しうるバイオマーカーが明らかになれば、疾患の進行および介入の可能性に関する研究をよりよく進められるものと考えられる。同様に、PDおよび軽度認知障害の患者において認知症関連のバイオマーカーを特定することで、こうした過程を早期に検出可能と考えられ

る。本総説では、PD患者における認知症および軽度認知障害の潜在的バイオマーカーを評価した、過去25年間の研究を要約する。その潜在的な重要性にもかかわらず、これまでのところ、妥当性が確認されたバイオマーカーはない。しかし、血漿中/血清中の上皮細胞成長因子、インスリン様成長因子または尿酸の低値、脳脊髄液（cerebrospinal fluid; CSF）中アミロイドβの低値、PETによる主に大脳後部領域のコリン作動性神経支配および代謝の低下、MRIにおける海馬萎縮などの所見は、それぞれの患者サブグループにおける特異的な認知症発症リスクや認知機能低下を示唆する可能性がある。認知症の発症リスクが高い患者を特定するには、既存の技術と新たな手法を併用した長期的研究が必要である。

（監訳：望月 秀樹）

● **KEY WORD** ● パーキンソン病、軽度認知障害、バイオマーカー、認知症

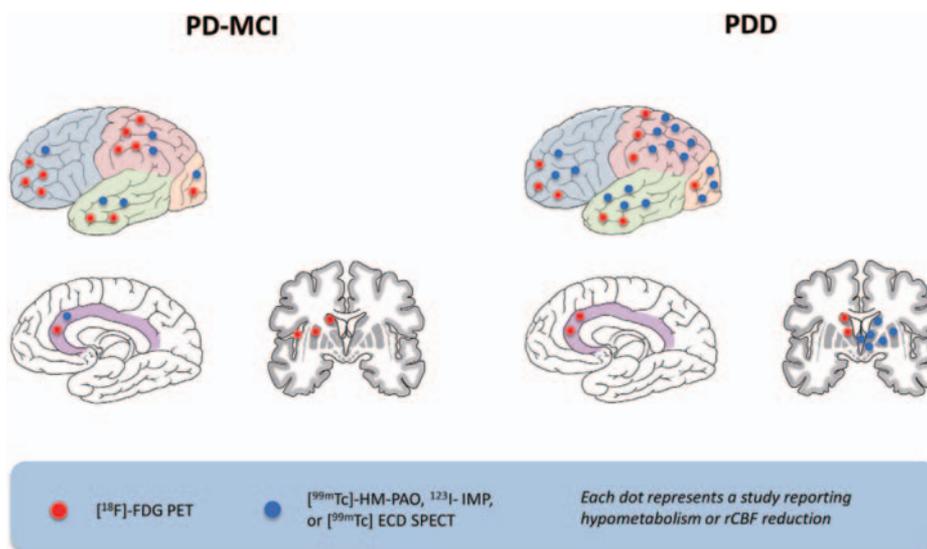


Figure 2 認知症を伴うパーキンソン病（PDD）および軽度認知障害を伴うパーキンソン病（PD-MCI）の潜在的バイオマーカーとして、脳代謝または局所脳血流をそれぞれ評価したPETおよびSPECT研究の要約。rCBF = 局所脳血流、FDG = フルオロデオキシグルコース、HM-PAO = hexamethylpropyleneamine oxime、IMP = N-isopropyl [¹²³I]-p-iodoamphetamine、ECD = ethylcysteinate dimer

