



Movement Disorders

日本語版 Vol.6 No.2 May 2018

監 修

水野 美邦

順天堂大学 名誉教授

宇川 義一

福島県立医科大学医学部神経内科学講座 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

愛媛大学医学部附属病院 薬物療法・神経内科 特命教授

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

編集委員 (五十音順)

協和発酵キリン株式会社は費用面での援助を行っておりますが、本企画は特定の薬剤の処方誘引あるいは企業の営利を企図するものではありません。

一部、国内での承認外の情報が含まれる場合がございますが、本企画はこれを推奨するものではありません。薬剤の使用については製品添付文書をご参照ください。

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: 919-650-1459
E-mail: julie@jmeditorial.com

Associate Editors

M. Angela Cenci
Lund, Sweden

Jordan J. Elm
Charleston, South Carolina, USA

Christine Klein
Luebeck, Germany

Connie Marras
Toronto, Ontario, Canada

Maria C. Rodriguez-Oroz
San Sebastian, Spain

John Rothwell
London, United Kingdom

Mark Stacy
Greenville, North Carolina, USA

David G. Standaert
Birmingham, Alabama, USA

David Vaillancourt
Gainesville, Florida, USA

Daniel Weintraub
Philadelphia, Pennsylvania, USA

Guest Editor: Gaps & Controversies

Roberto Erro
Salerno, Italy

Editorial Board

Roger L. Albin
Ann Arbor, Michigan, USA

Nicole Calakos
Durham, North Carolina, USA

Mark Cookson
Bethesda, Maryland, USA

Jean-Christophe Corvol
Paris, France

Alfonso Fasano
Toronto, Ontario, Canada

Susan Fox
Toronto, Ontario, Canada

Victor Fung
Westmead, Australia

Jennifer G. Goldman
Chicago, Illinois, USA

Zvi Israel
Jerusalem, Israel

Dimitri Krainc
Chicago, Illinois, USA

Kishore R. Kumar
Sydney, Australia

Simon Lewis
Sydney, Australia

Santiago Perez Lloret
Buenos Aires, Argentina

Katja Lohmann
Luebeck, Germany

Tiago A. Mestre
Ottawa, Ontario, Canada

Mike McDermott
Rochester, New York, USA

CME Editor

Vikas Kotagal, MD
Ann Arbor, Michigan

Hideki Mochizuki
Osaka, Japan

Francesca Morgante
Messina, Italy

Atsushi Nambu
Okazaki, Japan

Jose-Alberto Palma
New York, New York, USA

Lucilla Parnetti
Perugia, Italy

Ron Postuma
Montreal, Quebec, Canada

Aldo Quattrone
Catanzaro, Italy

Alvaro Sanchez-Ferro
Madrid, Spain

Anette Schrag
London, United Kingdom

Tanya Simuni
Chicago, Illinois, USA

Andrew Singleton
Bethesda, Maryland, USA

D. James Surmeier
Chicago, Illinois, USA

Ryosuke Takahashi
Kyoto, Japan

Caroline H. Williams-Gray
Cambridge, United Kingdom

WILEY

Published by Wiley Publishing Japan K.K.

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from *Movement Disorders*, published monthly by the Movement Disorder Society, 555 East Wells Street, Suite 1100 Milwaukee, WI 53202-3823, U.S.A. Copyright ©2017 by the Movement Disorder Society. This material is published by Wiley Publishing Japan K.K. with the permission of the Movement Disorder Society. The Movement Disorder Society takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner. This material is supported by an educational grant from Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. for the purpose of furthering medical education in Japan.

Japanese edition 2018
ISSN 1881-901X

© 2018 Wiley Publishing Japan K.K.

Tokyo Office: Koishikawa Sakura Building 4F, 1-28-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan

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

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

e-mail: ProductionJapan@wiley.com

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。



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 愛媛大学医学部附属病院
薬物療法・神経内科 特命教授

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

■ パーキンソン病の診断における脳脊髄液中 α -シヌクレインの有用性： システマティックレビューとメタアナリシス	2
■ 早期パーキンソン病患者の脳脊髄液におけるメタボロミクスの特異的特徴	4
■ パーキンソン病患者における脳脊髄液中 β グルコセレブロシダーゼの活性低下	6
■ 米国ミネソタ州オルムステッド郡の地域住民を対象としたパーキンソニズムの発生率に関する 試験 (1991 ~ 2010 年) における臨床診断と病理学的所見との不一致	8
■ FDG-PET, ドパミントランスポーター SPECT, 嗅覚： REM 睡眠行動障害の複合バイオマーカー	10
■ ジスキネジアを伴う進行期パーキンソン病における衝動制御障害：ALTHEA 試験	12
■ パーキンソン病におけるドパミン作動性薬剤の精神刺激作用と依存	14
■ 強迫行動を伴うパーキンソン病患者における中脳皮質辺縁系の血行動態反応	16
■ レビー小体病の黒質線条体変性の領域解析と遺伝的関連性	18
■ L-ドパ反応性ジストニアノックイン老齢マウスにおけるドパミンニューロン変性を 伴わないパーキンソニズム	20
■ 内在性脳内ネットワーク結合状態がパーキンソン病患者の衝動制御障害を予測	22
■ パーキンソン病患者における脳深部刺激術後と内科療法後の生存期間の比較	24
■ Movement Disorders Table of Contents	26

Movement Disorders 日本語版について

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

本誌巻末には、Movement Disorders 英文誌対象号に掲載された全論文の目次も掲載しておりますので、本誌未掲載の論文タイトルも是非ご覧ください。なお、英語原文の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・ご購読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)】

パーキンソン病の診断における脳脊髄液中 α -シヌクレインの有用性：システマティックレビューとメタアナリシス

Diagnostic Utility of Cerebrospinal Fluid α -Synuclein in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

***Paolo Eusebi, PhD, David Giannandrea, MD, Leonardo Biscetti, MD, Iosief Abraha, MD, Davide Chiasserini, PhD, Massimiliano Orso, MSc, Paolo Calabresi, MD, and Lucilla Parnetti, MD, PhD

*Section of Neurology, Department of Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy

**Health Planning Service, Regional Health Authority of Umbria, Department of Epidemiology, Perugia, Italy

Movement Disorders, Vol. 32, No. 10, 2017, pp. 1389–1400

背景 -----
ミスフォールド (misfold) された α -シヌクレイン凝集体の蓄積はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) と関連する。しかし、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中 α -シヌクレイン濃度の診断的価値は明らかになっていない。

方法 -----
文献を包括的に検索し、メタアナリシスに適切な 34 件の研究を特定した。PD 患者群、対照群 (健常被験者または他の神経疾患患者) または他のパーキンソニズムの患者において、CSF 中の総 α -シヌクレイン、 α -シヌクレインオリゴマーおよびリン酸化 α -シヌクレインのデータを報告する研究を対象とした。ランダム効果モデルを用いて標準化平均差を算出し、不均一性を I^2 として示した。診断関連データについては、二変量ランダム効果メタアナリシスも実施した。選択した研究の方法に関する質は、QUADAS-2 ツールで評価した。

結果 -----
PD 患者と他のパーキンソニズムの患者において α -シヌクレイン種の濃度に有意差はみられなかった。総 α -シヌ

クレイン濃度は、対照群に比べて PD 患者で有意に低かった (Hedges' g 法, 標準化平均差: -0.48 , $p < 0.001$, $I^2 = 60\%$)。 α -シヌクレインオリゴマー濃度 (Hedges' g 法, 標準化平均差: 0.57 , $p < 0.001$, $I^2 = 44\%$) およびリン酸化 α -シヌクレイン濃度 (Hedges' g 法, 標準化平均差: 0.86 , $p < 0.001$) は、対照群に比べて PD 患者で有意に高かった。PD 患者と対照群との鑑別における感度および特異度は、総 α -シヌクレイン濃度についてはそれぞれ 0.72 および 0.65 、 α -シヌクレインオリゴマー濃度についてはそれぞれ 0.71 および 0.64 であった。

結論 -----
大部分の研究はバイアスのリスクが高く、適用可能性 (applicability) に関しては懸念がある。CSF 中 α -シヌクレイン種濃度による診断能は、実地臨床への導入が容認可能なレベルには達していない。今後の研究では、現行アッセイの標準化の改善に加え、 α -シヌクレインと他の生化学的マーカーの併用にも重点的に取り組む必要がある。

(監訳: 宇川 義一)

● KEY WORD ● 脳脊髄液, バイオマーカー, α -シヌクレイン, パーキンソン病, メタアナリシス

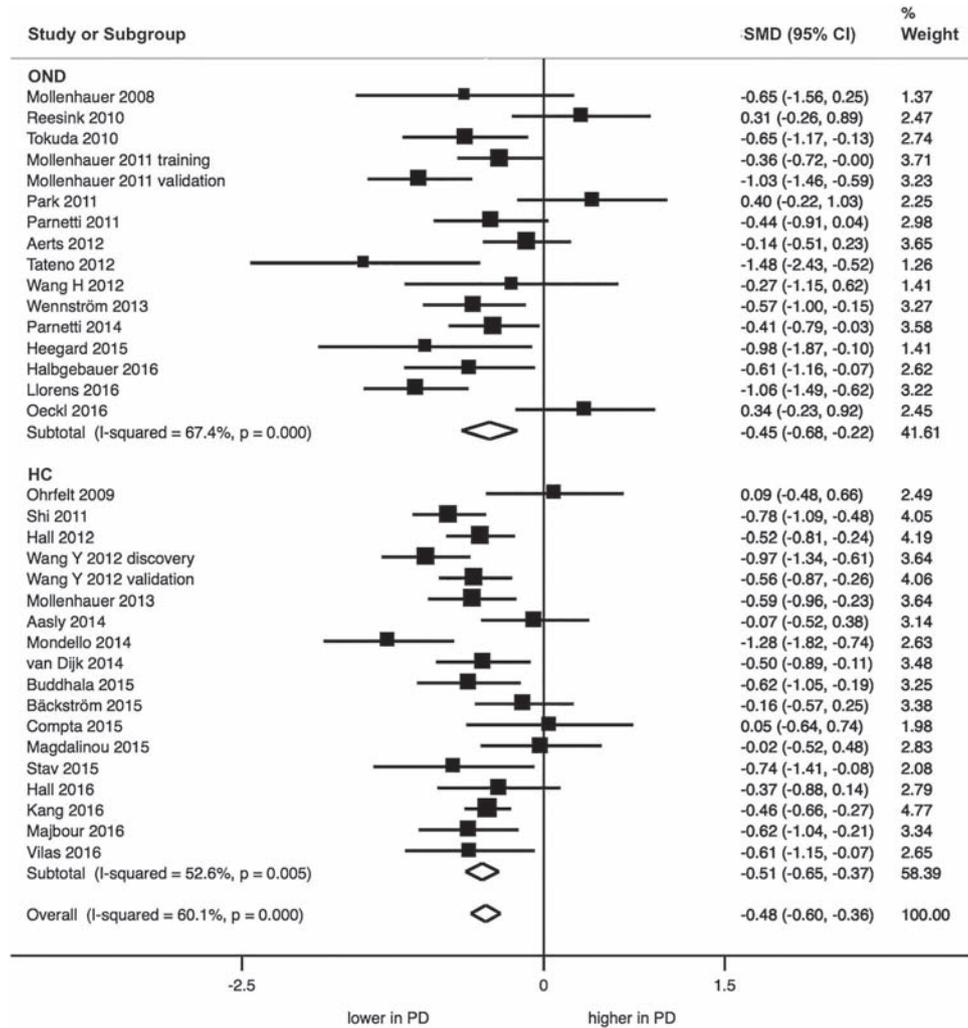


Figure 2 パーキンソン病患者 (PD) と健常対照被験者 (HC) または他の神経疾患患者 (OND) との間における CSF 中総 α -シヌクレイン濃度の標準化平均差 (SMD)。各研究の SMD (黒色の四角形) とその 95% 信頼区間を示す。四角形の大きさは、ランダム効果メタアナリシスにおける各研究の重みを示す。菱形は、SMD とその 95% 信頼区間の要約推定値を示す。

早期パーキンソン病患者の脳脊髄液におけるメタボロミクスの特異的特徴

Distinct Metabolomic Signature in Cerebrospinal Fluid in Early Parkinson's Disease

*****Jean-Pierre Trezzi, PhD, Sara Galozzi, PhD, Christian Jaeger, PhD, Katalin Barkovits, PhD, Kathrin Brockmann, MD, Walter Maetzler, PhD, Daniela Berg, MD, Katrin Marcus, PhD, Fay Betsou, PhD, Karsten Hiller, PhD, and Brit Mollenhauer, MD**

*Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, University of Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg

**Integrated Biobank of Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg

Movement Disorders, Vol. 32, No. 10, 2017, pp. 1401-1408

目的 -----

本研究の目的は、早期のパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者から採取した脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) における疾患関連の代謝変化を明らかにし、早期 PD 診断のための頑健なバイオマーカーの組み合わせを確定することである。

方法 -----

未治療かつ早期の孤発性 PD 患者 44 例 (DeNoPa コホート) の CSF を対象に、標的を絞らない質量分析による手法を用いてメタボローム分析を実施した。検出されたすべての代謝物の濃度について、年齢と性別をマッチさせた健常対照被験者 43 例の CSF の測定値と比較した。解析後の結果について、独立した PD 研究コホート (Tübingen コホート) において検証した。

結果 -----

PD 患者では、健常対照被験者に比較してデヒドロアスコルビン酸濃度が有意に低く、フルクトース、マンノースおよびトレオニン酸濃度は有意に高かった ($p < 0.05$, Welch の t 検定)。これらの変化は、PD における病的な

酸化ストレス応答と蛋白質の糖化/グリコシル化反応を反映している。ロジスティック回帰に基づく機械学習法を用い、第 2 の検証セット (18 例) と第 3 の完全に独立した検証セット (36 例) において、CSF 検体の由来 (すなわち、検体が PD 患者のものか健常対照被験者のものか) を良好に予測できた。このバイオマーカーの組み合わせは 3 つのマーカー (マンノース, トレオニン酸, フルクトース) からなり、検体の分類における感度は 0.790, 特異度は 0.800 であった。

