



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

ISSN 1881-901X

Movement Disorders

日本語版 Vol.3 No.4 November 2015

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

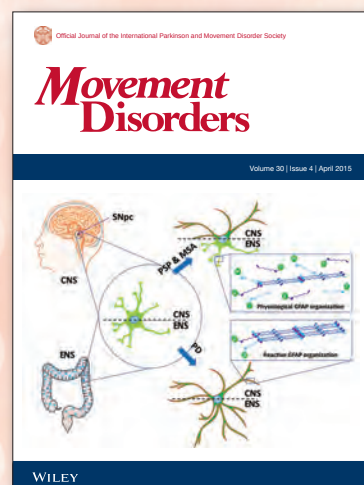
順天堂大学医学部神経学講座 教授

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@jeditorial.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 ©2015 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 2015
ISSN 1881-901X

© 2015 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.3 No.4 November 2015

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 龍児 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

パーキンソン病におけるドパミンシグナルと認知障害の生理学的起源.....	2
EuroInf 試験：パーキンソン病におけるアポモルヒネおよびレボドパ注入に関する 多施設共同比較観察試験.....	3
進行期パーキンソン病におけるレボドパ / カルビドパ配合経腸用ゲル剤： 12 ヶ月間の非盲検試験の最終結果.....	4
パーキンソン病患者の胃における α シヌクレイン封入体の <i>in vivo</i> 検出.....	6
地域住民を対象とした早期パーキンソン病の複数マーカーを用いての研究.....	8
パーキンソン病患者のすくみ足に関連する白質の微小構造変化.....	10
パーキンソン病における起立性低血圧：血圧降下の程度と実際の血圧値のどちらを重視すべきか？.....	12
パーキンソン病患者の症候性神経原性起立性低血圧に対するドロキシドパ短期投与（nOH306B 試験）.....	14
パーキンソン病患者の apathy における安静時の前頭葉－線条体間の機能的連携.....	16
アマンタジン徐放性製剤のパーキンソン病患者のレボドパ誘発性ジスキネジアに 対する効果（EASED 試験）.....	18
セロトニン作動系マーカーのパーキンソン病とレボドパ誘発性ジスキネジアにおける検討.....	20
パーキンソン病患者における血漿アポリポ蛋白質 A1 濃度の低値と同遺伝子型との関連性.....	22
パーキンソン病における嗅覚障害：喫煙による好影響.....	24
Movement Disorders Table of Contents.....	26

パーキンソン病におけるドパミンシグナルと認知障害の生理学的起源

Dopamine Signals and Physiological Origin of Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease

Masayuki Matsumoto, PhD

Laboratory of Cognitive and Behavioral Neuroscience, Division of Biomedical Science, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

Movement Disorders, Vol. 30, No. 4, 2015, pp. 472–483

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) では顕著な病理学的特徴として、中脳のドパミンニューロンの変性が認められる。認知障害はPDの所見の1つであり、初期のPD患者でもみられる。覚醒した動物においてドパミンニューロンを検討した電気生理学的研究では、ドパミンの役割について相反する説明がなされている。これらの研究では、ドパミンニューロンが、認知機能よりもむしろ報酬に関連する特異的なシグナルを伝達することが確認されている。ドパミンニューロンの報酬プロセッシングにおける役割を重視した場合、PD患者の認知障害がドパミン回路の変性と関連する機序について仮説は立てにくくなる。この矛盾を解消するためのヒントとして、最近の電気生理学的研究では、ドパミンニューロンが従来考えられていたよりも多様なシグナルを伝達すること

が報告されている。すなわち、ドパミンニューロンは少なくとも2種類の機能的サブグループに分類でき、一方は「動機付けの価値 (motivational value)」のシグナル、もう一方は「顕著性 (salience)」のシグナルを伝達することが示唆されている。前者のサブグループは、従来の報酬理論によく合致する。後者のサブグループについては、嫌悪刺激や高度な認知機能が要求される状況など、「顕著性 (salience)」に関連するが報酬とは無関係の体験に関してシグナルを伝達することが明らかにされている。本稿では、報酬とは無関係のドパミンの機能に関し、最近の研究成果をレビューする。また、PDにおける認知障害の少なくとも一因として、身の回りのイベントの「顕著性 (salience)」についてシグナルを伝達するドパミンニューロンの変性が関与する可能性を考察する。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 認知障害, ドパミンニューロン, 報酬, 顕著性 (salience)