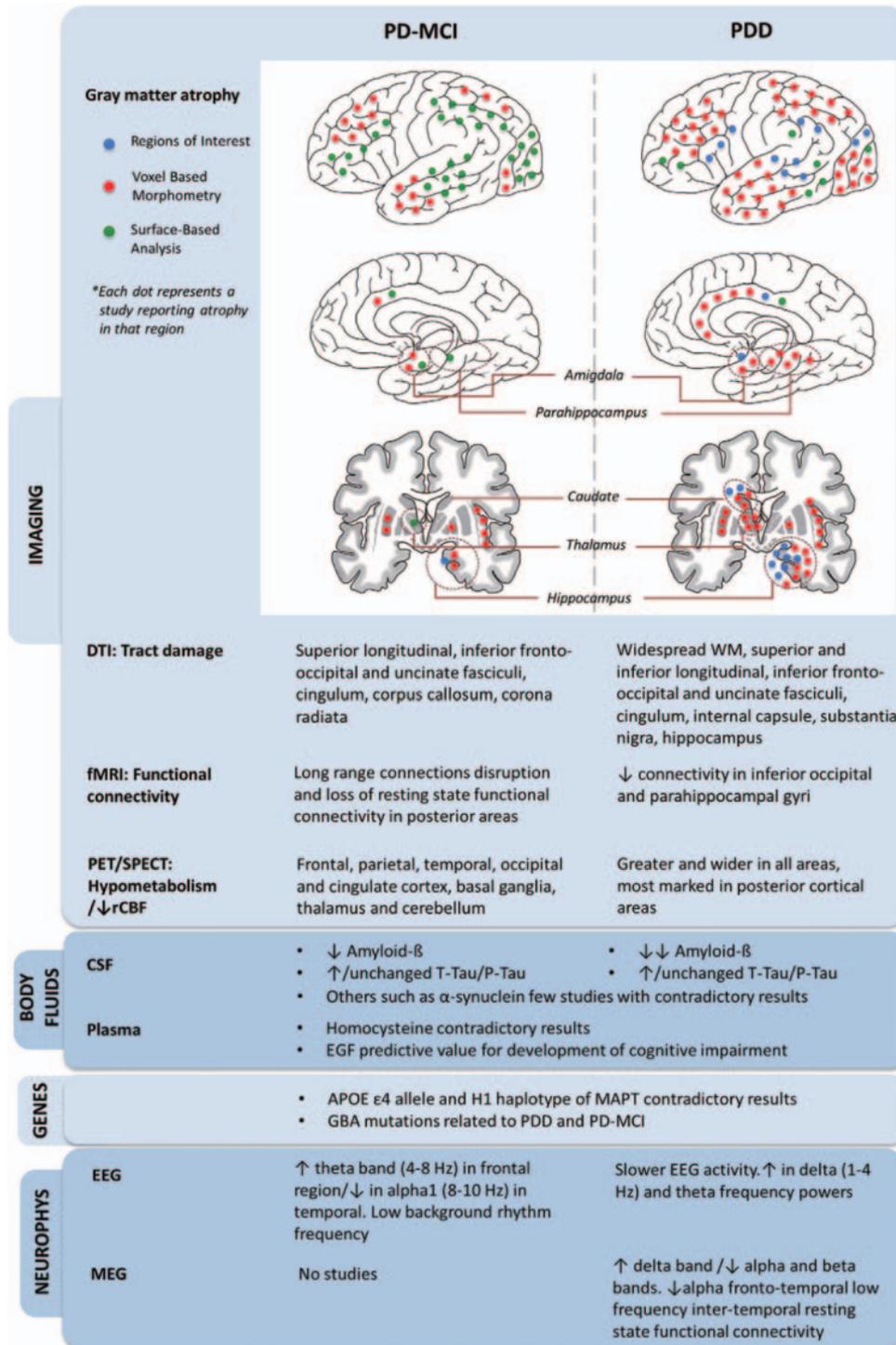


Figure 1 MRI, PET (脳代謝), SPECT (局所脳血流), 体液, 遺伝的背景, 神経生理学に関する研究で認められた, 認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) および軽度認知障害を伴うパーキンソン病 (PD-MCI) の潜在的バイオマーカーの要約。DTI = 拡散テンソル画像, EGF = 上皮細胞成長因子, fMRI = 機能的 MRI, MEG = 脳磁図, rCBF = 局所脳血流, SPECT = 単光子放出コンピュータ断層撮影

無症候性 *LRRK2* 変異保有者における末梢血炎症所見の亢進

Increased Peripheral Inflammation in Asymptomatic Leucine-Rich Repeat Kinase 2 Mutation Carriers

*,**Nicolas Dzamko, PhD, Dominic B. Rowe, MD, and Glenda M. Halliday, PhD

*School of Medical Sciences, University of NSW, Kensington, Australia

**Neuroscience Research Australia, Randwick, Australia

Movement Disorders, Vol. 31, No. 6, 2016 pp. 889-897

背景

本研究の目的は、*LRRK2* の G2019S 変異を保有する健常被験者において、末梢および中枢の炎症性サイトカインが変化しているか否か、また、これによってパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) のリスクが遺伝的に上昇しているか否かを検討することである。さらに、*LRRK2* の G2019S 変異に関連する PD と孤発性 PD との間で、発症後の炎症性サイトカインの差を検討した。

方法

被験者の遺伝的スクリーニング、臨床症状の評価、生体試料の採取・保存は、Michael J. Fox Foundation *LRRK2* Cohort Consortium により実施された。血清試料および対応する臨床データを、無症候性 *LRRK2* G2019S 変異保有者 71 例 [脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 試料は 25 例]、神経学的に正常な対照被験者 75 例 (CSF 試料は 22 例)、孤発性 PD 患者 75 例 (CSF 試料は 29 例)、*LRRK2* G2019S 変異保有 PD 患者 76 例 (CSF 試料は 20 例) について入手した。炎症性サイトカインは多重 ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) 法で測定した。