結論 -----

本研究により、抗酸化ストレス応答, 糖化および炎症に関連した, PD に特異的な CSF 中の代謝変化が特定された。今回の結果は、複雑な CSF 中メタボロームを解き明かすものであり、早期の PD に関連するメタボロームの変化が明らかになった。検出されたバイオマーカーは PD の病理学的機序の理解に役立ち、早期 PD の臨床診断精度と患者ケアを改善するためのバイオマーカーとして活用できる。

(監訳: 梶 龍児)

● KEY WORD ● メタボロミクス, CSF, バイオマーカー, パーキンソン病, ロジスティック回帰

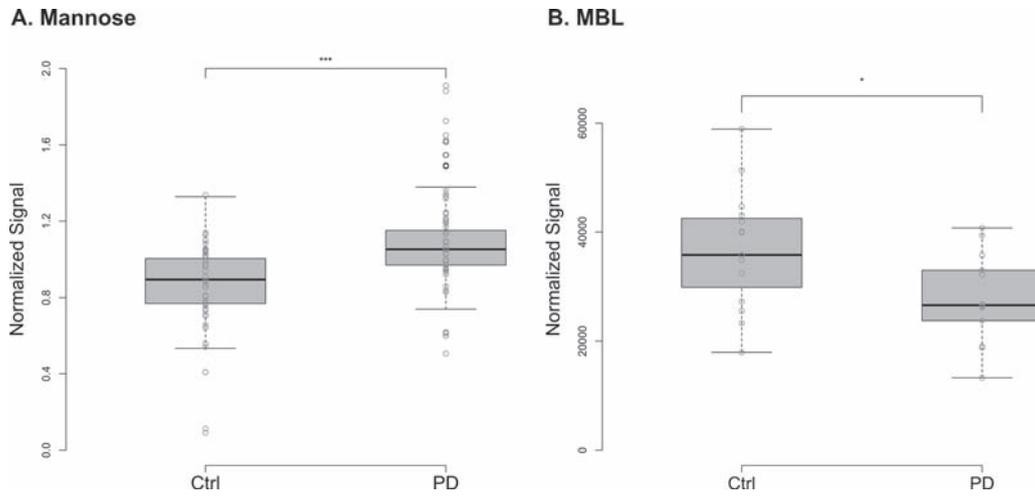


Figure 2 CSF 中マンノース (A) およびマンノース結合レクチン (B) 濃度の有意な変化。CSF 中マンノース濃度は健常対照被験者に比べて PD 患者で高いが、マンノース結合レクチン濃度は PD 患者で低い。*** $p < 0.001$, * $p = 0.015$, Welch の t 検定。

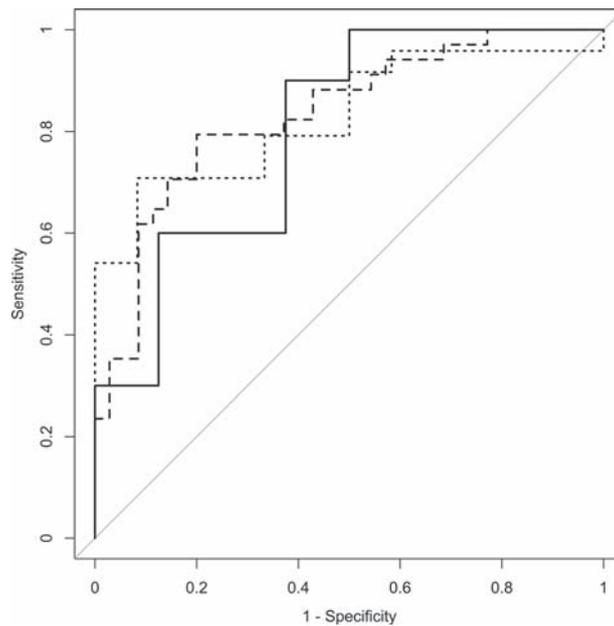


Figure 3 マンノース-トレオニン酸-フルクトースモデル (モデル 2) の 3 つの異なるデータセットの予測に関する ROC 解析。このモデルは 3 つのデータセットを通じて安定しており、AUC 値は 0.833 (トレーニングセット, 破線), 0.800 (試験セット, 実線) および 0.8300 (検証セット, 点線) であった。

パーキンソン病患者における脳脊髄液中 β グルコセレブロシダーゼの活性低下

Cerebrospinal Fluid β-Glucocerebrosidase Activity Is Reduced in Parkinson's Disease Patients

*Lucilla Parnetti, MD, PhD, Silvia Paciotti, PhD, Paolo Eusebi, PhD, Andrea Dardis, PhD, Stefania Zampieri, PhD, Davide Chiasserini, PhD, Anna Tasegian, PhD, Nicola Tambasco, MD, PhD, Bruno Bembì, MD, Paolo Calabresi, MD, and Tommaso Beccari, PhD

*Neurology Clinic, University of Perugia, Perugia, Italy

Movement Disorders, Vol. 32, No. 10, 2017, pp. 1423-1431

背景

GBA1 変異の保有の有無にかかわらずパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の剖検脳ではβグルコセレブロシダーゼの活性低下が認められており、この酵素の活性低下はPDの病因における重要な特徴の1つであることが示唆されている。本研究の目的は、*GBA1* 変異保有PD患者と非保有PD患者の脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) においてβグルコセレブロシダーゼの活性低下が認められるか否かを確認すること、またCSF中の他のリソソーム酵素の活性にも変化がみられるか否かを検証することである。

方法

BioFIND コホートのPD患者79例と健常対照被験者61例において、CSF中のβグルコセレブロシダーゼ、カテプシンDおよびβヘキササミニダーゼ活性を測定した。*GBA1* 遺伝子全域の塩基配列を決定した。

結果

酵素活性はCSF中の蛋白質含量により補正した(比活性)。βグルコセレブロシダーゼの比活性は、PD患者において対照被験者に比較して有意に低値であった(−28%, $p < 0.001$, Mann-Whitney *U* 検定)。*GBA1* 変異は、PD患者79例中10例(12.7%)および対照被験者61例中3例(4.9%)に認められた。*GBA1* 変異保有PD患者は、

非保有PD患者に比べてβグルコセレブロシダーゼ比活性が有意に低値であった(Mann-Whitney *U* 検定)。*GBA1* 変異非保有PD患者のβグルコセレブロシダーゼ比活性も、対照被験者と比較すると低値であった(−25%, $p < 0.001$, Mann-Whitney *U* 検定)。カテプシンD比活性は、対照被験者と比較してPD患者で低値であった(−21%, $p < 0.001$, Mann-Whitney *U* 検定)。βヘキササミニダーゼにも類似の傾向がみられた。βグルコセレブロシダーゼ比活性によりPD患者と対照被験者とを適切に鑑別できた(曲線下面積:0.72, 感度:0.67, 特異度:0.77)。βグルコセレブロシダーゼ、カテプシンDおよびβヘキササミニダーゼの組み合わせにより、診断精度は改善された(曲線下面積:0.77, 感度:0.71, 特異度:0.85)。βグルコセレブロシダーゼおよびβヘキササミニダーゼの比活性の低下は認知機能不良と関連した。

結論

PD患者では、*GBA1* 変異の保有の有無にかかわらず、CSF中のβグルコセレブロシダーゼ活性が低下していた。また、カテプシンDとヘキササミニダーゼも低値を示した。CSF中のリソソーム酵素活性の変化と認知機能低下が関連する可能性については、今後の研究で検討する必要がある。

(監訳:高橋 良輔)

● **KEY WORD** ● パーキンソン病, CSF中バイオマーカー, リソソーム酵素活性, βグルコセレブロシダーゼ, *GBA1* 遺伝子

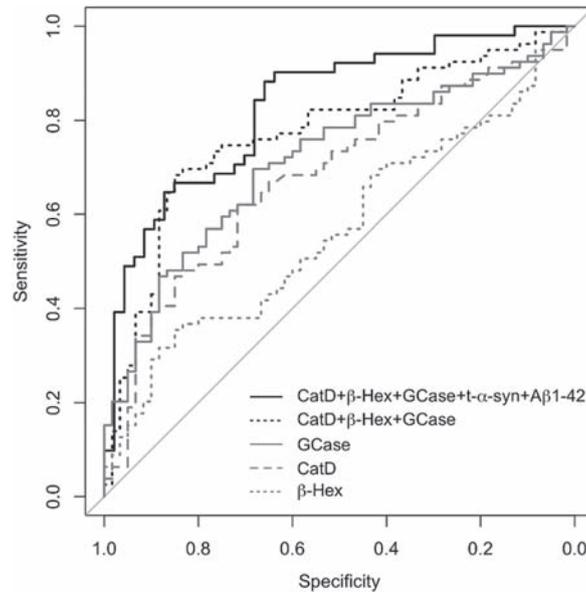


Figure 2 PD患者と対照被験者との鑑別におけるCSF中バイオマーカー（単独または組み合わせ）の診断的価値（ROC曲線）

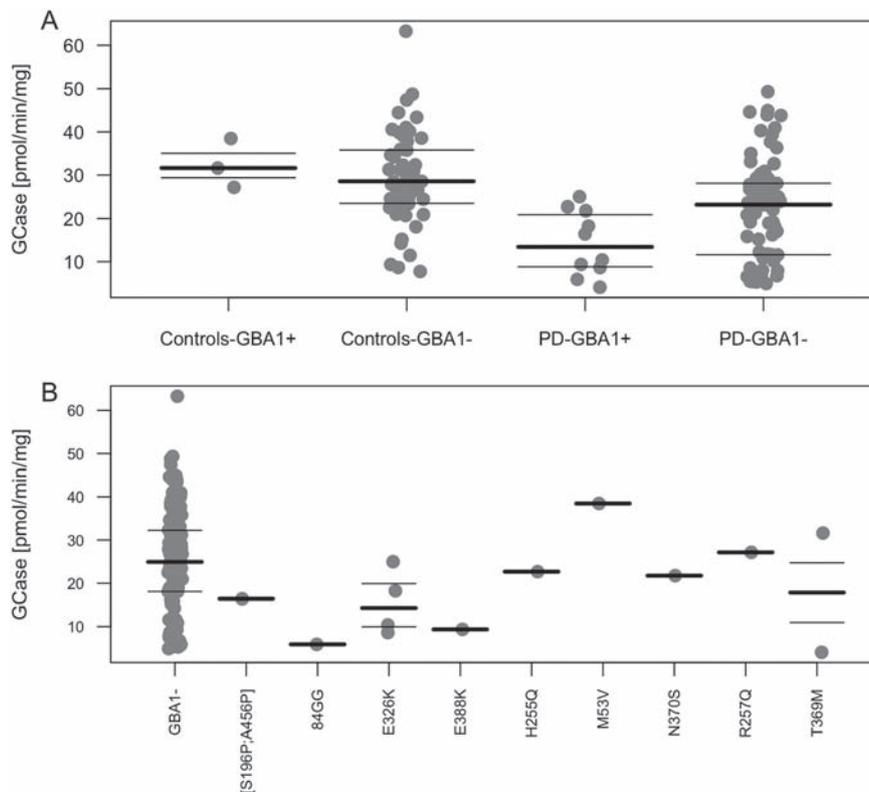


Figure 3 (A) *GBA1* 変異保有 (*GBA1*+) 対照被験者 (controls-*GBA1*+) および非保有 (*GBA1*-) 対照被験者 (controls-*GBA1*-), *GBA1* 変異保有 PD 患者 (PD-*GBA1*+) および非保有 PD 患者 (PD-*GBA1*-) における β グルコセレブロンダーゼ (GCase) 比活性。*GBA1* + では *GBA1* - に比べて CSF 中 GCase 活性が低値であった (-27% , $p = 0.042$, Mann-Whitney *U* 検定)。PD 患者群において, PD-*GBA1* + では PD-*GBA1* - に比べて GCase 活性が有意に低値であった (Mann-Whitney *U* 検定)。PD 患者における GCase 活性の有意な低下は, PD-*GBA1* + の除外後も認められた (-25% , $p < 0.001$, Mann-Whitney *U* 検定)。(B) 各変異別の GCase 比活性。各変異について対応する GCase 活性を示した。中央値を横線で示し, 全データポイントをストリップチャートに示している。

米国ミネソタ州オルムステッド郡の地域住民を対象としたパーキンソニズムの発生率に関する試験（1991～2010年）における臨床診断と病理学的所見との不一致

Clinicopathologic Discrepancies in a Population-Based Incidence Study of Parkinsonism in Olmsted County: 1991-2010

*Pierpaolo Turcano MD, Michelle M. Mielke, PhD, Keith A. Josephs, MD, James H. Bower, MD, Joseph E. Parisi, MD, Bradley F. Boeve, MD, and Rodolfo Savica, MD, PhD

*Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

Movement Disorders, Vol. 32, No. 10, 2017, pp. 1439-1446

目的 -----
パーキンソニズムを呈する地域住民コホートにおいて、パーキンソニズムのサブタイプの臨床診断と神経病理学的所見との不一致を検討する。

背景 -----
パーキンソニズムの臨床的な特異診断は難しく、明確な診断確定には神経病理学的評価が必要である。現状では剖検の実施はまれであり、大部分の脳剖検では非定型症例または診断未確定症例が提示される。

方法 -----
1991～2010年に米国ミネソタ州オルムステッド郡で行われた Rochester Epidemiology Project のデータを用い、明確に定義された地域住民からなる臨床的パーキンソニズムを呈する発生率コホート（669例）を対象とした。剖検時に神経病理学的な検討が行われた全患者（60例、9%）について報告書を再検討した。神経変性疾患の診断には、コンセンサスが得られた病理ガイドラインを適用した。

結果 -----
病理学的な検討が行われた患者60例において、臨床診断の最終記録から死亡までの期間の中央値は7年（範囲：

2～17年）であった。52例（86.7%）では臨床診断と病理学的所見が一致していたが、8例（13.3%）では臨床診断と病理学的所見が一致していなかった。臨床診断が「孤発性パーキンソン病」であった患者4例では、レビー小体または α -シヌクレインノパチーの病理学的所見はみられず、これらの症例の病理学的診断はアルツハイマー病（2例）、進行性核上性麻痺（1例）および血管性パーキンソニズム（1例）であった。臨床診断が「レビー小体型認知症」であった患者2例と「特定されないパーキンソニズム」であった患者1例では、病理学的診断は随伴 α -シヌクレイン病変を伴わないアルツハイマー病であった。臨床診断が「進行性核上性麻痺」であった患者1例では、剖検時に α -シヌクレインまたはアミロイド β （A β ）あるいはタウ免疫反応性病変を伴わない不確定の病理学的所見が認められた。