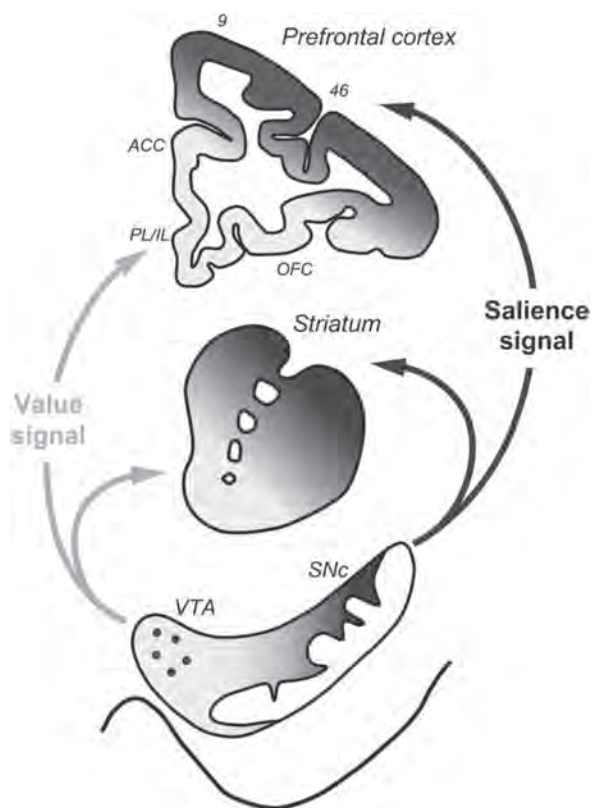


Figure 3 「価値 (value)」および「顕著性 (salience)」に関するドパミンシグナル経路の模式図。黒質緻密部 (SNc) および腹側被蓋野 (VTA) におけるグレイの色調変化は、「顕著性 (salience)」のシグナルを伝達するドパミンニューロン (黒色) と「価値 (value)」のシグナルを伝達するドパミンニューロン (白色) の分布を示す。線条体および前頭前皮質の色調は、2種類のドパミンニューロンからの投射の密度を示す。9 = Brodmann 第9野, 46 = Brodmann 第46野, ACC = 前帯状皮質 (anterior cingulate cortex), OFC = 眼窩前頭皮質 (orbitofrontal cortex), PL/IL = 前辺縁皮質および下辺縁皮質 (prelimbic and infralimbic cortices)

EuroInf 試験：パーキンソン病におけるアポモルヒネおよびレボドパ注入に関する多施設共同比較観察試験

EuroInf: A Multicenter Comparative Observational Study of Apomorphine and Levodopa Infusion in Parkinson's Disease

Pablo Martinez-Martin, MD, PhD,* Prashanth Reddy, MBBS, MRCP, Regina Katzenschlager, MD, Angelo Antonini, MD, PhD, Antoniya Todorova, MD, PhD, Per Odin, MD, PhD, Tove Henriksen, MD, Anne Martin, BSc, Daniela Calandrella, MD, Alexandra Rizos, MSc, Narissah Bryndum, RN, Arne Glad, RN, Haidar Salimi Dafsari, MD, Lars Timmermann, MD, Georg Ebersbach, MD, Milica G. Kramberger, MD, PhD, Michael Samuel, MD, FRCP, Karoline Wenzel, MD, Volker Tomantschger, MD, Alexander Storch, MD, Heinz Reichmann, MD, Zvezdan Pirtosek, MD, PhD, Maja Trost, MD, PhD, Per Svenningsson, MD, PhD, Sven Pahlagen, MD, Jens Volkmann, MD, PhD, and K. Ray Chaudhuri, MD, DSc

*National Center of Epidemiology and CIBERNED, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain

Movement Disorders, Vol. 30, No. 4, 2015, pp. 510–516

アポモルヒネ皮下注入 (subcutaneous apomorphine infusion; Apo) とレボドパ空腸内注入 (intrajejunal levodopa infusion; IJLI) は、難治性運動合併症を伴う進行期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者に対する2つの治療選択肢であるが、治療費には差がある。これまでのところ、これら2つの治療法の効果を比較する多施設共同試験は実施されていない。6ヵ月間にわたる多施設共同の前向き非盲検観察試験を実施し、Apo投与患者43例〔男性：48.8%，年齢：62.3±10.6歳，罹病期間：14±4.4年，Hoehn and Yahr (HY) 分類：中央値3，四分位範囲 (interquartile range; IQR)：3～4〕とIJLI投与患者44例 (男性：56.8%，年齢：62.7±9.1歳，罹病期間：16.1±6.7年，HY分類：中央値4，IQR：3～4) を比較した。両者の治療法において、運動症状、非運動症状および生活の質の各総スコアに関し、Cohenの

エフェクトサイズは「大」(0.8以上を「大」とみなす) であった。Apo投与患者ではNon-Motor Symptoms Scale (NMSS) の改善は中等度にとどまり、NMSSの睡眠/疲労、消化器、泌尿器および性生活の各項目における改善はIJLI投与患者のほうが有意に顕著であった。IJLI投与患者では75%において生活の質と非運動症状 (nonmotor symptom; NMS) の改善が認められたが、Apo投与患者群では、生活の質が改善した患者の割合は同様であったものの、NMSが改善した患者の割合は40%であった。有害作用 (adverse effect) として、IJLI投与患者では腹膜炎、Apo投与患者では皮膚結節が認められた。今回の非盲検非無作為化比較試験の結果に基づくと、進行期PD患者では、IJLIおよびApoの両者により、運動症状、運動合併症、生活の質、一部のNMSが確実に改善すると考えられる。無作為化比較試験を実施する必要がある。

● KEY WORD ● パーキンソン病、非運動症状、アポモルヒネ注入、レボドパ空腸内注入、生活の質

Table 2 各治療群における試験開始時から追跡調査時までの変化の程度

	Relative Change (%)			Effect Size	
	IJLI	Apo	P Value ^a	IJLI	Apo
UPDRS part 3	-44.79	-43.26	0.88	1.00	1.28
UPDRS part 4	-56.06	-40.84	0.15	1.69	0.87
NMSS domains					
Cardiovascular	-44.64	-35.11	0.36	0.41	0.25
Sleep/fatigue	-48.23	-23.56	0.017	0.73	0.40
Mood/apathy	-24.75	-47.00	0.030	0.30	0.49
Perceptual/hallucinations	-44.79	-53.97	0.39	0.29	0.32
Attention/memory	-25.60	-33.98	0.39	0.28	0.36
Gastrointestinal	-55.17	-25.12	0.004	0.68	0.27
Urinary	-52.36	-12.57	0.0001	0.58	0.15
Sexual functioning	-59.51	-24.61	0.001	0.43	0.12
Miscellaneous	-33.97	-31.08	0.77	0.54	0.39
NMSS total score	-41.01	-31.76	0.37	0.83	0.53
PDQ-8 summary index	-34.21	-29.75	0.66	1.14	0.89