結果

血清中インターロイキン (IL) -1 β 濃度により、無症候性 *LRRK2* G2019S 変異保有者を対照被験者から鑑別でき、また、炎症が亢進した無症候性 *LRRK2* G2019S 変異保有者のサブグループも特定できた。この IL-1 β 濃度が高いサブグループでは、PD に関連する多数の炎症促進性サイトカインにおいて有意に高い値が認められた。PD 発症後では、血清中の血小板由来成長因子の高値および CSF 中の血管内皮細胞成長因子および IL-8 の高値により、*LRRK2* G2019S 変異保有患者を孤発性 PD 患者から鑑別できた。

結論

今回の結果から、ある一定割合の *LRRK2* G2019S 変異保有者では、末梢血炎症所見が亢進していることが示唆される。末梢のサイトカイン高値により臨床症状を伴う PD を予測できるか否かを明示するためには、反復試験による結果の再現と長期的な追跡調査が必要である。これらの生体変化は、PD の予兆と考えられる臨床徴候に先立って観察されており、これは重要な知見である。

(監訳：梶 龍児)

● KEY WORD ● *LRRK2*, 炎症, サイトカイン, パーキンソン病, バイオマーカー

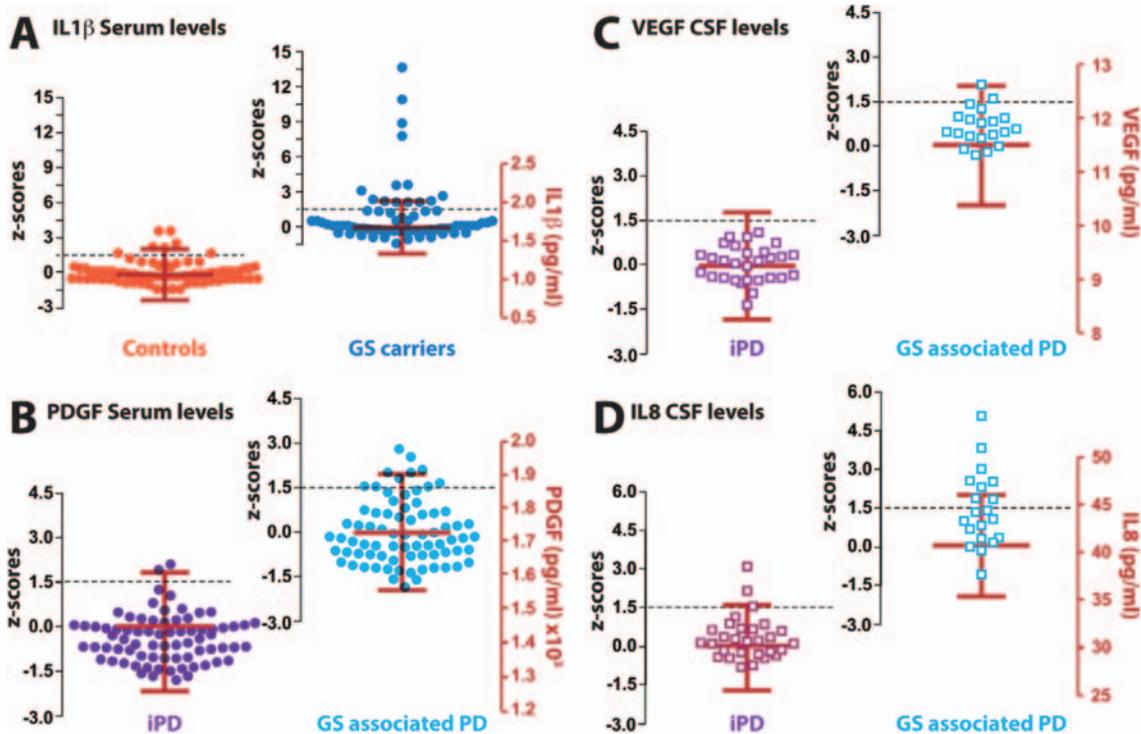


Figure 1 *LRRK2* G2019S 変異保有者におけるサイトカイン濃度の変化。(A) 年齢, 性別, 炎症に関連する現在の薬剤使用, 炎症に関連する過去の長期の薬剤使用を共変量とする単変量解析の結果, 無症候性 *LRRK2* G2019S 変異保有者では, 健常対照被験者との比較において, 血清中 IL-1 β 濃度が有意に上昇していることが明らかになった。赤色のバーは, 多変量解析による推定周辺平均値および 95% 信頼区間 (CI) を示す。これに重ねて, 対照群 (橙色の丸) および無症候性変異保有群 (濃青色の丸) において, 各例の IL-1 β の z スコアのプロットを示している。破線は z スコア > 1.5 の被験者を示す。(B) 年齢, 性別, 炎症に関連する現在の薬剤使用, 炎症に関連する過去の長期の薬剤使用を共変量とする多変量解析の結果, *LRRK2* G2019S 関連 PD 患者では, 孤発性 PD 患者との比較において, 血清中 PDGF 濃度が有意に上昇していることが明らかになった。赤色のバーは, 多変量解析による推定周辺平均値および 95% CI を示す。これに重ねて, 孤発性 PD 患者群 (紫色の丸) および *LRRK2* G2019S 関連 PD 患者群 (薄青色の丸) において, 各例の PDGF の z スコアのプロットを示している。破線は z スコア > 1.5 の被験者を示す。(C, D) 年齢, 性別, 炎症に関連する現在の薬剤使用, 炎症に関連する過去の長期の薬剤使用を共変量とする多変量解析の結果, *LRRK2* G2019S 関連 PD 患者では, 孤発性 PD 患者との比較において, CSF 中の VEGF (C) および IL-8 (D) 濃度が有意に上昇していることが明らかになった。赤色のバーは, 多変量解析による推定周辺平均値および 95% CI を示す。これに重ねて, 孤発性 PD 患者群 (紫色の四角) および *LRRK2* G2019S 関連 PD 患者群 (薄青色の四角) において, 各例の VEGF (C) および IL-8 (D) の z スコアのプロットを示している。破線は z スコア > 1.5 の被験者を示す。

パーキンソン病における脳脊髄液中バイオマーカーの長期的な測定

Longitudinal Measurements of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Parkinson's Disease