結論 -----
全体的に、パーキンソニズムのサブタイプの臨床診断は、病理学的所見と良好に一致した（86.7%）。しかし、13.3%の患者では臨床診断と病理学的所見との不一致が確認された。

（監訳：近藤 智善）

● KEY WORD ● パーキンソニズム, レビー小体, 核上性麻痺, 地域住民の発生率コホート

Table 1 本研究における臨床診断と病理学的所見が一致した患者 52 例の臨床的および病理学的特徴

Clinical dx (%) Tot = 52	Pathological dx
PD = 20 (38.5)	LBD
DLB = 16 (30.8)	LBD
MSA = 5 (9.6)	MSA
Vascular parkinsonism = 4 (7.7)	Vascular parkinsonism
Unspecified parkinsonism = 3 (5.8)	LBD = 1 PSP = 1 PART = 1
PSP = 2 (3.8)	PSP
CBS = 1 (1.9)	CBD
DIP = 1 (1.9)	No pathological findings

dx = 診断, Tot = 合計, PD = パーキンソン病 (Parkinson's disease), DLB = レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies), LBD = レビー小体病 (Lewy body disorder), PSP = 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy), AD = アルツハイマー病 (Alzheimer disease), MSA = 多系統萎縮症 (multiple system atrophy), CBD = 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration), CBS = 大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome), PART = 原発性年齢関連タウオパチー (primary age-related tauopathy), DIP = 薬剤性パーキンソニズム (drug-induced parkinsonism)。

Table 2 本研究における臨床診断と病理学的所見が一致しなかった患者 8 例の臨床的および病理学的特徴

Case no.	Clinical dx	Pathological dx	Resting tremor	Bradykinesia	Rigidity	Dementia	UPDRS III (max 108)	Age of death, y	Time from clinical dx to death, mo	L-dopa response
1	PD	Vascular parkinsonism	Yes	Yes	Yes	No	21	89	27	Yes
2	PD	AD	No	No	Yes	Yes	24	82	24	No drugs administrated for PD
3	PD	PSP	Yes	Yes	Yes	No	16	93	39	No drug administrated for PD
4	PD	Early AD	Yes	Yes	No	No	16	95	15	No
5	DLB	Advanced AD	Yes	Yes	Yes	Yes	15	94	38	No drug administrated for PD
6	DLB	Advanced AD	No	Yes	Yes	Yes	20	87	60	Yes
7	PSP	Indeterminate	Yes	No	Yes	Yes	25	58	25	N/A
8	Unspecified parkinsonism	Advanced AD	Yes	Yes	Yes	Yes	28	61	21	N/A

dx = 診断, PD = パーキンソン病 (Parkinson's disease), DLB = レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies), PSP = 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy), AD = アルツハイマー病 (Alzheimer disease), UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), N/A = 記載なし。

FDG-PET, ドパミントランスポーター SPECT, 嗅覚： REM 睡眠行動障害の複合バイオマーカー

FDG PET, Dopamine Transporter SPECT, and Olfaction: Combining Biomarkers in REM Sleep Behavior Disorder

*Sanne K. Meles, MD, David Vadasz, MD, Remco J. Renken, PhD, Elisabeth Sittig-Wiegand, Geert Mayer, MD, Candan Depboylu, MD, Kathrin Reetz, MD, Sebastiaan Overeem, MD, PhD, Angelique Pijpers, MD, PhD, Fransje E. Reesink, MD, Teus van Laar, MD, PhD, Lisette Heinen, MD, Laura K. Teune, MD, PhD, Helmut Höffken, MD, Marcus Luster, MD, Karl Kesper, PhD, Sofie M. Adriaanse, PhD, Jan Booij, MD, PhD, Klaus L. Leenders, MD, PhD, and Wolfgang H. Oertel, MD, PhD

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

Movement Disorders, Vol. 32, No. 10, 2017, pp. 1482–1486

背景

特発性 REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder; RBD) は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) とレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) の前駆期に認められる。嗅覚低下、ドパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) 結合低下、脳代謝の PD パターンの発現は、それぞれ PD への進展のリスク上昇と関連する。本研究の目的は、特発性 RBD において脳代謝の PD パターン、DAT 結合、嗅覚の関連性を検討することである。

方法

横断的研究を行い、特発性 RBD 患者 21 例において ^{18}F -フルオロデオキシグルコース PET, DAT イメージング, 嗅覚検査を実施した。比較のため、健常対照被験者 19 例, PD 患者 20 例および DLB 患者 22 例の ^{18}F -フルオロデオキシグルコース PET のデータも検討した。すべて

の PET スキャンに基づき、脳代謝の PD パターン発現に関する z スコアを算出した。

結果

脳代謝の PD パターン発現に関するスコアは、特発性 RBD 患者において健常対照被験者と比較して高かったが ($p = 0.048$), PD 患者 ($p = 0.001$) および DLB 患者 ($p < 0.0001$) に比べると低かった (一元配置分散分析と事後の Bonferroni の修正による)。脳代謝の PD パターン発現に関するスコアは、嗅覚低下を伴う特発性 RBD 患者と DAT イメージングで異常を認める特発性 RBD 患者で高かった ($p < 0.05$, 非補正, t 検定)。

結論

脳代謝の PD パターン発現, DAT 結合および嗅覚に関するデータにより, PD および DLB への進展の予測において補完的な情報が得られると考えられる。

(監訳: 野元 正弘)

KEY WORD ● 特発性 REM 睡眠行動障害, パーキンソン病関連パターン, ^{18}F -FDG-PET, ドパミントランスポーター ^{123}I -FP-CIT SPECT, 嗅覚

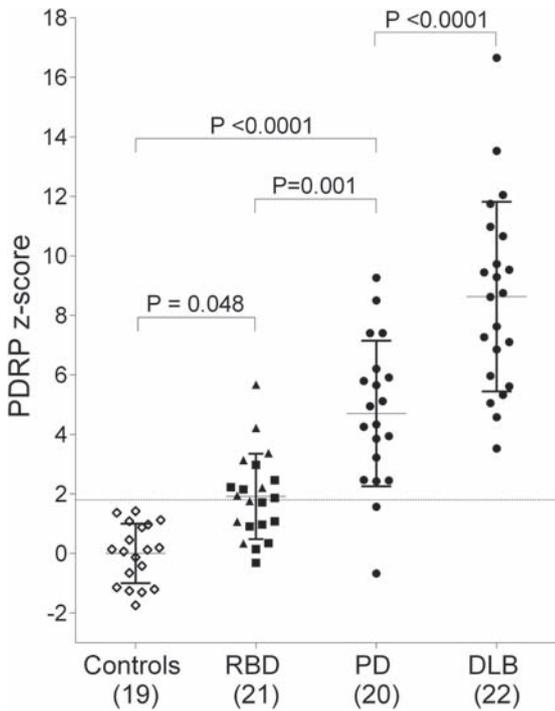


Figure 1 各群のパーキンソン病関連パターン（PDRP）のzスコア。PDRPの発現をすべての群で算出し、健常対照被験者に対してz変換した。PDRPの発現に関するzスコアの群間比較には一元配置分散分析を用いた。事後比較ではBonferroniの修正を用いた。破線（ $z = 1.8$ ）は、PDRPの発現のカットオフ値を示す。三角形は、DATイメージングで異常所見を認めるRBD患者を示す。四角形は、DATイメージングで正常所見を認める被験者を示す。

Table 1 特発性RBD患者21例の臨床的特徴およびDATイメージング所見

PDRP z score category	DAT scan category	RBD subject	PDRP z score	Lowest putamen DAT-binding ratio	Total olfaction score (TDI) ^b	Sex	Age	RBD duration (years)	Age at onset RBD	MoCA	UPDRS-III
<1.8	Normal	1	1.7	2.0 ^c	33.8	Male	57.4	5.0	52.4	30.0	4.0
		2	1.0	2.3	33.5	Female	58.9	7.0	51.9	27.0	0.0
		3	-0.3	2.5	33.5	Female	68.3	6.0	62.3	23.0	2.0
		4	1.1	2.5	29.5	Male	54.0	6.0	48.0	26.0	4.0
		5	0.9	2.4	28.0	Male	56.4	6.0	50.4	27.0	1.0
		6	0.2	2.2	19.5	Male	67.1	25.0	42.1	28.0	0.0
		7	0.4	2.9	0.0	Male	56.0	9.0	47.0	25.0	1.0
		8	0.3	1.2	19.0	Male	65.9	12.0	53.9	26.0	2.0
		9	1.1	1.0	13.0	Male	66.4	6.0	60.4	27.0	3.0
≥1.8	Normal	10	2.2	2.5	29.0	Male	57.8	5.0	52.8	28.0	1.0
		11 ^a	2.2	2.3	23.5	Male	62.6	14.0	48.6	24.0	5.0
		12	3.0	2.5	20.5	Male	57.5	2.5	55.0	27.0	6.0
		13	1.9	2.3	16.5	Male	64.5	2.0	62.5	26.0	2.0
		14 ^a	2.5	2.0 ^c	15.5	Female	70.1	3.0	67.1	28.0	4.0
		15	2.2	1.7	27.5	Male	64.0	14.0	50.0	28.0	4.0
	Abnormal	16	1.8	1.6	25.8	Male	66.9	3.0	63.9	27.0	2.0
		17	3.4	0.9	17.0	Male	61.5	4.0	57.5	27.0	0.0
		18	3.1	1.7	13.0	Male	65.4	6.0	59.4	27.0	6.0
		19	4.2	2.0 ^c	2.0	Male	49.9	4.0	45.9	24.0	1.0
		20	5.7	1.2	0.0	Male	63.2	4.0	59.2	28.0	1.0
		21	1.9	1.8	0.0	Male	66.6	2.0	64.6	22.0	5.0

^a この2例のRBD患者では、¹⁸F-FDG-PETはDAT-SPECTのそれぞれ3.4ヵ月前および1.5ヵ月前に実施された。

^b 嗅覚はSniffin' Sticks試験により測定し、本表では総嗅覚スコアであるTDIを示す（本文参照）。TDI > 30は嗅覚機能正常、TDI ≤ 20は重度の嗅覚低下を示す。TDI < 18は、PD/DLBへの進展のリスク上昇に関連することが報告されている¹⁶。

^c 被験者1、14および19はいずれも、被殻のDAT結合比が2.0であった。被験者1および14はDATについて「正常」に分類されているが、被験者19は「異常」に分類されている。これは、DAT結合比が年齢に応じた予測値を2標準偏差下回る場合に異常とみなしたことによる。被験者1および14では、年齢（それぞれ57歳および70歳）を考慮すると、2.0は正常値である。これに対して被験者19では、年齢（50歳）を考慮すると2.0は異常値となる。被験者1では正常値境界域（borderline-normal）のDAT結合比およびPDRPのzスコア（ $z = 1.7$ ）が認められる。

RBD = 特発性REM睡眠行動障害（REM sleep behavior disorder）、PDRP = パーキンソン病関連パターン、DAT = ドパミントランスポーター、MoCA = Montreal Cognitive Assessment、UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III（運動機能）（2003年版）。

ジスキネジアを伴う進行期パーキンソン病における衝動制御障害：ALTHEA 試験

Impulse Control Disorders in Advanced Parkinson's Disease With Dyskinesia: The ALTHEA Study

*Roberta Biundo, PhD, Luca Weis, PhD, Giovanni Abbruzzese, MD, PhD, Giovanna Calandra-Buonaura, MD, PhD, Pietro Cortelli, MD, PhD, Maria Cristina Jori, MD, Leonardo Lopiano, MD, PhD, Roberto Marconi, MD, Angela Martinella, MD, Francesca Morgante, MD, PhD, Alessandra Nicoletti, MD, Tiziano Tamburini, MD, Michele Tinazzi, MD, PhD, Mario Zappia, MD, PhD, Ruxandra Julia Vorovenci, MD, and Angelo Antonini, MD, PhD

*Parkinson and Movement Disorders Unit, IRCCS Hospital San Camillo, Venice, Italy

Movement Disorders, Vol. 32, No. 11, 2017, pp. 1557–1565

背景 -----
衝動制御障害 (impulse control disorder; ICD) とジスキネジアは、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) のドパミン補充療法に伴い、患者の日常生活に影響を与え

る合併症である。これらは併発する場合もあり、相互に関連する可能性が考えられる。本試験では、ジスキネジアを伴う PD 患者において ICD の頻度と重症度を評価する。

Table 1 ICD および関連行動で分類した ALTHEA 試験の被験者群における臨床的特徴と背景 (平均値±SD)