^aχ²検定。多重比較について補正後、 $p < 0.027$ を有意とみなした。

Table 3 試験開始時の標準偏差の1/2以上の改善に関する治療必要例数 (NNT)

	NNT	
	IJLI	Apo
NMSS domains		
Cardiovascular	2.59	4.78
Sleep/fatigue	1.63	2.05
Mood/apathy	2.59	2.53
Perceptual/hallucinations	4.00	3.91
Attention/memory	3.67	4.78
Gastrointestinal	1.83	2.87
Urinary	2.11	2.87
Sexual functioning	3.14	6.14
Miscellaneous	1.83	3.58
NMSS total score	1.47	2.53
PDQ-8 summary index	1.52	1.43

治療必要例数 (number needed to treat; NNT) = (1/試験開始時の標準偏差の1/2以上の改善が認められた患者の%) × 100

進行期パーキンソン病におけるレボドパ / カルビドパ配合経腸用ゲル剤：12 ヶ月間の非盲検試験の最終結果

Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Parkinson's Disease: Final 12-Month, Open-Label Results

Hubert H. Fernandez, MD,* David G. Standaert, MD, PhD, Robert A. Hauser, MD, Anthony E. Lang, MD, FRCPC, Victor S.C. Fung, PhD, FRACP, Fabian Klostermann, PhD, Mark F. Lew, MD, Per Odin, MD, PhD, Malcolm Steiger, MBBS, MD, FRCP, Eduard Z. Yakupov, MD, PhD, DMSc, Sylvain Chouinard, MD, FRCPC, Oksana Suchowersky, MD, FRCPC, FCCMG, Jordan Dubow, MD, Coleen M. Hall, MS, Krai Chatamra, PhD, Weining Z. Robieson, PhD, Janet A. Benesh, BSMT, and Alberto J. Espay, MD, MSc

*Center for Neurological Restoration, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

Movement Disorders, Vol. 30, No. 4, 2015, pp. 500–509

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の運動合併症は長期間のレボドパ経口投与に伴って生じ、ドパミン作動性の間欠的刺激と関連する。L-ドパ / カルビドパ配合経腸用ゲル剤 (L-dopa-carbidopa intestinal gel; LCIG) は、経皮内視鏡的な胃空腸瘻チューブ (percutaneous endoscopic gastrojejunostomy tube; PEG-J) による持続的な投与が可能であり、これにより血漿中 L-ドパ濃度の変動、さらには運動合併症が抑制される。本稿では、LCIG に関する最大規模の 54 週間にわたる国際前向き非盲検試験の最終結果を報告する。最適化した治療にもかかわらず重度の motor fluctuation (「off」時間が 3 時間 / 日を超える) がみられる PD 患者に対し、LCIG を単剤投与した。LCIG の投与開始から 28 日間経過後は、抗 PD 治療薬の追加が可能であった。主要評価項目は安全性であり、有害事象、医療用具関連の合併症および試験完了者数により評価した。副次的評価項目は、患者日誌による「off」時間、患者を悩ませるジスキネジアを伴う / 伴わない「on」時間、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、健康関連の生活の質 (health-related quality-of-life; HRQoL) に関する転帰等であった。本試

験の登録患者 354 例中 324 例 (91.5%) が PEG-J の造設術を受け、272 例 (76.8%) が試験を完了した。大半の有害事象は軽度 / 中等度かつ一過性であり、医療用具の挿入に関連する合併症 (34.9%) が最も多かった。患者 27 例 (7.6%) が有害事象のために試験を中止した。重篤な有害事象は 105 例 (32.4%) に生じ、最も多かったのは医療用具の挿入に関連する合併症であった (6.5%)。1 日の平均「off」時間は 4.4 時間 (65.6%) 減少した ($p < 0.001$)。患者を悩ませるジスキネジアを伴わない「on」時間は 4.8 時間 (62.9%) 増加し ($p < 0.001$)、患者を悩ませるジスキネジアを伴う「on」時間は 0.4 時間 (22.5%) 減少した ($p = 0.023$)。これらの改善効果は 4 週目から試験終了時まで持続した。UPDRS と HRQoL の転帰についても試験期間を通じて改善がみられた。進行期 PD 患者集団における LCIG の安全性プロファイルでは、主に医療用具 (挿入等の手技を含む)、L-ドパ / カルビドパの作用および進行期 PD に関連する有害事象が認められた。LCIG の忍容性は概して良好であり、運動機能、日常生活動作および HRQoL に臨床的に有意な改善が認められ、この効果は 54 週間持続した。