***Sara Hall, MD, Yulia Surova, MD, Annika Öhrfelt, PhD, the Swedish BioFINDER Study, Kaj Blennow, MD, PhD, Henrik Zetterberg, MD, PhD, and Oskar Hansson, MD, PhD

*Department of Neurology, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden

**Department of Clinical Sciences, Lund University, Malmö, Sweden

Movement Disorders, Vol. 31, No. 6, 2016 pp. 898–905

目的 -----
本研究の目的は、タウ、リン酸化タウ、 β アミロイド₄₂、 α -シヌクレイン、ニューロフィラメント軽鎖および YKL-40 の脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中濃度が経時的に変化するかどうか、また、こうした変化がパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者および対照被験者における運動症状の進行および / または認知機能の低下と相関を示すかどうかを検査することである。

方法 -----
前向きかつ長期的な Swedish BioFINDER 試験から、PD 患者 63 例 (非認知症) および神経学的に健常な対照被験者 21 例を対象とした。全例において試験開始時と 2 年後に臨床評価および腰椎穿刺を実施した。

結果 -----
CSF 中のタウ濃度は α -シヌクレイン濃度と高い相関を示した。PD 患者では、CSF 中の α -シヌクレイン、タウ、リン酸化タウ、ニューロフィラメント軽鎖および YKL-40 濃度が 2 年間に上昇したが、 β アミロイド₄₂ 濃度には上昇はみられなかった。対照群では変化がみられなかつ

た。罹病期間の短い PD 患者 (5 年以下) と罹病期間の長い PD 患者 (5 年超) を別々に検討したところ、 α -シヌクレインおよびタウ濃度は罹病期間の長い PD 患者群のみで上昇していた。PD 患者群において、2 年間にわたるリン酸化タウ濃度の上昇は、運動症状の急速な進行および認知機能の急速な低下と相関を示した。また、2 年間の YKL-40 濃度の上昇は、認知機能の急速な低下と相関を示した。

結論 -----
PD 患者では、レビー小体病変および神経変性 (α -シヌクレイン)、ニューロン変性 (タウ、リン酸化タウ、ニューロフィラメント軽鎖)、炎症 (YKL-40) を反映する CSF 中バイオマーカーが 2 年間に有意に上昇する。 α -シヌクレインおよびタウの CSF 中濃度は相関を示し、PD の症状発現初期には安定しているが、進行期には上昇する。本結果に基づき、罹病期間の長い PD 患者では、高度の神経変性の結果として CSF 中 α -シヌクレイン濃度が上昇するとの仮説が立てられる。

(監訳：野元 正弘)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 脳脊髄液, 長期的, バイオマーカー, 予後

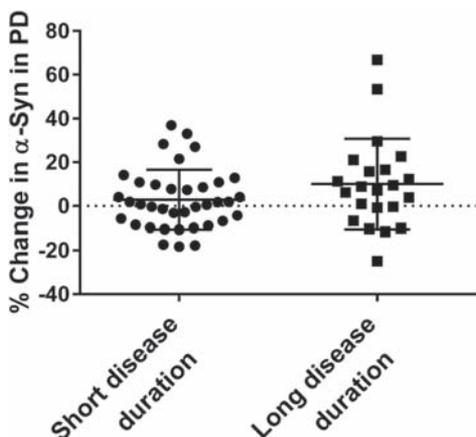


Figure 2 罹病期間の短い PD 患者および長い PD 患者における CSF 中 α -シヌクレイン (α -syn) 濃度の 2 年間の変化率 (%). CSF 中 α -syn 濃度は、罹病期間の長い PD 患者群では 2 年間に上昇したが、罹病期間の短い PD 患者群では上昇はみられなかった。散布図のプロットは、罹病期間の短い PD 患者群および長い PD 患者群における CSF 中 α -syn 濃度の変化率 (%) を示す。横線は平均値および標準偏差を示す。