	Whole sample	No ICD-RBs (group 0)	ICD-RBs below cut-off (group 1)	ICD-RBs above cut-off (group 2)	Between-group ANOVA <i>P</i> ^a
n	251	111	49	89	
Age	65.6 ± 10.8	67.2 ± 9.4	66.5 ± 10.2	63.5 ± 9.9	0.004 ^c
Disease duration (months)	104.1 ± 66.8	140.2 ± 68.2	52.7 ± 61.1	148.0 ± 64.5	0.064
Age at diagnosis (years)	54.3 ± 10.6	55.6 ± 10.6	56.1 ± 11.0	51.1 ± 10.4	0.0001 ^{c,e}
Sex (M/F), %	50.6/49.4	47.8/52.2	34.7/65.3	62.9/37.1	0.004 ^{c,e}
BDI-II	11.5 ± 8.4	10.3 ± 7.7	10.6 ± 6.0	13.7 ± 9.8	0.005 ^c
MoCA	23.2 ± 5.1	22.7 ± 5.6	23.5 ± 4.6	23.4 ± 5.3	0.222
QUIP-RS total score	15.1 ± 11.9	0	5.2 ± 2.7	20.4 ± 11.6	0.0001 ^{c,e}
LEDD (mg)	985.1 ± 404.6	971.0 ± 401.1	952.4 ± 379.6	1016.4 ± 418.3	0.486
DAED (mg)	137.6 ± 142.5	147.0 ± 162.7	118.0 ± 103.5	133.1 ± 129.0	0.579
DA %	64.2	59.5	67.3	69.7	0.669
UPDRS-MDS					
I	13.3 ± 6.0	12.2 ± 5.9	12.3 ± 4.8	15.3 ± 6.1	0.000 ^{c,e}
II	16.6 ± 8.6	15.4 ± 8.4	14.5 ± 7.6	19.5 ± 8.4	0.001 ^{c,e}
III	11.9 ± 7.1	11.8(6.9)	11.9 ± 7.1	12.2 ± 7.4	0.586
IV	9.2 ± 3.7	8.9(3.9)	9.0 ± 3.5	10.0 ± 3.4	0.015 ^c
H&Y (%)					0.531 ^b
1	3.4	4.3	4.1	3.4	
2	45.3	49.1	50.0	44.9	
3	36.2	35.3	43.7	42.7	
4	8.3	11.2	2.0	9	
UDysRS (mean ± SD)					
Historical subtotal (presence and disability)	20.2 ± 11.5	18.3 ± 10.5	17.3 ± 10.1	24.2 ± 12.3	0.0001 ^{c,e}
On dyskinesia	10.4 ± 12.7	11.7 ± 14.8	8.3 ± 10.4	10.0 ± 10.9	0.089
Off dystonia	2.8 ± 3.2	2.7 ± 3.2	2.0 ± 2.7	3.4 ± 3.4	0.030 ^d
Objective subtotal	15.4 ± 9.4	14.7 ± 9.2	16.7 ± 10.5	15.7 ± 9.3	0.189
Impairment	38.9 ± 26.5	37.6 ± 26.9	41.6 ± 27.2	39.7 ± 25.9	0.390
Disability	6.0 ± 3.3	5.9 ± 3.2	6.2 ± 2.97	6.2 ± 3.6	0.197
Total (objective and historical)	34.8 ± 17.9	32.5 ± 17.0	33.3 ± 17.9	39.0 ± 18.0	0.004 ^c

^a 重度の ICD および関連行動を伴わない PD サブグループと伴う PD サブグループ間のパラメトリック多変量 ANOVA による比較。

^b カテゴリー変数の割合 (%) と頻度は χ^2 検定で比較し、 $p < 0.05$ を有意とした。

^c 群 0 (group 0) 対 群 2 (group 2)。

^d 群 0 (group 0) 対 群 1 (group 1)。

^e 群 1 (group 1) 対 群 2 (group 2)。

No ICD-RBs = 衝動制御障害および関連行動 (ICD-RB) を伴わない PD, ICD-RBs above cut-off = 臨床的に重大な ICD-RB を伴う PD, M/F = 男性 / 女性, UPDRS-MDS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UDysRS = Unified Dyskinesia Rating Scale, QUIP-Rating Scale = Questionnaire for Impulsive Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale, DA = ドパミンアゴニスト, BDI-II = ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory) II, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, LEDD = L-ドパ換算 1 日用量, DAED = ドパミンアゴニスト換算 1 日用量。

方法 -----
 ALTHEA 試験において、イタリアの運動障害センター 11 ヲ所で、様々な重症度のジスキネジアを伴う PD 患者 251 例を登録した。各患者に対して、Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) および Questionnaire for Impulsive Compulsive Disorders in Parkinson Disease-Rating Scale (QUIP-Rating Scale) を含む、包括的評価を実施した。

結果 -----
 ICD および関連行動の全体的な発現率は 55% であった (臨床的に重症例の発現率は 36%)。ICD および関連行動を伴う患者は、これらを伴わない患者と比較して診断時年齢および発症年齢が低く、UDysRS における患者の日常経験のスコア (historical score) および総スコアが高値であった (それぞれ $p = 0.001$ および $p = 0.02$, 多変

量 ANOVA)。重度のジスキネジアを伴う患者では、臨床的に重症な ICD の発現率が高く ($p = 0.013$, χ^2 検定), QUIP-Rating Scale の総スコアとドパミンアゴニスト用量との間には正の相関がみられ ($p = 0.018$, 偏相関分析), レボドパ用量についても相関の傾向が認められた。

結論 -----
 ジスキネジアを伴う PD 患者の半数以上に ICD および関連行動がみられ、しばしば臨床的に重症であった。ドパミン補充療法の総用量がこれらの重症度と関連した。ICD などの行動異常とジスキネジアを伴う患者は自身の運動症状および非運動症状を適切に評価できないため、医師はこうした患者を注意深く観察する必要がある。

(監訳：坪井 義夫)

● **KEY WORD** ● 衝動制御障害および関連行動, ICD, ジスキネジア, 自己認識, レボドパ, ドパミンアゴニスト

Table 2 カットオフ値を上回る ICD および関連行動を伴う ALTHEA 試験の被験者の臨床的特徴と背景 (平均値 ± SD)

	ICDs (group 2a)	RBs (group 2b)	mICD-RBs (group 2c)	Within Group 2 ANOVA P^a
N	25	34	30	
Age	66.7 ± 9.2	63.2 ± 10.3	61.1 ± 9.6	0.256
Disease duration (months)	143.9 ± 61.7	140.9 ± 60.6	159.2 ± 71.3	0.743
Age at diagnosis (years)	54.6 ± 10.5	51.48 ± 11.2	48.0 ± 8.4	0.286
Sex (M/F) %	52/48	73.5/26.5	60/40	0.227 ^b
BDI-II	15.3 ± 9.2	12.2 ± 10.2	14.0 ± 9.9	0.466
MoCA	22.9 ± 5.1	24.2 ± 5.1	23.0 ± 5.7	0.492
QUIP-RS total score	18.1 ± 9.1	15.6 ± 5.6	27.8 ± 14.6	0.0001 ^{c,e}
LEDD (mg)	10.523 ± 427.6	985.0 ± 380.8	1022.1 ± 460.8	0.814
DAED (mg)	118.4 ± 126.5	121.2 ± 119.4	158.8 ± 141.4	0.110
DA %	68	61.8	80	0.244 ^d
UPDRS-MDS				
I	16.0 ± 6.7	14.9 ± 5.9	15.3 ± 6.0	0.456
II	20.2 ± 8.4	19.9 ± 8.1	18.4 ± 8.9	0.449
III	12.4 ± 7.1	12.6 ± 9.4	11.6 ± 5.0	0.949
IV	8.8 ± 2.6	10.5 ± 3.7	10.5 ± 3.5	0.243
H&Y (%)				0.353 ^b
1	8	0	3.3	
2	28	52.9	50	
3	52	41.2	36.7	
4	12	5.9	10	
UDysRS				
Historical subtotal (presence and disability)	21.21 ± 9.76	24.85 ± 13.57	25.89 ± 12.61	0.515
On dyskinesia	9.4 ± 13.9	9.6 ± 9.4	10.9 ± 9.8	0.667
Off dystonia	2.4 ± 3.0	3.6 ± 3.1	4.0 ± 3.8	0.324
Objective subtotal	13.80 ± 9.05	16.18 ± 9.87	16.63 ± 8.74	0.727
Impairment	34.7 ± 21.7	43.4 ± 29.7	39.8 ± 24.8	0.562
disability	5.8 ± 3.99	6.4 ± 3.5	6.3 ± 3.4	0.943
Total (objective and historical)	34.16 ± 16.81	41.03 ± 19.24	40.80 ± 17.42	0.479

^a PD 群 2 (group 2) 内におけるパラメトリック多変量 ANOVA による比較。

^b カテゴリ変数の割合 (%) と頻度は χ^2 検定で比較し, $p < 0.05$ を有意とした。

^c 群 0 (group 0) 対 群 2 (group 2)。

^d 群 0 (group 0) 対 群 1 (group 1)。

^e 群 1 (group 1) 対 群 2 (group 2)。

ICDs = 臨床的に重大な ICD のみを伴う PD, mICD-RBs: 臨床的に重大な複数の ICD および関連行動を伴う PD, M/F: 男性 / 女性, UPDRS-MDS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UDysRS = Unified Dyskinesia Rating Scale, QUIP-Rating Scale = Questionnaire for Impulsive Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale, DA = ドパミンアゴニスト, BDI-II = ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory) II, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, LEDD = L-ドパ換算 1 日用量, DAED = ドパミンアゴニスト換算 1 日用量。

パーキンソン病におけるドパミン作動性薬剤の精神刺激作用と依存

Psychostimulant Effect of Dopaminergic Treatment and Addictions in Parkinson's Disease

*Benoit Delpont, MD, Eugénie Lhommée, MA, Hélène Klinger, MA, Emmanuelle Schmitt, MA, Amélie Bichon, MA, Valérie Fraix, MD, Anna Castrioto, MD, PhD, Jean-Louis Quesada, MSc, Pierre Péliissier, CRA, Andrea Kistner, PhD, Sébastien Carnicella, PhD, Christian Lüscher, MD, PhD, Emmanuel Broussolle, MD, PhD, Pierre Pollak, MD, PhD, Stéphane Thobois, MD, PhD, and Paul Krack, MD, PhD

*Movement Disorders Unit, Neurology Department, CHU Grenoble Alpes and Université Grenoble Alpes, Grenoble, France

Movement Disorders, Vol. 32, No. 11, 2017, pp. 1566-1573

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) のドパミン補充療法は行動依存とドパミン依存の両者に関連する。

目的

PD 患者において L-ドパ誘発性の精神神経症状の変動と依存が関連する可能性について検討する。

方法

L-ドパ投与の運動合併症がみられる PD 患者 102 例のコホートを前向きに解析した。PD 患者の行動に関する Ardouin スケールを用いて、ドパミン依存、行動依存および精神神経症状の変動を評価した。

結果

精神神経症状の変動を伴う PD 患者 (51 例) と伴わない PD 患者 (51 例) との間で、年齢、罹病期間、治療薬、薬剤オン時およびオフ時の Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) スコアに差は認められなかった。精神神経症状の変動を伴う患者は、薬剤オフ時の Hoehn and Yahr (HY) 分類による病期が

高かった。多変量モデルでは、精神神経症状の変動を伴う場合、ドパミン依存 (オッズ比: 8.9, $p = 0.02$) と行動依存 (オッズ比: 3.76, $p = 0.033$) がより高い頻度で認められた (ロジスティック回帰分析による多変量解析)。行動依存とドパミン依存は、薬剤オン時の多幸福感 (euphoria) がみられる場合、みられない場合に比較して高い頻度で認められたが (46% 対 13.9%, $p < 0.001$ および 27% 対 6.2%, $p = 0.003$, 事後解析)、ドパミン依存または行動依存と薬剤オフ時の不快感 (dysphoria) との間に関連性は認められなかった。精神神経症状の変動を伴う患者は、生活の質 (QOL) が低く、不安障害の病歴を有する頻度が高かった。

結論

薬剤オフ時の不快感 (dysphoria) を回避するためではなく、むしろ、薬剤オン時の多幸福感 (euphoria) を伴うドパミン作動性薬剤の精神刺激作用により、行動依存と薬剤乱用の両者に至ると考えられる。

(監訳: 服部 信孝)

● KEY WORD ● パーキンソン病, nonmotor fluctuation, 依存, ドパミン調節異常症候群 (dopamine dysregulation syndrome), 衝動制御障害

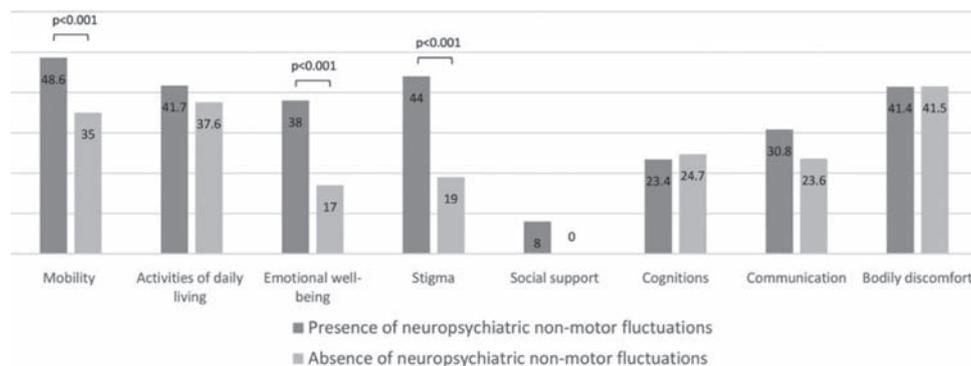


Figure 2 Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) で評価した生活の質 (QOL) サブスコアに対する精神神経症状の変動の影響

Table 1 精神神経症状の変動を伴う PD 患者と伴わない PD 患者の臨床像

	Presence of Neuropsychiatric Fluctuations (n = 51)	Absence of Neuropsychiatric Fluctuations (n = 51)	P Value
Demographics			
Age (y)	58.1 ± 7.5	58.1 ± 6.4	0.838
Men	43.1%	78.4%	≤0.001
Disease characteristics			
Disease duration (y)	10.8 ± 3.0	10.0 ± 3.1	0.227
Duration of motor fluctuation (y)	5 [4; 7]	4 [3; 6]	0.024
Duration of dyskinesia (y)	4 [3; 5]	3 [2; 5]	0.011
Treatment			
L-dopa therapy duration (y)	9.0 ± 3.8	9.9 ± 3.3	0.217
L-dopa daily doses (mg/d)	947 ± 431	964 ± 407	0.842
Dopamine agonist LEDD (mg/d)	334 ± 376	310 ± 142	0.174
Cumulated LEDD doses (mg/d)	1,282 ± 513	1,274 ± 417	0.932
Dopamine agonist (presence)	94.1% (48)	94.1% (48)	1.000
UPDRS			
UPDRS III <i>on</i>	10 [6; 15]	9 [6; 12]	0.369
UPDRS III <i>off</i>	36 [32; 49]	35 [29; 40]	0.070
UPDRS III <i>on-off</i>	-28.2 ± 9.8	-24.8 ± 8.6	0.072
Dyskinesia duration (per day)	1.73 ± 1.06	1.46 ± 0.86	0.171
Dyskinesia disability	1.22 ± 1.14	1.14 ± 0.88	0.890
Pain related to dyskinesia	1.67 ± 0.77	1.60 ± 0.70	0.835
H & Y <i>on</i>	1.93 ± 0.63	1.69 ± 0.67	0.031
H & Y <i>off</i>	3.21 ± 0.86	2.50 ± 0.64	≤0.001
MDRS	140 [138; 142]	140 [137; 142]	0.586