● KEY WORD ● ジスキネジア, 注入, L-ドパ / カルビドパ配合経腸用ゲル剤, 「off」時間, 経皮内視鏡的な胃空腸瘻造設術

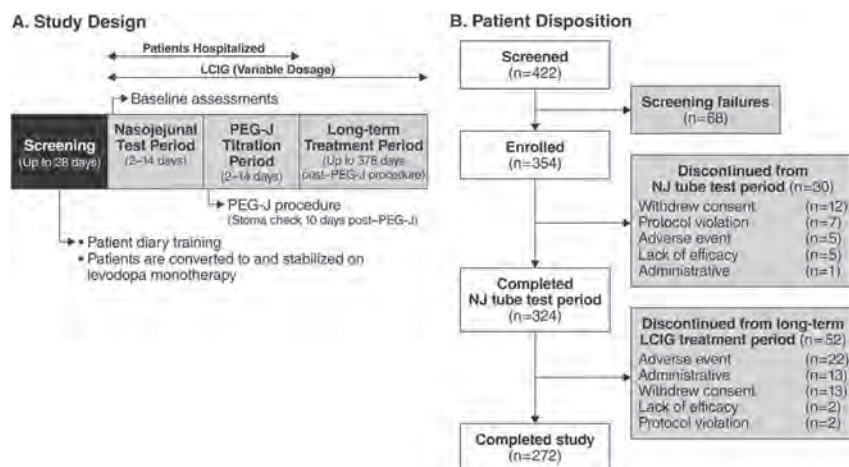


Figure 1 (A) 試験デザイン。(B) 患者の内訳。

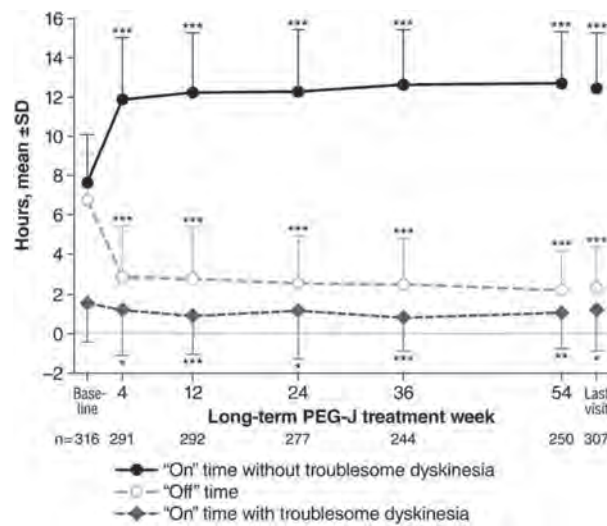


Figure 2 パーキンソン病日誌で評価した1日の「off」時間および「on」時間の平均値 ± 標準偏差 (SD)。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (試験開始時との比較)。

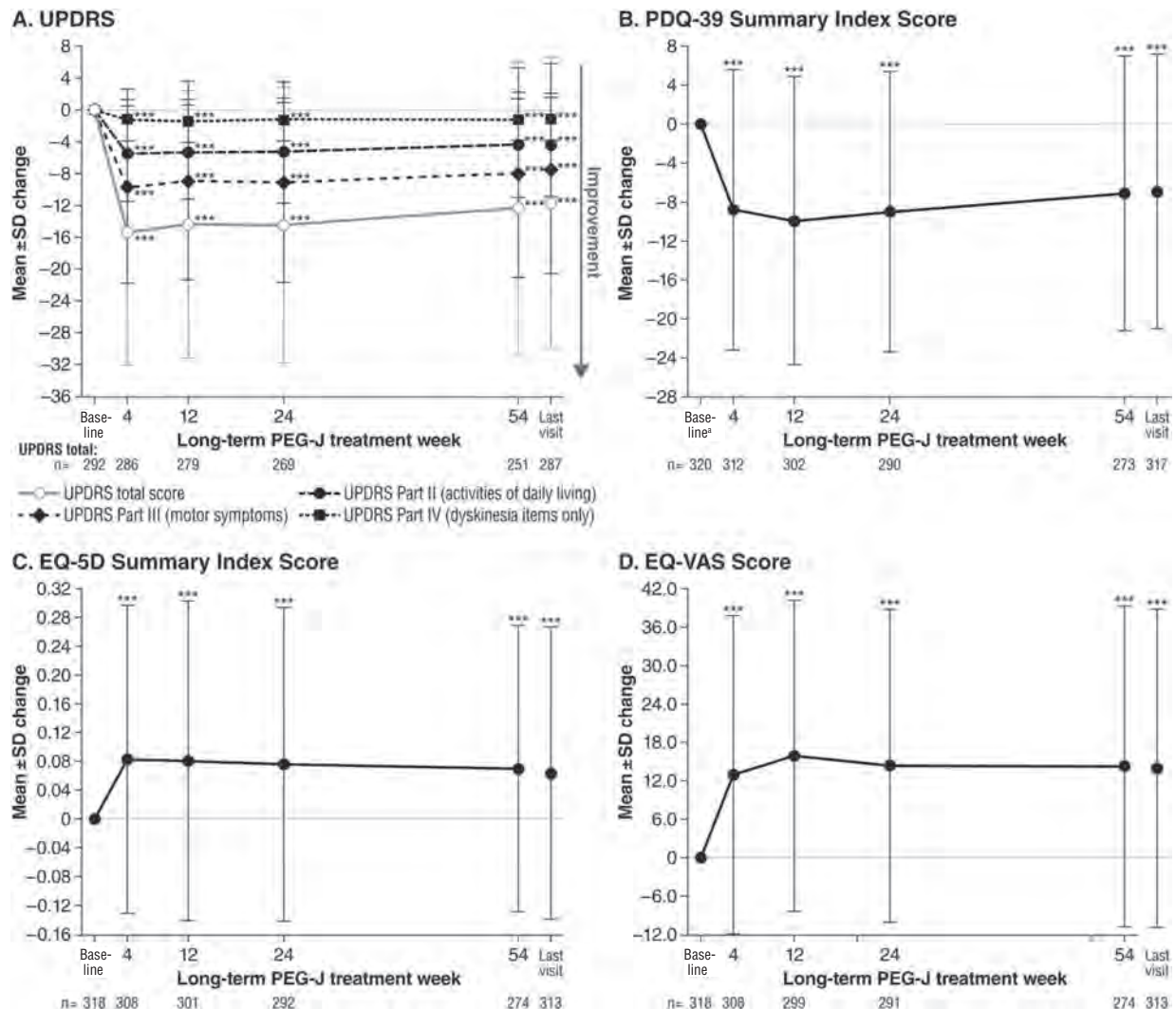


Figure 3 身体機能および健康関連の生活の質といった他の有効性評価項目の試験開始時からの変化 (平均値 ± SD)。

^aスクリーニングで得た試験開始時の値。***試験開始時との比較で $p < 0.001$, 1 標本の t 検定。

パーキンソン病患者の胃における α シヌクレイン封入体の *in vivo* 検出

In Vivo Gastric Detection of α -Synuclein Inclusions in Parkinson's Disease

Álvaro Sánchez-Ferro, MD,^{*,**,*} Alberto Rábano, MD, María José Catalán, MD, Fernando Canga Rodríguez-Valcárcel, MD, Servando Fernández Díez, MD, Jaime Herreros-Rodríguez, MD, Elvira García-Cobos, MD, Marina Mata Álvarez-Santullano, MD, Lydia López-Manzanares, MD, Antonio J. Mosqueira, MD, Lydia Vela Desojo, MD, Juan José López-Lozano, MD, Eva López-Valdés, MD, Rafael Sánchez-Sánchez, MD, and José Antonio Molina-Arjona, MD