Table 1 背景因子

	Control (n = 21)	PD total (n = 63)	PD with short disease duration (n = 37)	PD with long disease duration (n = 26)
Age at baseline	65.7 (6.8)	64.7 (9.4)	65.4 (10)	63.7 (8.6)
Women/Men	13/8	21/42 ^b	14/23	7/19 ^b
Disease duration at baseline	NA	5.5 (4.0)	2.7 (1.4)	9.6 (2.9) ^c
Hoehn & Yahr score at baseline	NA	2.0 (0.7)	1.9 (0.7)	2.2 (0.5)
Hoehn & Yahr score at 2 years	NA	2.3 (0.7)	2.3 (0.7)	2.3 (0.7)
UPDRS III score at baseline	1.5 (2.2)	19.2 (9.4) ^a	17.3 (7.6) ^a	22.0 (11.0) ^a
UPDRS III score at 2 years	2.2 (2.6)	17.7 (11.7) ^a	15.7 (11.1)	20.7 (12.2)
MMSE at baseline	28.1 (1.8)	28.5 (1.4)	28.6 (1.3)	28.2 (1.5)
MMSE at 2 years	28.4 (1.5)	28.0 (2.2)	28.1 (1.9)	27.8 (2.6)
Letter S fluency at baseline	16.7 (5.0)	15.5 (5.3)	14.3 (4.2)	17.2 (6.3) ^d
Letter S fluency at 2 years	16.0 (5.9)	14.4 (6.5)	14.6 (6.2)	14.1 (7.0)
Levodopa equivalent at baseline	NA	565 (469)	279 (248)	972 (404) ^c
Levodopa equivalent at 2 years	NA	767 (389)	499 (212)	939 (443) ^c

データは平均値 (標準偏差)。NA = 該当せず

PD 患者 1 例 (罹病期間の長い患者) では文字流暢性のデータが欠測していた。

^a*p* < 0.001, 対照群との比較。

^b*p* < 0.05, 対照群との比較。

^c*p* < 0.001, 罹病期間の短い PD 患者群との比較。

^d*p* < 0.05, 罹病期間の短い PD 患者群との比較。

Table 2 試験開始時および 2 年後の CSF 中バイオマーカー

	Control (n = 21)	PD total (n = 63)	PD with short disease duration (n = 37)	PD with long disease duration (n = 26)
α-Syn at baseline	1975 (758) (1127–4346)	1763 (496) (706–2857)	1718 (479) (1030–2857)	1839 (527) (706–2644)
α-Syn at 2 years	1864 (623) (1119–3643)	1830 (569) (773–3070)	1746 (466) (1141–2986)	1949 (681) (773–3070)
Aβ42 at baseline	410 (197) (177–1086)	415 (120) (187–838)	406 (122) (192–838)	428 (118) (187–646)
Aβ42 at 2 years	410 (152) (156–664)	434 (153) (144–761)	420 (137) (155–761)	454 (173) (144–760)
Tau at baseline	100 (43) (43–214)	81 (31) (34–178)	82 (35) (34–178)	81 (24) (34–155)
Tau at 2 years	97 (40) (39–185)	86 (34) (35–203)	85 (36) (38–203)	88 (32) (35–181)
P-tau at baseline	50 (18) (29–83)	40 (11) (21–65)	40 (11) (21–65)	40 (10) (23–61)
P-tau at 2 years	58 (25) (27–110)	44 (14) (10–87)	44 (11) (27–76)	45 (17) (10–87)
NFL at baseline	852 (457) (443–2532)	913 (569) (4372–4328)	959 (637) (440–4328)	846 (461) (372–2295)
NFL at 2 years	898 (467) (424–2174)	994 (424) (367–2715)	992 (327) (434–1677)	998 (541) (367–2715)
YKL-40 at baseline	183,515 (60,371) (100,320–341,183)	164,073 (57,190) (47,402–328,160)	170,582 (60,739) (47,402–328,160)	154,809 (51,448) (86,916–303,987)
YKL-40 at 2 years	187,602 (61,295) (101,887–357,882)	178,964 (68,955) (47,752–350,088)	183,049 (72,223) (47,752–350,088)	173,152 (64,967) (67,976–334,806)