定量値は平均値±SD または中央値 [25 パーセンタイル, 75 パーセンタイル] で示し, 定性値は頻度をパーセンテージで示す。

Table 2 精神神経症状の変動を伴う PD 患者と伴わない PD 患者におけるドパミン依存, 行動依存または両者の発現

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis	
	Presence of Neuropsychiatric Fluctuations (n = 51)	Absence of Neuropsychiatric Fluctuations (n = 51)	P Value ^a	OR [95% CI]	P Value ^b
Dopamine treatment addiction	21.6% (11)	5.9% (3)	0.021	8.9 [1.4; 56.2]	0.020
Behavioral addictions	31.4% (16)	19.6% (10)	0.173	3.76 [1.11; 12.75]	0.033
Dopamine dysregulation syndrome	9.8% (5)	0.0% (0)	0.056		

値はパーセンテージ (例数)。

^aχ² 検定または Fisher 検定。

^b 次の変数を含むロジスティック回帰後の多変量解析: 性別, オン時およびオフ時の HY 分類, ジスキネジアおよび fluctuation の期間, 精神神経症状の変動。

CI = 信頼区間。

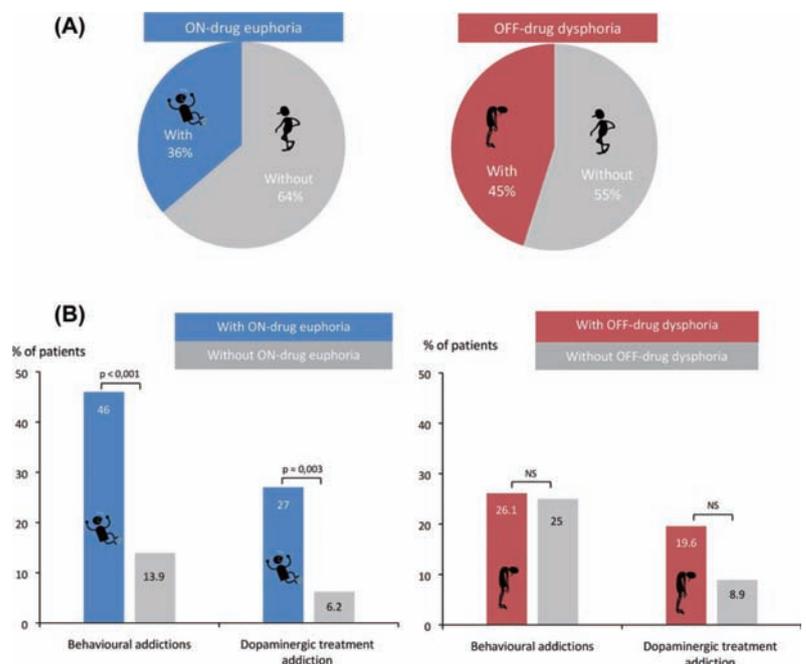


Figure 1 (A) 薬剤オン時およびオフ時の精神神経症状の変動の頻度。(B) 薬剤オン時の多幸感 (euphoria) / 薬剤オフ時の不快感 (dysphoria) と依存との関連性。

強迫行動を伴うパーキンソン病患者における 中脳皮質辺縁系の血行動態反応

Mesocorticolimbic Hemodynamic Response in Parkinson's Disease Patients With Compulsive Behaviors

*Daniel O. Claassen, MD, Adam J. Stark, BA, Charis A. Spears, BA, Kalen J. Petersen, BS, Nelleke C. van Wouwe, PhD, Robert M. Kessler, MD, David H. Zald, PhD, and Manus J. Donahue, PhD

*Neurology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA

Movement Disorders, Vol. 32, No. 11, 2017, pp. 1574–1583

背景

ドパミン補充療法を受けるパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では不適応性の衝動・強迫行動が発現し、報酬に基づく行動が反復してみられる場合がある。この行動異常の出現は、中脳皮質辺縁系ネットワークの機能異常を示唆し、この概念は過去の文献で裏付けられている。しかし、このような患者集団におけるドパミンアゴニストへの急性血行動態反応は、これまで検討されていない。

目的

衝動・強迫行動を伴う PD 患者において、ドパミンアゴニストは中脳皮質ネットワークと中脳辺縁系ネットワークの活動を特異的に変化させるとの仮説を検証した。

方法

ニューロン代謝に対するドパミンアゴニストの作用を、arterial spin labeling (ASL) 法を用いた MRI により、ドパミンアゴニストのオン時およびオフ時における脳血流の測定値で定量した。被験者内比較のデザインを用い、PD 患者 34 例を対象とした。このうち 17 例は活動性の衝動・強迫行動症状を伴っていた。衝動・強迫行動症状を伴う被験者と伴わない被験者で、年齢、性別、罹病期間および PD 重症度をマッチさせた。

結果

衝動・強迫行動を伴う患者では、ドパミンアゴニスト投与により、腹側線条体の血流に有意な増加がみられた (Mann-Whitney *U* 検定および Bonferroni の修正)。患者全体において、ドパミンアゴニストのオン時の腹側線条体の血流は、衝動・強迫行動の重症度 (Questionnaire for Impulsive Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale) と有意に相関した (Spearman の順位相関検定)。ドパミンアゴニスト誘発性の脳血流に関するボクセル単位の解析では、中脳皮質 (腹内側前頭前皮質、島皮質)、中脳辺縁系 (腹側線条体) および中脳 (黒質、中脳水道周囲灰白質) の各領域で群間差が認められた。

結論

これらの結果は、衝動・強迫行動を生じやすい患者では、ドパミンアゴニスト療法により中脳皮質辺縁系および線条体-黒質-線条体ネットワークの活動が増強される可能性を示している。この所見は、不適応行動と中脳皮質辺縁系ネットワークとの関連を指摘する広範な文献報告を裏付けるとともに、PD 患者の衝動・強迫行動の生物学的機序に関する理解を深めるものである。

(監訳：宇川 義一)

● KEY WORD ● 脳血流, ドパミン, 衝動・強迫行動, 衝動制御障害, パーキンソン病

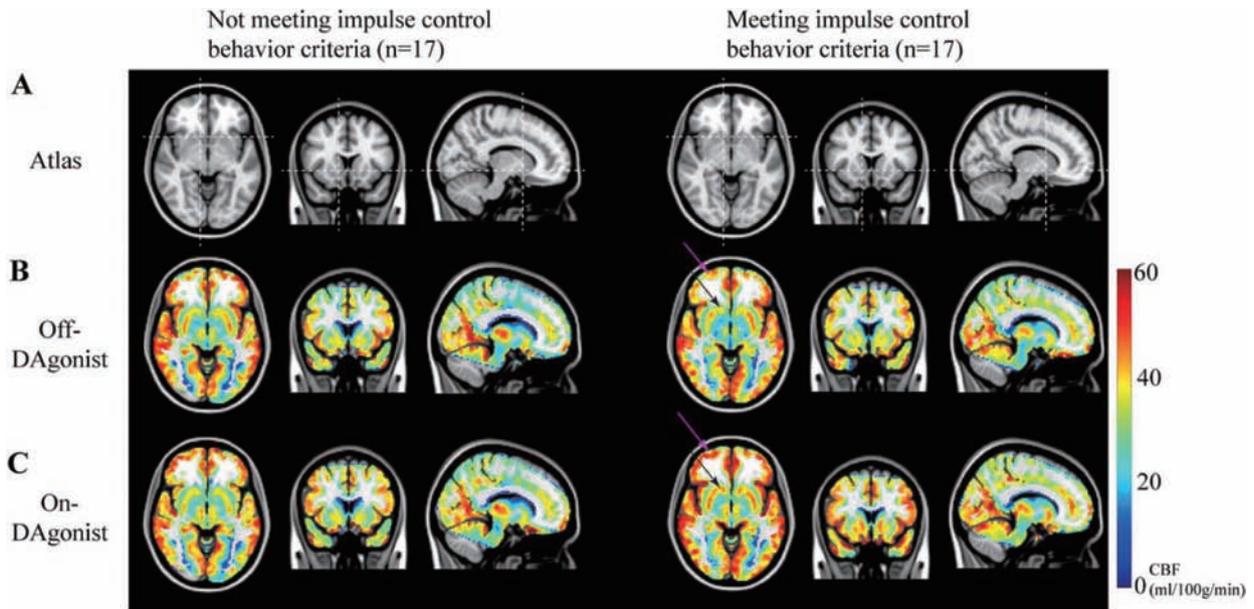


Figure 1 ドパミンアゴニストに対する脳血流 (CBF) の反応。衝動・強迫行動 (ICB) を伴わない患者 (ICB⁻) (左) および伴う患者 (ICB⁺) (右) における (A) 2 mm の T₁ 強調構造化画像の直交スライス, (B) ドパミンアゴニストのオフ時と (C) ドパミンアゴニストのオン時の CBF 定量値 (mL/100 g/分)。ICB⁻ 群では CBF の変化する部位が限られているのに対し, ICB⁺ 群では線条体 (黒色矢印) および前頭葉 (赤紫色矢印) 領域で CBF の増加が認められる。

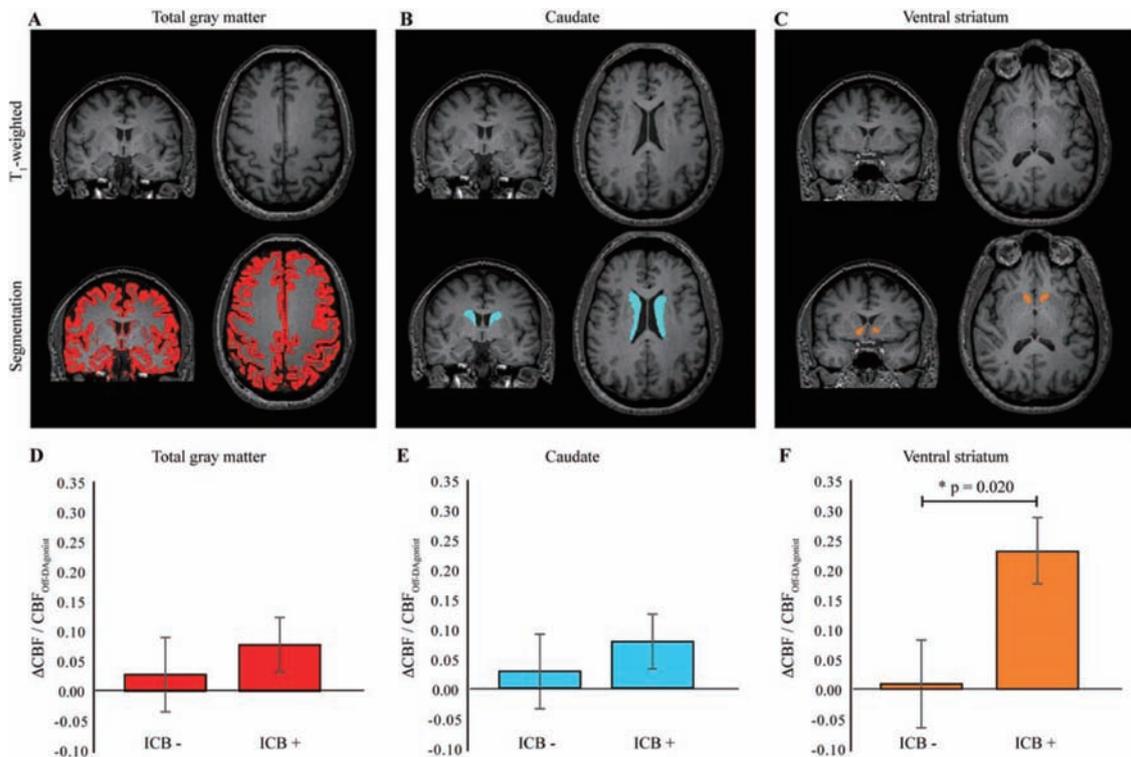


Figure 2 皮質下構造と脳血流 (CBF) の解析。(A ~ C) 単一被験者の代表的な冠状断および横断スライス。(A) 全灰白質, (B) 尾状核, (C) 腹側線条体の3つの構造に関する自動化セグメンテーション法の例を示す。(D ~ F) 棒グラフは, ICB⁺ 群および ICB⁻ 群における前述の3領域におけるアゴニストに反応した CBF の平均変化を示す。各エラーバーは, 各群の全被験者における標準偏差 (SD) を示す。(D) 全灰白質または (E) 尾状核では, ICB⁺ 群と ICB⁻ 群との間で CBF の変化に有意差はみられなかったが, (F) 腹側線条体では, ICB⁻ 群に比べて ICB⁺ 群で有意に大きな CBF の変化が認められた (Mann-Whitney U 検定および Bonferroni の修正)。CBF の有意な変化が腹側線条体に特異的にみられることを強調するため, 灰白質と尾状核の結果を示した。全灰白質 (灰白質) および背側線条体 (尾状核) 領域では, 有意な CBF の変化がみられない。

レビー小体病の黒質線条体変性の領域解析と遺伝的関連性

Regional Analysis and Genetic Association of Nigrostriatal Degeneration in Lewy Body Disease

*Koji Kasanuki, MD, PhD, Michael G. Heckman, MS, Nancy N. Diehl, BS, Melissa E. Murray, PhD, Shunsuke Koga, MD, PhD, Alexandra Soto, BSc, Owen A. Ross, PhD, and Dennis W. Dickson, MD

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

Movement Disorders, Vol. 32, No. 11, 2017, pp. 1584–1593

背景

ゲノムワイド関連解析から、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) のリスクと関連する多くの遺伝子座が同定されている。しかし、パーキンソニズムに関連する構造異常である黒質線条体の変性と遺伝的多様体 (バリエーション) との関連については報告されていない。

目的

本研究では、レビー小体病症例 492 例の脳において、被殻のチロシンヒドロキシラーゼ免疫活性の画像解析により、黒質線条体のドパミン作動系の完全性 (integrity) を定量し、この病理学的エンドフェノタイプを用いて PD の遺伝的多様体 (バリエーション) との潜在的な関連性を検討した。

方法

本研究には、レビー小体関連病変と様々な程度の黒質線条体変性を有する症例を用いた。これらの症例を優位な臨床症候群に基づき、パーキンソニズム型、パーキンソニズム + 認知症型、認知症型の 3 つの臨床サブグループのうちの 1 つに割り当てた。被殻のチロシンヒドロキシラーゼ免疫活性に加えて、黒質ニューロンの脱落を半定量的スコアで評価した。PD のリスクに寄与する計 29 の遺伝的多様体 (バリエーション) について、症例ごとに遺伝子型を決定した。