^{*}Department of Neurology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

^{**}Department of Medicine, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

^{***}Research Laboratory of Electronics, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, USA

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

Movement Disorders, Vol. 30, No. 4, 2015, pp. 517–524

α シヌクレイン封入体は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の脳および一部の腸管神経系で同定されている。本研究の目的は、症状を伴う PD 患者から得た胃粘膜検体において、 α シヌクレイン封入体の有無を評価することである。PD 患者 28 例および年齢と性別をマッチさせた対照被験者 29 例を対象に、胃内視鏡によるランダム生検を実施した。胃内視鏡検査の目的は、PD 患者群ではレボドパ (L-ドパ) 腸内投与を開始するため、また対照群では診断 (主な適応は胃食道逆流症、貧血および腹痛) のためであった。PD 患者群と対照群の臨床的定義は事前に規定した。対照被験者 29 例中 6 例では、「症状発現前の PD を示唆するパーキンソニズム徴候 (mild presymptomatic parkinsonism)」が認められた。生検標本に対し α シヌクレインの免疫染色を行った。神経病理学的な診断基準は事後に設定した。試験開始時

の被験者の背景に群間差は認められなかった。 α シヌクレイン蛋白質陽性線維は、PD 患者 28 例中 17 例 (60.7%) および対照被験者 23 例中 1 例 (4.3%) で検出され、本試験で偶発的に発見された「症状発現前の PD を示唆するパーキンソニズム徴候」のある対照被験者 6 例では、うち 1 例 (16.7%) で検出された。 α シヌクレインの免疫染色に基づく神経病理学的診断の感度は 85% [95% 信頼区間 (confidence interval; CI) : 62.1~96.8], 特異度は 95% (95% CI : 76.2~99.9), 受信者動作特性 (ROC) 曲線下面積 (AUC) は 0.90 (95% CI : 0.80~1.00) であった。有害事象はみられなかった。胃粘膜における α シヌクレイン封入体の検出は、PD 関連の基礎的な神経変性末梢病変を *in vivo* で実証できる有用かつ安全な手法である。その病態生理学的な意義を明らかにするには今後の研究が必要である。

● KEY WORD ● 自律神経系, 病理, 前駆段階, 生物学的マーカー, レビー小体, パーキンソン病

Table 2 α シヌクレイン免疫染色の陽性例、陰性例および神経病理学的検査の評価不能例別に示した進行期 PD 患者の試験開始時の背景

	α -Synuclein Immunostaining			P Value
	Positive (n = 17)	Negative (n = 3)	Nonassessable (n = 8)	
Age, years, mean (SD)	72.7 (8.4)	76.6 (1.1)	69.4 (6.3)	0.64
Sex, female	9 (52.9)	2 (66.7)	6 (75.0)	0.57
Disease duration, years, mean (SD)	17.2 (6.9)	20.0 (3.5)	13.8 (4.2)	0.22
Hoehn and Yahr, stage 3	12 (70.6)	2 (66.7)	5 (62.5)	0.48
Clinical phenotype				
Tremor dominant	11 (64.7)	3 (100.0)	5 (62.5)	0.47
Akinetic-rigid dominant	4 (23.5)	0	3 (37.5)	
PIGD	2 (11.5)	0	0	
Gastrointestinal symptoms				
Constipation	12 (70.6)	3 (100.0)	4 (50.0)	0.28
Drooling	9 (52.9)	2 (66.7)	4 (50.0)	0.89
Dysphagia	9 (52.9)	1 (33.3)	3 (37.5)	0.70
Sample quality				
Number of sections available	7.7 (2.7)	8.7 (1.2)	4.1 (2.3)	0.01
Neural tissue (category ≥ 2)	17 (100.0)	3 (100.0)	1 (12.5)	0.001

特に記載しない限り、データは度数および割合（％、括弧内）で示す。PIGD = 姿勢反射障害 / 歩行障害（postural instability/gait difficulty）