データの単位は ng/L であり, 平均値 (標準偏差) および範囲 (最小値–最大値) を示す。P-tau の解析では, 技術的な過誤により, 対照群の 8 つの値と PD 患者群の 16 の値 (罹病期間の短い PD 患者 1 例, 罹病期間の長い PD 患者 15 例) が欠測であった。α- シヌクレイン (α-syn) については, ヘモグロビン (Hb) < 200 ng/mL の試料のみを使用したため, PD 患者の 4 試料 (いずれも罹病期間の長い患者) と対照被験者の 1 試料が除外された。Aβ = アミロイド β, P-tau = リン酸化タウ, NFL = ニューロフィラメント軽鎖

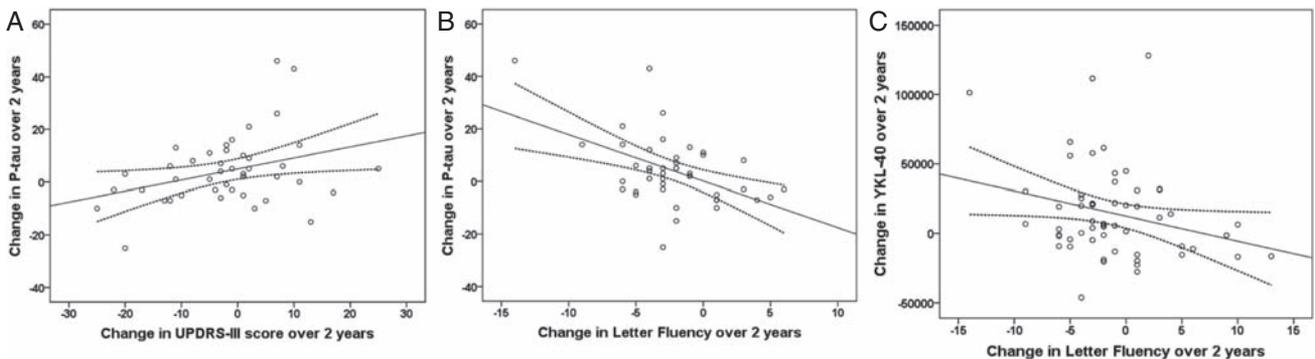


Figure 3 2 年間にわたる CSF 中 P-tau 濃度の変化と Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) および文字流暢性の変化との相関, ならびに CSF 中 YKL-40 濃度の変化と文字流暢性の変化との相関。PD 患者群における CSF 中 P-tau 濃度の変化と UPDRS Part III (運動機能) (A) および文字流暢性 (B) の変化との相関。PD 患者群における CSF 中 YKL-40 濃度の変化と文字流暢性 (C) の変化との相関。実線は線形回帰, 破線は 95% 信頼区間を示す。

シヌクレイノパチーの画像検査

Imaging Synucleinopathies

*^{***}David J. Brooks, MD, DSc and Nicola Tambasco, MD, PhD

*Dept of Nuclear Medicine, Institute of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark

**Dept of Medicine, Imperial College London, London, United Kingdom

***Division of Neurology, Newcastle University, Newcastle, United Kingdom

Movement Disorders, Vol. 31, No. 6, 2016 pp. 814-829

本総説では、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD), 多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) およびレヴィ小体型認知症において、シヌクレイノパチーに関連した構造的・機能的画像検査所見の変化をレビューする。画像検査による鑑別診断の確認、無症候性疾患の検出、

疾患の進行の経過観察に関して役割を考察し、画像検査を疾患の進行のモニタリングに利用できる可能性について論じる。

(監訳：山本 光利)

● KEY WORD ● パーキンソン病, MRI, PET, SPECT, MSA, DLB

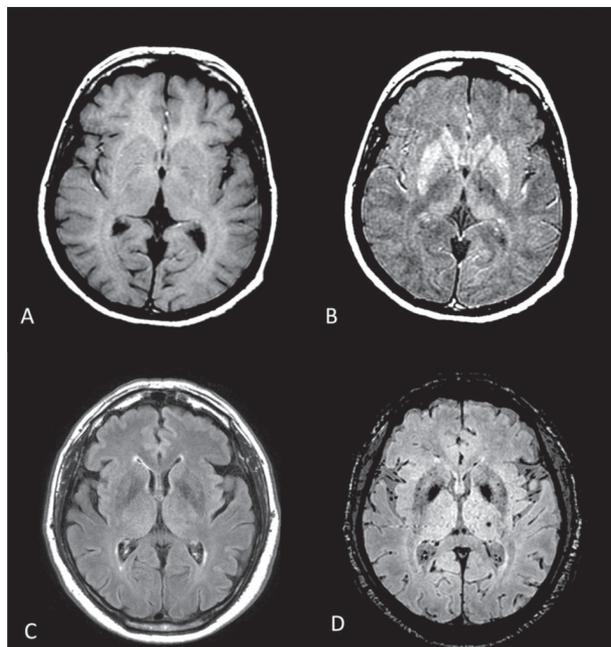


Figure 1 大脳基底核を通過するMRI横断像の比較。PD患者2例から入手した (A) T1強調画像, (B) 磁化移動を伴うT1強調画像, (C) fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像, (D) susceptibility-weighted image。