結果

対照例との比較において、レビー小体病症例では、チロシンヒドロキシラーゼ免疫活性が背外側 (79%) および腹内側 (57%) 被殻で低下していた。背外側領域は、パーキンソニズムを伴う症例に比べ、認知症型の症例で良好に保たれていた。背外側被殻のチロシンヒドロキシラーゼ免疫活性は、腹外側黒質のニューロン脱落と相関を示した。遺伝子解析では、PD のリスクに寄与する遺伝的多様体 (バリエーション) と被殻のチロシンヒドロキシラーゼ免疫活性との間に有意な関連は認められなかった。

結論

本研究の結果から、パーキンソニズムを伴うレビー小体病では、被殻のドパミン作動系の変性と黒質線条体経路の脆弱性について、領域による差があることが確認された。PD のリスクに寄与する遺伝的多様体 (バリエーション) との関連性は認められなかったことから、これらの遺伝的リスク因子は黒質線条体変性の定量的エンドフェノタイプとは関連せず、疾患自体のリスクに関連する可能性が高いことが示唆される。

(監訳: 望月 秀樹)

KEY WORD ● パーキンソン病のリスクに寄与する遺伝的多様体 (バリエーション)、画像解析、レビー小体病、被殻、チロシンヒドロキシラーゼ

Table 2 被殻 TH 免疫活性と中脳ニューロン脱落との相関

Substantia nigra neuronal loss	Putaminal TH immunoreactivity		Substantia nigra neuronal loss	Putaminal TH immunoreactivity	
	Dorsolateral	Ventromedial		Dorsolateral	Ventromedial
Ventrolateral region			Medial region		
All patients	$r = -0.46$ $P = 2.0 \times 10^{-7}$	$r = -0.15$ $P = .0007$	All patients	$r = -0.32$ 5.7×10^{-12}	$r = -0.21$ 5.8×10^{-6}
Dementia only	$r = -0.30$ $P = 6.6 \times 10^{-7}$	$r = -0.15$ $P = .031$	Dementia	$r = -0.21$ $P = .002$	$r = -0.15$ $P = .038$
Parkinsonism+dementia	$r = -0.35$ $P = 5.8 \times 10^{-7}$	$r = -0.12$ $P = .10$	Parkinsonism+dementia	$r = -0.25$ $P = .0007$	$r = -0.22$ $P = .003$
Parkinsonism only	$r = -0.43$ $P = 9.9 \times 10^{-5}$	$r = -0.26$ $P = .02$	Parkinsonism	$r = -0.26$ $P = .024$	$r = -0.31$ $P = .003$

p 値は Spearman の相関検定による。TH = チロシンヒドロキシラーゼ。
Bonferroni の修正後、 $p \leq 0.0031$ を統計学的有意とみなす。

Table 1 臨床サブグループ別の背景および病理学的特徴

	Dementia-predominant, n = 217	Parkinsonism + dementia, n = 195	Parkinsonism-predominant, n = 80	P value for overall difference Total	Pairwise comparison P value		
					D vs P+D	D vs P	P+D vs P
Demographic data							
Age at death	82 (77, 87)	76 (72, 82)	78 (73, 83)	<.001	<.001	<.001	.22
Male (%)	105 (48%)	129 (66%)	56 (70%)	<.001	<.001	.001	.63
Disease duration, n = 259	9 (6, 12)	10 (6, 12)	8 (5, 13)	.63	N/A	N/A	N/A
Pathological data							
Brain weight (g)	1080 (942, 1200)	1200 (1100, 1300)	1180 (1080, 1300)	<.001	<.001	<.001	.032
Postmortem interval (h), n = 252	7 (4, 14)	6 (4, 12)	11 (6, 20)	.064	.21	.12	.058
Concurrent pathological AD (%)	163/217(75%)	42/195 (22%)	7/80 (9%)	<.001	<.001	<.001	.019
Braak NFT stage	V (IV, VI)	IV (II, IV)	III (II, III)	<.001	<.001	<.001	<.001
Thal amyloid phase	5 (4, 5)	3 (1, 5)	1 (0, 3)	<.001	<.001	<.001	<.001
BLBD/TLBD/DLBD (% DLBD)	25/91/101 (47%)	12/58/125 (64%)	18/31/31 (39%)	<.001	.001	.055	<.001
Substantia nigra neuronal loss							
Ventrolateral	2 (1.5, 2.5)	3 (2.5, 3)	3 (3, 3)	<.001	<.001	<.001	.079
Medial	1.5 (1, 2.5)	2.5 (1.5, 3)	2.5 (1, 3)	<.001	<.001	<.001	.42
Putaminal TH-ir (%)							
Dorsolateral	6.2 (3.3, 12)	2.9 (1.7, 5.6)	2.8 (1.7, 4.6)	<.001	<.001	<.001	.62
Ventromedial	10 (5.7, 14)	10 (5.9, 14)	9.3 (5.7, 13)	.86	N/A	N/A	N/A

例数 (%) または中央値 (四分位間範囲) を示す。死後経過時間: h = 時間。LBD = レビー小体病: D = 認知症型, P + D = パーキンソニズム + 認知症型, P = パーキンソニズム型。TH-ir = チロシンヒドロキシラーゼ免疫活性, AD = アルツハイマー病, NFT = 神経原線維変化。LBD の分類: BLBD = 脳幹型, TLBD = 移行型, DLBD = びまん型。

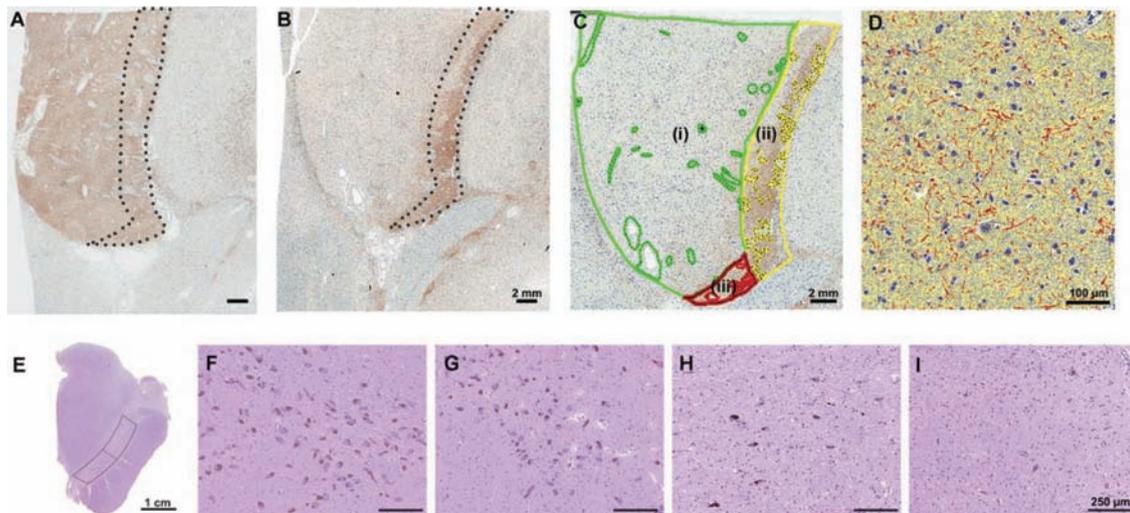


Figure 1 ImageScope を用いた各被殻領域におけるチロシンヒドロキシラーゼ免疫活性 (TH-ir) の画像解析と黒質色素沈着ニューロンの半定量的評価。(A) および (B) は、被殻のチロシンヒドロキシラーゼの免疫組織化学所見を前交連レベルで示す。進行期レビー小体病の代表的な症例 (B) では、神経学的に正常な対照例 (A) との比較において、背外側被殻で明らかな TH-ir の低下が認められる。注目すべき点として、進行期レビー小体病でも、腹内側被殻 (破線で囲んだ領域) の TH-ir は保たれている。(C): 緑色の線で囲んだ領域は背外側被殻を示す (i)。腹外側被殻は、黄色の線で囲んだ領域 [内側, (ii)] と赤色の線で囲んだ領域 [腹側, (iii)] である。画像解析では、各切片においてアーチファクト、大線維束および血管を手動で編集した (破線部分)。(D) TH-ir の測定では、色彩デコンボリューションに基づくアルゴリズムを使用した。陽性ピクセル数のアルゴリズムをカスタマイズし、インバース (inverse) ピクセル (青色表示) と背景ピクセル (黄色表示) を差し引くことにより、褐色の免疫反応ピクセル (赤色表示) を定量化した。片側の中脳の前横断切片を示す (E)。歪んだ長方形は外側および内側黒質を示す。黒質におけるニューロン脱落の半定量的評価を示す。神経学的に正常な対照例 (スコア 0, F) では色素沈着を示すニューロンが豊富にみられるが、レビー小体病では、軽度 (スコア 1, G)、中等度 (スコア 2, H) および高度 (スコア 3, I) の多様なニューロン脱落がみられる。スケールバー: A ~ C = 2 mm, D = 100 μm, E = 1 cm, F ~ I = 250 μm。

L-ドパ反応性ジストニアノックイン老齢マウスにおける ドパミンニューロン変性を伴わないパーキンソニズム

Parkinsonism Without Dopamine Neuron Degeneration in Aged L-Dopa-Responsive Dystonia Knockin Mice

*Samuel J. Rose, PhD, Porter Harrast, BS, Christine Donsante, MS, Xueliang Fan, PhD, Valerie Joers, PhD, Malú G. Tansey, PhD, H.A. Jinnah, MD, PhD, and Ellen J. Hess, PhD

*Department of Pharmacology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA

Movement Disorders, Vol. 32, No. 12, 2017, pp. 1694-1700

背景

最近の神経イメージング研究から、L-ドパ反応性ジストニアを誘発する遺伝子変異を伴う患者において、高齢発症パーキンソニズムの発現の重要因子として黒質変性の関与が示唆されている。しかし、剖検による解剖学的検討では、L-ドパ反応性ジストニア患者に神経変性は認められない。こうした相反する所見から、L-ドパ反応性ジストニアを誘発する変異の保有者におけるパーキンソニズムの発症機序は不明である。

方法

本研究では、ヒトにみられるL-ドパ反応性ジストニア誘発変異を保有する、検証済みのノックインマウスモデルにおいて、運動障害、ドパミン作動性薬剤の投与に対する反応、加齢に伴うドパミンニューロン変性を前向きに評価した。

結果

L-ドパ反応性ジストニアのマウスでは加齢に伴い、ジス

トニア性運動が減弱し、一方で、歩行動作は減少し、運動の開始も緩徐となった。加齢による運動低下にもかかわらず、中脳ドパミンニューロンの変性を示す所見は認められなかった。L-ドパ反応性ジストニアのマウスにおいて、シナプス前ドパミン作動性刺激に対する反応に加齢による変化は認められなかったが、ドパミンD₁受容体アゴニストに対する反応は加齢に伴って低下した。

結論

本研究では、遺伝子操作したマウスモデルにおいてジストニアとパーキンソン病様症状[主に寡動(hypokinesia)]の同時発現を初めて示した。本モデルにおいて、これらの症状はドパミン作動性神経の変性を伴わずに発現し、L-ドパ反応性ジストニア患者のパーキンソニズムの発現には、シナプス前の変性ではなくシナプス後の可塑性が関与する可能性がある。

(監訳：梶 龍児)

● KEY WORD ● 大脳基底核, ドパミン, チロシンヒドロキシラーゼ, ジストニア, パーキンソン病

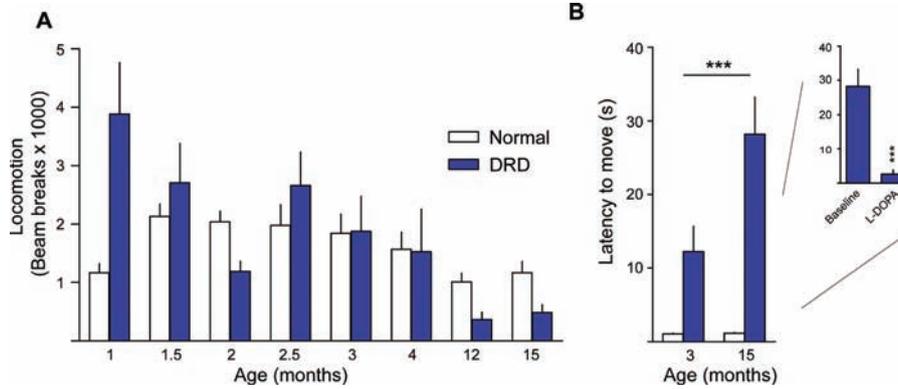


Figure 2 L-ドパ反応性ジストニア (DRD) マウスは加齢に伴って寡動となる。(A) DRD マウス [各時点5匹 (雄2匹, 雌3匹)] および正常マウス [各時点6匹 (雄4匹, 雌2匹)] の新規オープンフィールドにおける歩行動作を1時間にわたり前向きに評価した。遺伝子型 × 月齢の有意な相互作用効果が認められ ($F_{7,63} = 5.85$, $p < 0.001$, 二元配置反復測定 ANOVA), 1カ月齢のDRDマウスでは活動亢進 (多動), 12カ月齢のDRDマウスでは活動低下がみられた ($p < 0.001$, DRDマウス群内におけるTukeyの事後検定)。(B) DRDマウスおよび正常マウスの自発運動の開始能力を, 3カ月齢 [DRDマウス7匹 (雄3匹, 雌4匹), 正常マウス7匹 (雄1匹, 雌6匹)] および15カ月齢 [DRDマウス7匹 (雄3匹, 雌4匹), 正常マウス10匹 (雄4匹, 雌6匹)] において, マウスの無動試験で評価した。DRDマウスでは, 遺伝子型 × 月齢の有意な相互作用効果が認められ ($F_{1,27} = 8.31$, $p < 0.01$, 二元配置 ANOVA), 運動潜時は15カ月齢において3カ月齢に比べて延長していた ($p < 0.001$, DRDマウス群内におけるTukeyの事後検定)。15カ月齢のDRDマウスにおいて, L-ドパ5 mg/kgの末梢投与により運動潜時は有意に短縮した ($p < 0.001$, 対応のあるStudent t 検定)。平均値 ± SEMを示す。*** $p < 0.001$ 。