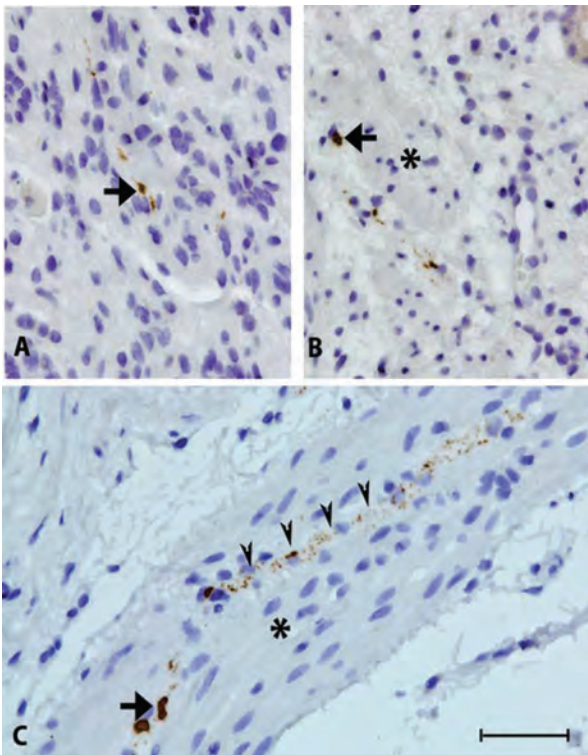


Figure 2 胃の総 α シヌクレイン封入体。 α シヌクレイン沈着物（矢印）と粘膜筋板（*）を示す。スケールバー = 50 μ m。(A) PD 歴 18 年の 73 歳女性（Hoehn and Yahr (HY) 分類 III）。(B) PD 歴 8 年の 71 歳男性（HY 分類 III）。(C) PD 歴 12 年の 82 歳男性（HY 分類 II）。注目点として、 α シヌクレインはレビー神経突起（Lewy neurite）内に広く分布しており、細長い糸状の染色を呈している（矢頭）。

Table 3 神経病理学的な PD のほぼ確実例（probable PD）19 例における α シヌクレイン免疫活性の検出部位

	No. (%)	95% Confidence Interval
Pyloric region	17 (89.5)	68.6 to 97.1
Pyloric region exclusively	10 (52.6)	31.7 to 72.7
Pyloric/antral region	5 (26.3)	11.8 to 48.8
Pyloric/duodenal region	2 (10.5)	2.9 to 31.4
Antral region	1 (5.3)	0.9 to 24.6
Duodenal region	1 (5.3)	0.9 to 24.6

地域住民を対象とした早期パーキンソン病の複数マーカーを用いての研究

A Population-Based Study on Combined Markers for Early Parkinson's Disease

Sinem Tunc, MD,** Julia Graf, MD, Vera Tadic, MD, Norbert Brüggemann, MD, Alexander Schmidt, MD, Mohamed Al-Khaled, MD, Simone Wolff, MD, Eva-Juliane Vollstedt, MD, Anne Lorwin, Jennie Hampf, Linda Piskol, Christine Klein, MD, Johann Hagenah, MD, and Meike Kasten, MD

*Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Luebeck, Germany

**Institute of Neurogenetics, University of Luebeck, Germany

Movement Disorders, Vol. 30, No. 4, 2015, pp. 531–537

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) を早期に診断するには、臨床的に確実な PD と診断前段階の PD を高い感度および特異度で特定するマーカーが必要である。有望なマーカーの候補として、経頭蓋超音波検査 (transcranial sonography; TCS) における黒質のエコー輝度上昇領域の拡大 (enlarged hyperechogenicity of the substantia nigra; SN+) を示す所見と嗅覚障害がある。しかし、これらのマーカーは感度および特異度が良好であるにもかかわらず、依然としてどちらのマーカーでも信頼性の高い予測には至っていない。本研究では、現在も追跡調査進行中の地域住民コホートにおいて、両マーカーの併用の可能性を検討する。年齢 50～79 歳のリュウベック (ドイツ) の住民 10,000 名の中から被験者を登録し、さらに著者らの外来クリニックの PD 患者も登録した。被験者 715 例を対象に神経学的検査を行い、臨床的な PD 確実例 (clinically definite PD) (106 例)、診断前の病期の PD 疑い例 (possible prediagnostic PD; ppPD) (73 例) および対照群に分類した。対照群はさらに、健常対照群 (283 例) と PD 以外の疾患を有する対照群 (253 例)

に細分化した。TCS および嗅覚検査を実施した。PD に関する SN+ 所見と嗅覚障害の感度および特異度は良好であったが、陽性適中率 (positive predictive value; PPV) は SN+ 所見 (5.2%) および嗅覚障害 (2.5%) 共に低かった。少なくとも 1 つのマーカーが陽性および両マーカーが陽性の被験者の割合は、健常対照群では 33% および 1%, PD 以外の疾患を有する対照群では 33% および 2%, ppPD 群では 62% および 7%, PD 群では 94% および 51% であった。SN+ 所見および嗅覚障害の両マーカーを併用すると、PPV は 17.6% に上昇し、感度は 51%, 特異度は 98% となった。SN+ 所見および嗅覚障害の両者により、PD および ppPD である確率は高まり、また、これらの所見は他の疾患による影響を受けにくく、両マーカーの併用により診断の特異度は大きく向上する。しかし一方で、SN+ 所見と嗅覚障害の組み合わせを PD の診断基準とした場合、臨床的な PD 確実例のほぼ半数および ppPD の 90% 以上は見落とされと考えられる。

● KEY WORD ● 地域住民コホート, 診断前のパーキンソン病, エコー輝度上昇, 嗅覚障害

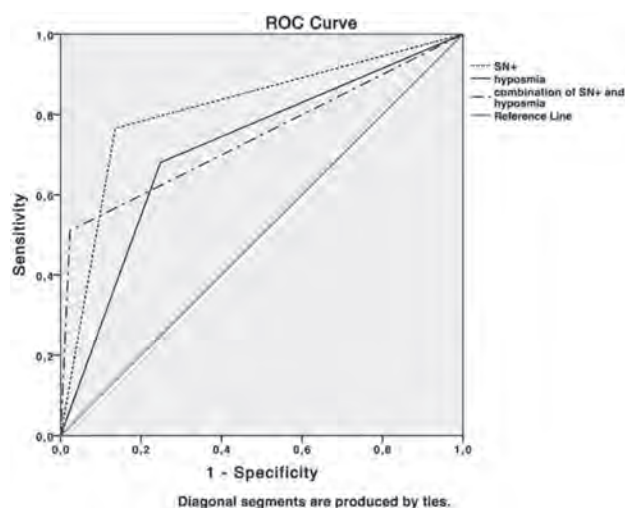


Figure 2 SN+ 所見および嗅覚障害の PD 診断に関する感度および特異度。ROC 曲線は、PD 診断に関する感度および特異度を SN+ 所見 (76.6% および 86.5%, AUC = 0.815), 嗅覚障害 (68.1% および 74.9%, AUC = 0.715), 両マーカーの併用 (51.1% および 97.7%, AUC = 0.744) について示している。PD = パーキンソン病, SN+ = 黒質のエコー輝度上昇領域の拡大, ROC = 受信者動作特性, AUC = 曲線下面積