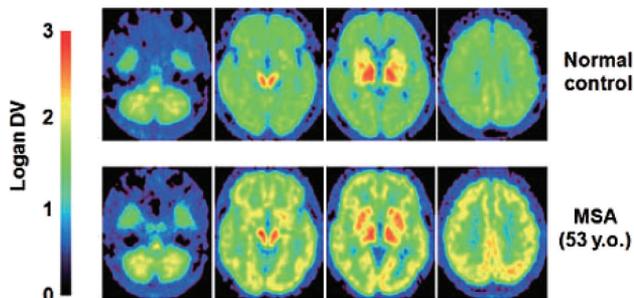


Figure 2 健常被験者およびMSAのほぼ確実例 (probable MSA) における¹¹C-BF227 PET画像。MSA症例では、皮質、大脳基底核および白質に α -シヌクレイン凝集体を反映するシグナル増強がみられる⁶⁰。DV = 分布容積

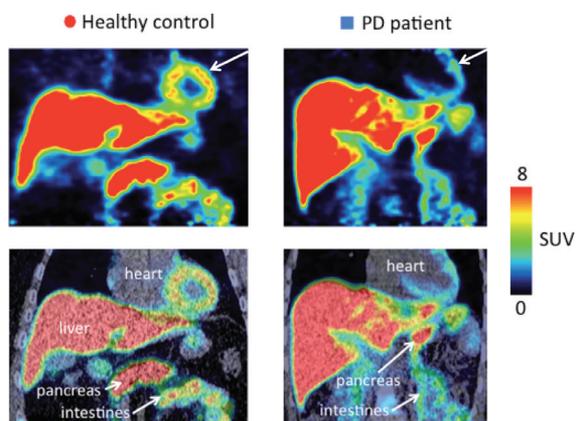


Figure 3 PD症例における小腸および膵臓のコリンエステラーゼ活性低下を示す¹¹C-ドネペジル PET画像¹⁰⁷

※日本語版注釈：Figure 2 および 3 の参考文献は下記をご参照ください。

60. Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, et al. In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. Brain 2010;133(Pt 6):1772-1778.

107. Gjerloff T, Fedorova T, Knudsen K, et al. Imaging acetylcholinesterase density in peripheral organs in Parkinson's disease with ¹¹C-donepezil PET. Brain 2015;138(Pt 3):653-663.

Movement Disorders Vol. 31 No. 5**Reviews**

The pedunculopontine tegmental nucleus—A functional hypothesis from the comparative literature

Nadine K. Gut and Philip Winn

Movement Disorders May 2016 31:615–624

Parkinson's disease-related fatigue: A case definition and recommendations for clinical research

Benzi M. Kluger, et al.

Movement Disorders May 2016 31:625–631

Viewpoint

Atropinic (Anticholinergic) Burden in Parkinson's Disease

Sibylle De Gernay, et al.

Movement Disorders May 2016 31:632–636

Hot Topics

The Motor Cortex Modulates the “When” of Tic Generation in the Rat Striatal Disinhibition Model

Christos Ganos and John Rothwell

Movement Disorders May 2016 31:637

Innate immunity regulates α -synuclein clearance

Masanori Sawamura, et al.

Movement Disorders May 2016 31:638

2015 Paper of the Year Winners

Q&A With Drs. Daniela Berg and Ronald Postuma

Movement Disorders May 2016 31:639–641

Q&A With Dr. Fabian J. David

Movement Disorders May 2016 31:642–643

Research Articles

Environmental and occupational risk factors for progressive supranuclear palsy: Case-control study

Irene Litvan, et al.

Movement Disorders May 2016 31:644–652

Cerebellar ataxia in progressive supranuclear palsy: An autopsy study of PSP-C

Shunsuke Koga, et al.

Movement Disorders May 2016 31:653–662

Relationship between uric acid levels and progressive supranuclear palsy

David M. Brody, et al.

Movement Disorders May 2016 31:663–667

Apomorphine: A potential modifier of amyloid deposition in Parkinson's disease?

Alison J. Yarnall, et al.

Movement Disorders May 2016 31:668–675

Alterations of putaminal shape in de novo Parkinson's disease

Maria Eugenia Caligiuri, et al.

Movement Disorders May 2016 31:676–683

Loss of Nigral Hyperintensity on 3 Tesla MRI of Parkinsonism: Comparison With ^{123}I -FP-CIT SPECT

Yun Jung Bae, et al.

Movement Disorders May 2016 31:684–692

Accuracy of Patient and Care Partner Identification of Cognitive Impairments in Parkinson's Disease—Mild Cognitive Impairment

Jacquelynn N. Copeland, et al.