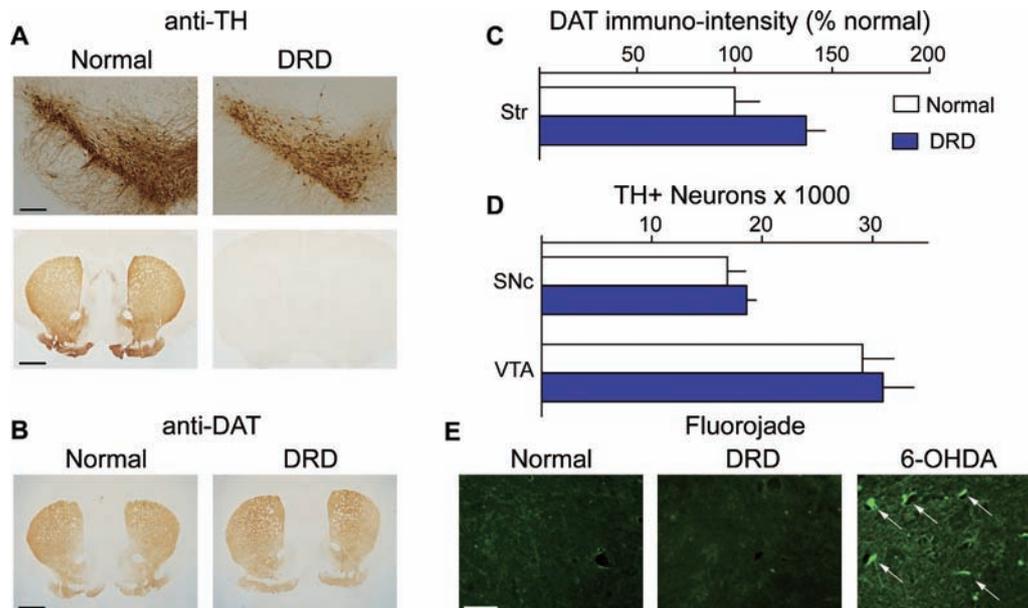


Figure 3 15カ月齢のDRDマウスにおける黒質線条体変性の欠如。15カ月齢の正常マウスおよびDRDマウスの線条体または中脳における(A, B)チロシンヒドロキシラーゼ (TH) (A) またはドパミントランスポーター (DAT) (B) で免疫染色した代表的切片 (スケールバーは線条体1 mm, 中脳200 μ m)。(C) DATの免疫染色強度を正常マウスとの比較で示す (%) [DRDマウス4匹 (すべて雄), 正常マウス4匹 (すべて雄)]。DATの免疫染色強度に正常マウスとDRDマウスとの間に有意差はみられなかった ($p > 0.05$)。(D) TH陽性ニューロンの立体的解析による細胞数 [DRDマウス6匹 (すべて雄), 正常マウス6匹 (雄5匹, 雌1匹)]。黒質緻密部 (SNc, $p > 0.1$, Student t 検定) と腹側被蓋野 (VTA, $p > 0.1$, Student t 検定) のいずれにおいても, 正常マウスとDRDマウスのTH陽性細胞数に有意差はみられなかった。平均値 ± SEM。(E) 進行中の変性を検出するため, DRDマウス (3匹) と正常マウス (3匹) の黒質切片ならびに条件をマッチさせた6-hydroxydopamine (6-OHDA) 投与ラット (1匹) の単一黒質切片をFluoro-Jade Bで染色した。正常マウスおよびDRDマウスのSNcのFluoro-Jade染色ではFluoro-Jade陽性細胞が検出されなかったのに対して, 6-OHDA障害マウスのSNcではFluoro-Jadeで強く標識される細胞が認められた (スケールバー: 40 μ m)。

内在性脳内ネットワーク結合状態が パーキンソン病患者の衝動制御障害を予測

Intrinsic Brain Connectivity Predicts Impulse Control Disorders in Patients With Parkinson's Disease

****Alessandro Tessitore, MD, PhD, Rosa De Micco, MD, Alfonso Giordano, MD, PhD, Federica di Nardo, PhD, Giuseppina Caiazzo, PhD, Mattia Siciliano, Manuela De Stefano, Antonio Russo, MD, PhD, Fabrizio Esposito, PhD, and Gioacchino Tedeschi, MD**

**Department of Medical, Surgical, Neurological, Metabolic and Aging Sciences, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italy*

***MRI Research Center SUN-FISM, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italy*

Movement Disorders, Vol. 32, No. 12, 2017, pp. 1710-1719

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者ではドパミン補充療法により衝動制御障害 (impulse control disorder; ICD) が生じる場合がある。本研究では、安静時機能的 MRI を用い、薬剤未投与 PD 患者を対象に、ドパミン補充療法開始後 36 週間の追跡調査期間中に ICD を発現したコホートと発現しなかったコホートにおいて、試験開始時の内在性脳内ネットワーク結合を比較した。

方法

薬剤未投与 PD 患者 30 例と条件をマッチさせた健常対照被験者 20 例において、試験開始時の 3 テスラ MRI 画像を解析した。ICD の有無と追跡調査時の重症度は、Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease Rating Scale により評価した。各被験者および被験者群レベルの独立成分分析を用い、安静時の主要ネットワーク内の機能的結合の差を検討した。また、ネットワーク間結合を患者間で比較した。さらに、多変量 Cox 回帰モデルを用い、ICD の発現に関する試験開始時の予測因子についても検討した。

結果

追跡調査時に ICD が認められた PD 患者では、認められなかった PD 患者に比べ、試験開始時においてデフォルトモードネットワークと右側の中央実行系ネットワークの結合が低下し、顕著性ネットワークの結合が上昇していた。デフォルトモードネットワーク / 中央実行系ネットワーク間の結合上昇は、ICD の発現と有意に関連した ($p < 0.05$, 多変量 Cox 比例ハザードモデル)。

結論

本研究の結果から、3 つの大規模ネットワークの脳内結合の異常が、ドパミン作動性薬剤投与中に ICD を発現すると予測される薬剤未投与 PD 患者の特徴的所見であることが明らかになった。仮説として、これらの多様な認知ネットワークおよび辺縁系ネットワークにおける結合の変化が、ICD の発現の潜在的バイオマーカーかつ新たなリスク因子である可能性が推定される。

(監訳：山本 光利)

● **KEY WORD** ● パーキンソン病, 薬剤未投与, 衝動制御障害, 安静時結合, 報酬系

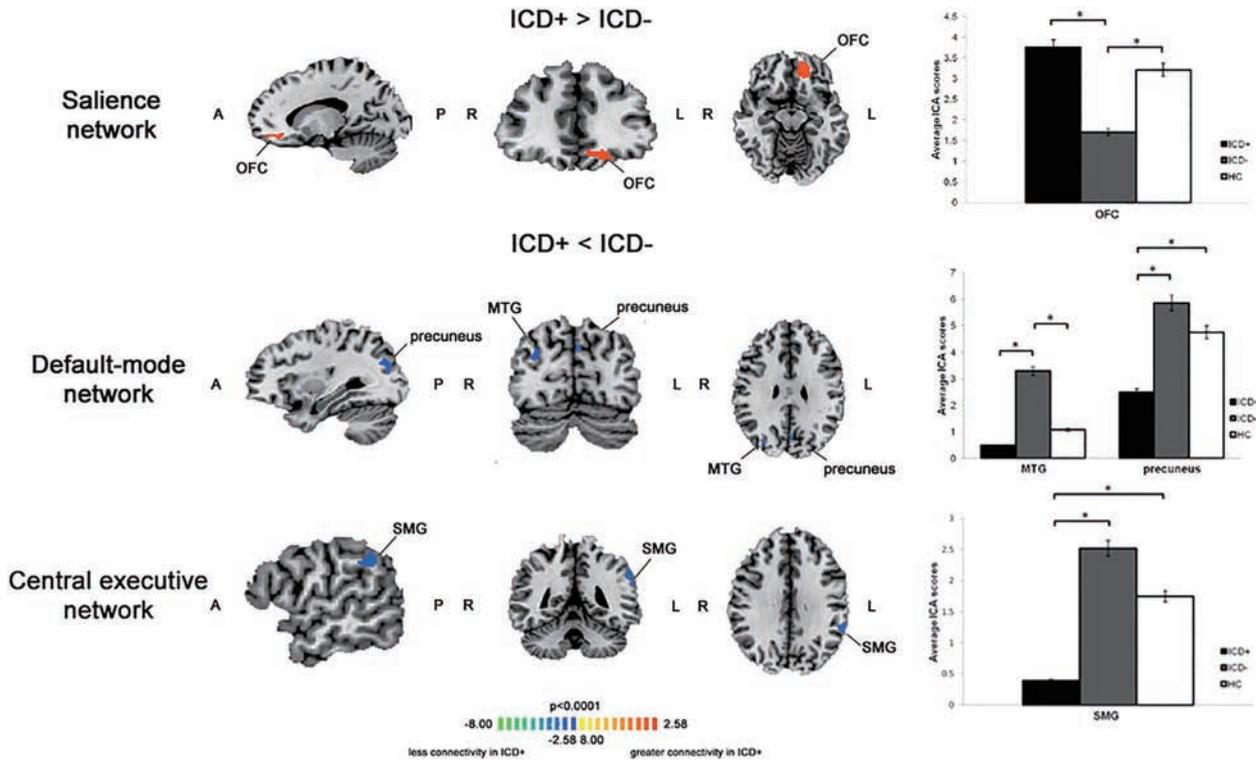


Figure 1 試験開始時における安静時のネットワーク結合の変化。(A) ICD が認められた患者 (ICD+) と認められなかった患者 (ICD-) との間における中央実行系ネットワーク、デフォルトモードネットワーク、顕著性ネットワーク内の全脳の結合の有意差 ($p < 0.05$, t 検定, 補正後)。右側の棒グラフは、独立成分分析 (ICA) の平均 z スコアを示す (OFC, ICD+ : 3.7 ± 2.0 , ICD- : 1.7 ± 1.8 , HC : 3.2 ± 1.7 。MTG, ICD+ : 0.5 ± 1.9 , ICD- : 3.2 ± 2.5 , HC : 1.1 ± 1.4 。楔形部, ICD+ : 2.5 ± 1.8 , ICD- : 5.8 ± 2.9 , HC : 4.7 ± 2.2 。SMG, ICD+ : 0.4 ± 1.2 , ICD- : 2.5 ± 1.4 , HC : 1.7 ± 1.1)。SN = 顕著性ネットワーク, CEN = 中央実行系ネットワーク, DMN = デフォルトモードネットワーク, OFC = 眼窩前頭皮質 (orbitofrontal cortex), MTG = 中側頭回 (middle temporal gyrus), SMG = 縁上回 (supramarginal gyrus), r = 右, l = 左。

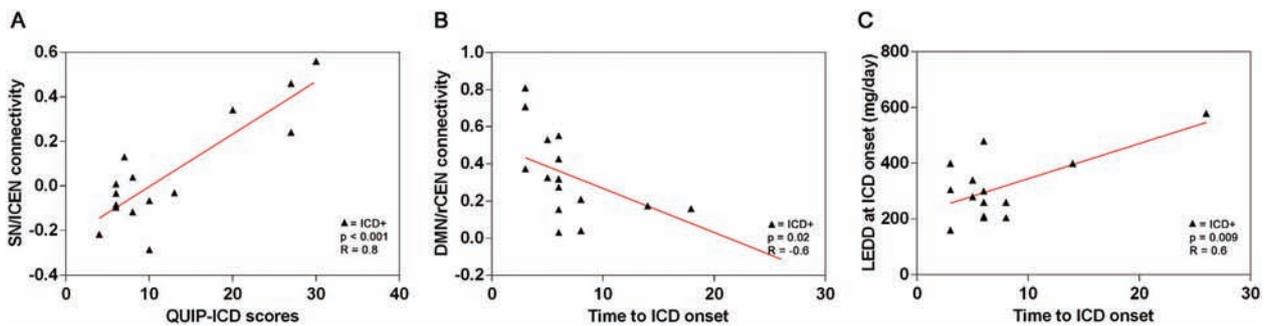


Figure 2 ICD+ 群における (A) 試験開始時の SN/ICEN のネットワーク間結合の z スコアと QUIP の ICD 症状スコア (QUIP-ICD スコア), (B) 試験開始時の DMN/rCEN のネットワーク間結合の z スコアと ICD 発現までの期間, (C) ICD 発現時の LEDD と ICD 発現までの期間の相関解析。SN = 顕著性ネットワーク, CEN = 中央実行系ネットワーク, DMN = デフォルトモードネットワーク, r = 右側, l = 左側, QUIP = Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease, LEDD = レボドパ換算 1 日用量。

パーキンソン病患者における脳深部刺激術後と内科療法後の生存期間の比較

Survival in Patients With Parkinson's Disease After Deep Brain Stimulation or Medical Management

***Frances M. Weaver, PhD, Kevin T. Stroupe, PhD, Bridget Smith, PhD, Beverly Gonzalez, PhD, Zhiping Huo, MS, Lishan Cao, MS, Dolores Ippolito, MPH, and Kenneth A. Follett, MD, PhD

*Hines Veterans Affairs Hospital, Center of Innovation for Complex Chronic Healthcare, Hines, Illinois, USA

**Loyola University Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois, USA

Movement Disorders, Vol. 32, No. 12, 2017, pp. 1756-1763

目的 -----
脳深部刺激術 (deep brain stimulation; DBS) は運動機能に対して顕著かつ長期的な効果を発揮することが示されている。しかし、患者の生存期間に影響を及ぼすか否かは不明である。本研究では、DBSを受けたパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者と内科療法を受けたPD患者で生存期間を比較した。

方法 -----
2007～2013年の退役軍人局 (Veterans Affairs) および Medicare の診療データを用いて、DBSを受けていないPDの退役軍人コホートと、傾向スコアがマッチするDBSを受けたPDの退役軍人コホートの後向き解析を実施した。