Table 1 診断群別の背景と潜在的なリスク因子・診断前マーカーの概要

	HC (n = 283)	DC (n = 253)	ppPD (n = 73)	PD (n = 106)	Total (n = 715)	P-value
Male	141 (49.8%)	122 (48.2%)	47 (64.4%)	67 (63.2%)	377 (52.7%)	<0.001 ^a
Mean age ± SD men/women	64.1 ± 7.1/ 63.8 ± 7.4	67.3 ± 7.1/ 67.2 ± 6.7	65.6 ± 7.4/ 65.3 ± 7.4	67.3 ± 10.2/ 67.9 ± 8.4	65.9 ± 7.8/ 65.7 ± 7.4	0.584 ^a
Resting tremor	0 (0%)	15 (5.9%)	13 (17.8%)	58 (54.7%)	86 (12.0%)	<0.001 ^b
Rigidity	3 (1.1%)	13 (5.1%)	20 (27.4%)	88 (83.0%)	124 (17.3%)	<0.001 ^b
Bradykinesia	4 (1.4%)	52 (20.6%)	24 (32.9%)	91 (85.8%)	171 (23.9%)	<0.001 ^b
Postural instability	31 (11.0%)	113 (44.7%)	32 (43.8%)	78 (73.6%)	254 (35.5%)	<0.001 ^b
Any cardinal symptom	41 (14.5%)	152 (60.1%)	58 (79.5%)	105 (99.1%)	356 (49.8%)	<0.001 ^b
Altered handwriting	9 (3.2%)	39 (15.4%)	10 (13.7%)	72 (67.9%)	130 (18.2%)	<0.001 ^b
Family history of PD	19/274 (6.9%)	20/247 (8.1%)	8/69 (11.6%)	25/102 (24.5%)	73/697 (10.5%)	<0.001 ^b
Depression	45/270 (16.7%)	59/237 (24.9%)	13/66 (19.7%)	26/106 (24.5%)	143/679 (21.1%)	0.108 ^b
Constipation	39/261 (14.9%)	56/208 (26.9%)	15/63 (23.8%)	35/79 (44.3%)	145/611 (23.7%)	<0.001 ^b
MMSE < 26	21/283 (7.4%)	46/252 (18.3%)	5/73 (6.8%)	18/106 (17.0%)	90/714 (12.5%)	0.001 ^b
MMSE-score, mean ± SD	28.3 ± 1.6	27.4 ± 2.3	28.0 ± 1.6	27.2 ± 2.4	27.8 ± 2.0	<0.001 ^c
SN+	21/228 (9.2%)	24/195 (12.3%)	21/57 (36.8%)	40/53 (75.5%)	106/533 (19.9%)	<0.001 ^b
SN+, mean in cm ² ± SD	0.15 ± 0.08	0.16 ± 0.08	0.20 ± 0.11	0.29 ± 0.09	0.17 ± 0.09	<0.001 ^c
SN+ (blinded sonographer)	10/88 (11.4%)	8/74 (10.8%)	8/26 (30.8%)	11/16 (68.8%)	37/204 (18.1%)	<0.001 ^b
SN+, mean in cm ² ± SD (blinded sonographer)	0.15 ± 0.07	0.16 ± 0.08	0.19 ± 0.12	0.26 ± 0.07	0.17 ± 0.09	<0.001 ^c
Hyposmia	68/276 (24.6%)	61/251 (24.3%)	21/69 (30.4%)	66/96 (68.8%)	216/692 (31.3%)	<0.001 ^b
BSIT, score ± SD	9.5 ± 1.9	8.9 ± 2.2	9.0 ± 1.8	5.8 ± 2.6	8.7 ± 2.4	<0.001 ^c
Neither SN+ nor hyposmia	151/224 (67.4%)	128/191 (67.0%)	21/55 (38.2%)	3/47 (6.4%)	303/517 (58.6%)	<0.001 ^b
At least one of SN+ or hyposmia	73/224 (32.6%)	63/191 (33.0%)	34/55 (61.8%)	44/47 (93.6%)	214/517 (41.4%)	<0.001 ^b
SN+ and hyposmia	3/224 (1.3%)	4/191 (2.1%)	4/55 (7.3%)	24/47 (51.1%)	35/517 (6.8%)	<0.001 ^b

各値は、度数 / 利用可能なデータの度数〔診断群内の割合 (%)〕または平均値 ± 標準偏差 (SD) を示す。

^ap 値は分散分析 (ANOVA) で算出。男性, 女性, 全体において診断群間で平均年齢を比較した場合 $p < 0.001$ 。男性と女性において平均年齢を比較した場合 $p = 0.584$ 。

^bp 値は Pearson の χ^2 検定で算出。

^cp 値は ANOVA で算出。

SD = 標準偏差, HC = 健常対照群, DC = PD 以外の疾患を有する対照群, ppPD = 診断前の病期の PD 疑い例, PD = パーキンソン病, MMSE = Mini Mental State Examination, SN+ = 黒質のエコー輝度上昇領域の拡大, BSIT = Brief Smell Identification Test. 嗅覚障害は BSIT スコアが 15 パーセンタイル以下である場合と定義。