Movement Disorders May 2016 31:693–698

★Patterns of cortical thinning in nondemented Parkinson's disease patients

Carme Uribe, et al.

Movement Disorders May 2016 31:699–708

Rasagiline for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A placebo-controlled trial

Daniel Weintraub, et al.

Movement Disorders May 2016 31:709–714

Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy

Rosa Manenti, et al.

Movement Disorders May 2016 31:715–724

Neuro-QoL health-related quality of life measurement system: Validation in Parkinson's disease

Cindy J. Nowinski, et al.

Movement Disorders May 2016 31:725–733

Long-term effect of epoetin alfa on clinical and biochemical markers in friedreich ataxia

Francesco Saccà, et al.

Movement Disorders May 2016 31:734–741

Brief Reports

Power calculations and placebo effect for future clinical trials in progressive supranuclear palsy

Maria Stamelou, et al.

Movement Disorders May 2016 31:742–747

The clinical phenotype of early-onset isolated dystonia caused by recessive *COL6A3* mutations (DYT27)

Angela Jochim, et al.

Movement Disorders May 2016 31:747–750

GNAL mutation in isolated laryngeal dystonia

Gregory G. Putzel, et al.

Movement Disorders May 2016 31:750–755

Altered inhibitory interaction among inferior frontal and motor cortex in L-dopa-induced dyskinesias

Viviana Ponzio, et al.

Movement Disorders May 2016 31:755–759

Movement Disorders Vol. 31 No. 6**Reviews**

Oligomeropathies and pathogenesis of Alzheimer and Parkinson's diseases

Gianluigi Forloni, et al.

Movement Disorders June 2016 31:771–781

Glycation in Parkinson's disease and Alzheimer's disease

Hugo Vicente Miranda, et al.

Movement Disorders June 2016 31:782–790

Lysosomal Dysfunction and α -Synuclein Aggregation in Parkinson's Disease: Diagnostic Links

Tim Moors, et al.

Movement Disorders June 2016 31:791–801

Early synaptic dysfunction in Parkinson's disease: Insights from animal models

Tommaso Schirinzi, et al.

Movement Disorders June 2016 31:802–813

★Imaging synucleinopathies

David J. Brooks and Nicola Tambasco

Movement Disorders June 2016 31:814–829

Glucocerebrosidase in Parkinson's disease: Insights into pathogenesis and prospects for treatment

Anthony H.V. Schapira, et al.

Movement Disorders June 2016 31:830–835

Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's and Parkinson's diseases—From pathophysiology to clinical practice

Kaj Blennow, et al.

Movement Disorders June 2016 31:836–847

Protein biomarkers in Parkinson's disease: Focus on cerebrospinal fluid markers and synaptic proteins

Steffen Halbgebauer, et al.

Movement Disorders June 2016 31:848–860

★Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease

Manuel Delgado-Alvarado, et al.

Movement Disorders June 2016 31:861–881

Targeting α -synuclein: Therapeutic options

Benjamin Dehay, et al.

Movement Disorders June 2016 31:882–888

Research Articles

★Increased peripheral inflammation in asymptomatic leucine-rich repeat kinase 2 mutation carriers

Nicolas D'Zamko, et al.

Movement Disorders June 2016 31:889–897

★Longitudinal Measurements of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Parkinson's Disease

Sara Hall, et al.

Movement Disorders June 2016 31:898–905

Cerebrospinal fluid biomarkers and clinical features in leucine-rich repeat kinase 2 (*LRRK2*) mutation carriers

Dolores Vilas, et al.

Movement Disorders June 2016 31:906–914

The NINDS Parkinson's disease biomarkers program

Liana S. Rosenthal, et al.

Movement Disorders June 2016 31:915–923

The BioFIND study: Characteristics of a clinically typical Parkinson's disease biomarker cohort

Un Jung Kang, et al.

Movement Disorders June 2016 31:924–932

Movement Disorders

日本語版 Vol. 4 No. 12

企画・制作：ワイリー・パブリッシング・ジャパン株式会社

112-0002 東京都文京区小石川 1-28-1 フロンティア小石川ビル 4F

電話 03-3830-1221 (代表), FAX 03-5689-7276

Wiley Publishing Japan K.K. が著作権を保有します。

本誌の日本語訳は International Parkinson and Movement Disorder Society の許可を得てワイリー・パブリッシング・ジャパンが作成しています。

邦訳作成には細心の注意を払い可能な限りその正確性を維持するよう努めていますが、John Wiley & Sons A/S およびワイリー・パブリッシング・ジャパン、日本語版編集機構がいかなる責任を負うものではなく、その情報の完全さ正確さを保証するものではありません。

また、掲載されている記事には本邦における未承認薬および適応外、用法・用量外の情報が含まれる場合があります。薬剤の使用については製品添付文書をご参照ください。

本書の内容を無断で複写・転載・修正することを禁じます。