結果 -----
DBSを受けたPD患者群は、条件をマッチさせたDBS

を受けていないPD患者群よりも生存期間 (日数) が長かった [平均値 = 2,291.1 (標準誤差 = 46.4) 日 (6.3年) 対 2,063.8 (標準誤差 = 47.7) 日 (5.7年), $p = 0.006$ (Kaplan-Meier 法と符号付検定), ハザード比 = 0.69 (95% 信頼区間: 0.56～0.85)]。平均死亡年齢は両群で同様であり [それぞれ, 76.5 (標準偏差 7.2) 歳 対 75.9 (標準偏差 8.4) 歳, $p = 0.67$]。最も多かった死因はPDであった。

結論 -----
条件をマッチさせたDBS未実施の患者群と比較した場合、DBSには弱い延命効果が認められた。この延命効果が、PDまたは生存期間を短縮しうる併存疾患に対するDBSの緩和効果を反映するのか、あるいは未検討 (unmeasured) の群間差に起因するのかは不明である。

(監訳: 山本 光利)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 脳深部刺激術, 生存

Table 1 傾向スコアマッチング後の群別の患者背景

Patient characteristics	Medically managed group, n = 611 Mean (SD) or n (%)	DBS group, n = 611 Mean (SD) or n (%)	d (%)
Age, y	65.5 (8.9)	65.6 (7.6)	0.001
Race			
White	586 (95.9)	589 (96.4)	0.03
Black	8 (1.3)	11 (1.8)	0.04
Other	17 (2.8)	11 (1.8)	0.07
Charlson comorbidity score	0.51 (0.9)	0.46 (1.0)	0.02
Distance to nearest VA PD center (PADRECC) (miles)	452.0 (343.1)	416.6 (292.1)	0.04
Distance to nearest Medicare facility (miles)	9.6 (7.7)	9.6 (7.0)	<0.0001
Depression diagnosis in year prior	183 (30.0%)	189 (30.9)	0.02

d (%) = 標準化差 (standardized difference)。SD = 標準偏差, PADRECC = Parkinson's Disease Research Education Clinical Care Center。

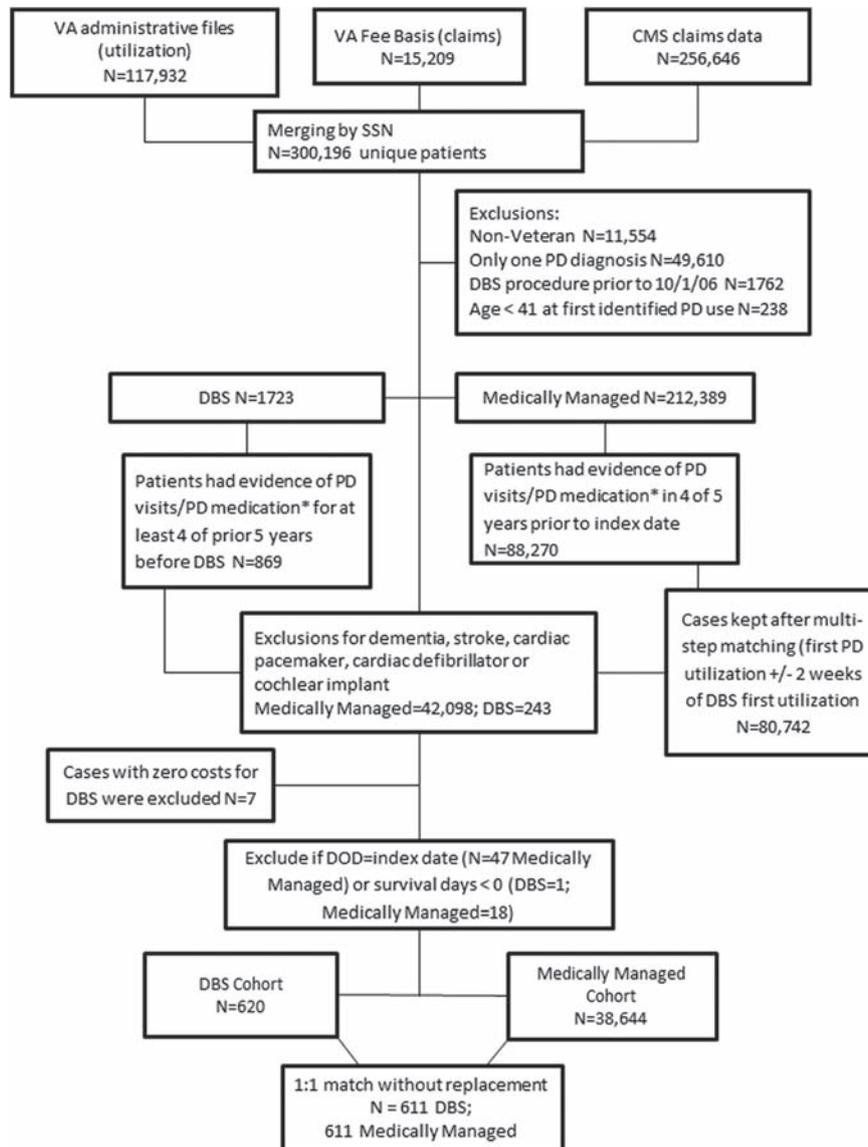


Figure 1 コホートの詳細

Table 2 DBS 群と内科療法群の患者の転帰

Study outcomes	Medically managed	DBS	P value
Median survival			
Days (interquartile range)	2202 (2,104-2,441)	2614 (2,439-2,826)	
Years	6.0	7.2	
Mean survival			
Days (SE)	2063.8 (47.7)	2291.1 (46.4)	.006 ^d
Years	5.7	6.3	
Age at first available PD visit ^a	62.8 (SD = 8.8)	62.8 (SD = 7.6)	.89 ^b
Age at DBS or index	69.2 (SD = 8.7)	69.2 (SD = 7.4)	.90 ^b
% Died	35.0%	27.5%	.002 ^c
Mean age at death	75.9 (SD = 8.4)	76.5 (SD = 7.2)	.67 ^b
Hazard ratio	Reference group	0.69 (95% CI 0.57-0.85)	.0004

SD = 標準偏差, SE = 標準誤差, CI = 信頼区間。

^a 今回のデータは 2001 年 10 月 1 日までのみ、さかのぼることが可能であった。これを PD 発症時年齢の代用値とする。

^b 対応のある *t* 検定。

^c McNemar 検定。

^d Kaplan-Meier 曲線 (打ち切りデータを含む符号付検定)。

Movement Disorders Vol. 32 No. 10**Review**

The cognitive features of idiopathic and DYT1 dystonia

Marjan Jahanshahi and Mariam Torkamani

Movement Disorders October 2017 32:1348–1355

Critical appraisal of clinical trials in multiple system atrophy: Toward better quality

Ana Castro Caldas, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1356–1364

Viewpoints

New perspectives on study designs for evaluating neuroprotection in Parkinson's disease

Laetitia Thibault, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1365–1370

Directional leads for deep brain stimulation: Opportunities and challenges

W. M. Michael Schüpbach, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1371–1375

Hot Topics

Long polyglutamine tracts impair the autophagy protein quality control pathway

Angela S. Laird

Movement Disorders October 2017 32:1376

Deep brain stimulation modulates the shape of cortical beta oscillations in Parkinson's disease

Ayda Ghahremani and Robert Chen

Movement Disorders October 2017 32:1377

New link between Parkinson's and Alzheimer's: Research uncovers the role of mutant leucine rich repeat kinase 2 and amyloid precursor protein

Kaveh Same, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1378–1379

Research Articles

Directional DBS increases side-effect thresholds—A prospective, double-blind trial

Till A. Dembek, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1380–1388

★Diagnostic utility of cerebrospinal fluid α -synuclein in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis

Paolo Eusebi, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1389–1400

★Distinct metabolomic signature in cerebrospinal fluid in early parkinson's disease

Jean-Pierre Trezzi, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1401–1408

N370S-*GBA1* mutation causes lysosomal cholesterol accumulation in Parkinson's disease

Patricia García-Sanz, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1409–1422

★Cerebrospinal fluid β -glucocerebrosidase activity is reduced in parkinson's disease patients

Lucilla Parnetti, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1423–1431

Penetrance estimate of *LRRK2* p.G2019S mutation in individuals of non-Ashkenazi Jewish ancestry

Annie J. Lee, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1432–1438

★Clinicopathologic discrepancies in a population-based incidence study of parkinsonism in olmsted county: 1991-2010

Pierpaolo Turcano, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1439–1446

Subcortical shape analysis of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease

Su Jin Chung, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1447–1456

Free water improves detection of changes in the substantia nigra in parkinsonism: A multisite study

Edward Ofori, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1457–1464

Progressive ataxia and palatal tremor: Two autopsy cases of a novel tauopathy

Andrew F. Gao, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1465–1473

Brief Reports

The placebo effect on bradykinesia in Parkinson's disease with and without prior drug conditioning

Elisa Frisaldi, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1474–1478

Ferric carboxymaltose in patients with restless legs syndrome and nonanemic iron deficiency: A randomized trial

Claudia Trenkwalder, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1478–1482

★FDG PET, dopamine transporter SPECT, and olfaction: Combining biomarkers in REM sleep behavior disorder

Sanne K. Meles, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1482–1486

Assessments of plasma ghrelin levels in the early stages of parkinson's disease

Ning Song, et al.

Movement Disorders October 2017 32:1487–1491

Movement Disorders Vol. 32 No. 11**Reviews**

Neuropathology of genetic synucleinopathies with parkinsonism: Review of the literature

Susanne A. Schneider and Roy N. Alcalay

Movement Disorders November 2017 32:1504–1523

Falls in Parkinson's disease: A complex and evolving picture

Alfonso Fasano, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1524–1536

Scientific Perspectives

It's not just the basal ganglia: Cerebellum as a target for dystonia therapeutics

Ambika Tewari, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1537–1545

Hot Topics

Unraveling PINK1 regulation: Ubiquitination of its mature form and insights for Parkinson's disease

Usman Saeed and Mario Masellis

Movement Disorders November 2017 32:1546

Research Articles

Ceftriaxone reduces L-dopa-induced dyskinesia severity in 6-hydroxydopamine parkinson's disease model

Tanya Chotibut, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1547–1556

★Impulse control disorders in advanced Parkinson's disease with dyskinesia: The ALTHEA study

Roberta Biundo, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1557–1565

★Psychostimulant effect of dopaminergic treatment and addictions in Parkinson's disease

Benoit Delpont, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1566–1573

★Mesocorticolimbic hemodynamic response in Parkinson's disease patients with compulsive behaviors

Daniel O. Claassen, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1574–1583

★Regional analysis and genetic association of nigrostriatal degeneration in Lewy body disease

Koji Kasanuki, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1584–1593

Glitazone use associated with reduced risk of Parkinson's disease

Brage Brakedal, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1594–1599

Altered behavioral responses to gamma-aminobutyric acid pharmacological agents in a mouse model of Huntington's disease

Yi-Ting Hsu, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1600–1609

Design optimization for clinical trials in early-stage manifest Huntington's disease

Chris Frost, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1610–1619

Clinical rating scale for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: A pilot study

Alejandra Darling, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1620–1630

Brief Reports

Dietary antioxidants and risk of Parkinson's disease in two population-based cohorts

Fei Yang, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1631–1636

Vitamin D in the Parkinson Associated Risk Syndrome (PARS) study

Michelle E. Fullard, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1636–1640

Cognition and the course of prodromal Parkinson's disease

Daniel Weintraub, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1640–1645

Movement Disorders Vol. 32 No. 12

Reviews

Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: A review

Sophie Fengler, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1655–1666

Rethinking status dystonicus

Marta Ruiz-Lopez and Alfonso Fasano

Movement Disorders November 2017 32:1667–1676

Viewpoints

Reiner Benecke and the ISMD

Mark Hallett and Alfredo Berardelli

Movement Disorders November 2017 32: 1677–1678

Reversing dopaminergic sensitization

Anna Castrioto, et al.

Movement Disorders November 2017 32: 1679–1683

Hot Topics

Depolarization-induced synaptic vesicle hyperacidification: A new path regarding dopamine release

Farnoosh Ghorbani and Mahsa Mayeli

Movement Disorders November 2017 32:1684

Complex genetics of Tourette's Syndrome: Piecing the puzzle

Aparna Wagle Shukla and Susan Fox

Movement Disorders November 2017 32:1685

Polyglutamine inclusion body toxicity

Roger L. Albin

Movement Disorders November 2017 32:1686

Research Articles

Motor hyperactivity of the iron-deficient rat — an animal model of restless legs syndrome

Yuan-Yang Lai, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1687–1693

★Parkinsonism without dopamine neuron degeneration in aged L-dopa-responsive dystonia knockin mice

Samuel J. Rose, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1694–1700

Randomized, placebo-controlled trial of ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASE LID 3)

Wolfgang Oertel, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1701–1709

★Intrinsic brain connectivity predicts impulse control disorders in patients with Parkinson's disease

Alessandro Tessitore, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1710–1719

Profiling novel metabolic biomarkers for Parkinson's disease using in-depth metabolomic analysis

Wei Han, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1720–1728

Sleep fragmentation and Parkinson's disease pathology in older adults without Parkinson's disease

Shahmir Sohail, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1729–1737

Prediction of cognitive worsening in de novo Parkinson's disease: Clinical use of biomarkers

Dario Arnaldi, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1738–1747

Pedestrian safety in patients with Parkinson's disease: A case-control study

Kristin J. Ford, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1748–1755

★Survival in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation or medical management

Frances M. Weaver, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1756–1763

Genetic influences on cognition in progressive supranuclear palsy

Adam Gerstenecker, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1764–1771

Cognitive impairment in progressive supranuclear palsy is associated with tau burden

Shunsuke Koga, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1772–1779

Brief Reports

Cognitive impairment in Glucocerebrosidase (GBA)-associated PD: Not primarily associated with cerebrospinal fluid Abeta and Tau profiles

Stefanie Lerche, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1780–1783

Structural abnormality of substantia nigra induced by methamphetamine abuse

Jost-Julian Rumpf, et al.

Movement Disorders November 2017 32:1784–1788

Movement Disorders 日本語版 Vol. 6 No. 2

企画・制作：ワイリー・パブリッシング・ジャパン株式会社
112-0002 東京都文京区小石川 1-28-1 小石川桜ビル 4F
電話 03-3830-1221 (代表), FAX 03-5689-7276

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

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

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

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

本書の内容を無断で複写・転載・修正することを禁じます。