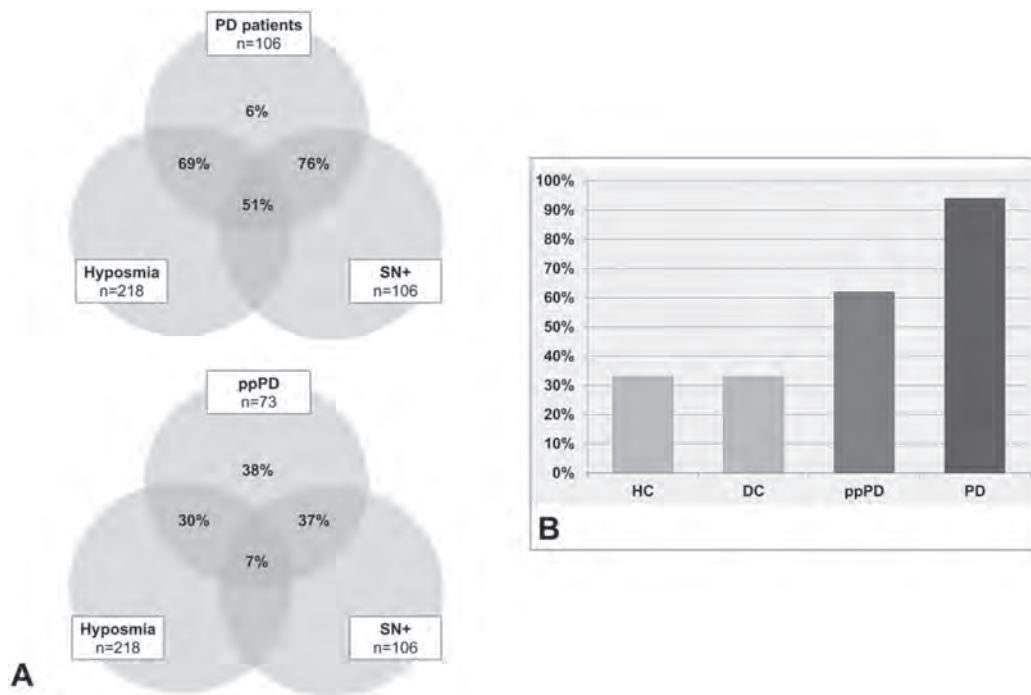


Figure 1 (A) リスクマーカー (SN+所見および嗅覚障害) と臨床分類 (PD または ppPD) の重なりを示すベン図。図中の割合 (%) は、各特性がみられる被験者の割合である。例えば、PD 患者の 76% に SN+所見、PD 患者の 69% に嗅覚障害がみられ、PD 患者の 51% には SN+所見と嗅覚障害の両者がみられた。(B) 少なくとも 1 つのリスクマーカー (SN+所見または嗅覚障害) が陽性の被験者の割合 (%) を診断群別に示す。PD = パーキンソン病, ppPD = 診断前の病期の PD 疑い例, HC = 健常対照群, DC = PD 以外の疾患を有する対照群

パーキンソン病患者のすくみ足に関連する白質の微小構造変化

Microstructural Changes in White Matter Associated With Freezing of Gait in Parkinson's Disease

Sarah Vercruyse, PhD,* Inge Leunissen, PhD, Griet Vervoort, MSc, Wim Vandenberghe, MD, Stephan Swinnen, PhD, and Alice Nieuwboer, PhD

*Katholieke Universiteit Leuven, Department of Rehabilitation Sciences, Leuven, Belgium

Movement Disorders, Vol. 30, No. 4, 2015, pp. 567–576

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者にみられるすくみ足 (freezing of gait; FOG) は、脳全体にわたる灰白質の機能的・構造的変化に関連する。すくみ現象に関連する白質の変化を扱ったこれまでの研究では、脳幹および歩行に関する小脳神経路 (cerebellar locomotor tract) のみが検討されてきた。本研究の目的は、脳全体および線条体-前頭葉のシード (seed) ベース拡散テンソル画像を併用し、すくみ足に関連する白質損傷の空間的分布を明らかにすることである。PD 患者 26 例および年齢をマッチさせた対照被験者 16 例において拡散強調画像を撮影した。すくみ足を伴う (11 例) または伴わない (15 例) PD 患者の各群は、年齢と疾患の重症度をマッチさせた。脳全体の白質構造の拡散異方性比率 (fractional anisotropy; FA) および平均拡散係数 (mean diffusivity; MD) の群間比較には、tract-based spatial statistics 法 (TBSS) を用いた。重要な皮質下-皮質路の拡散異方性比率お

よび平均拡散係数は、確率論的トラクトグラフィー (probabilistic tractography) により評価した。TBSS による検討の結果、すくみ足を伴う PD 患者では、両側小脳および上縦束クラスターにおいて拡散異方性比率の低下が認められた。右内包、上前頭皮質、前放線冠、左前視床放線および小脳では平均拡散係数の上昇が明確に認められた。トラクトグラフィーによる検討では、線条体-前頭葉の神経路 (striatofrontal tract) に一貫した白質の変化が認められ、被殻、尾状核、淡蒼球、視床下核を通じた経路と両側の小脳脚と視床下核および大脳脚橋核との結合において変化がみられた。結論として、すくみ足は、既報の小脳-橋の結合の変化に加え、主要な皮質-皮質路、皮質投射運動路およびいくつかの線条体-前頭葉路における白質のびまん性損傷と関連する。このような分布を示す白質異常が、すくみ足に伴う運動性および非運動性の関連所見に寄与する可能性がある。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 拡散テンソル画像, すくみ足, 白質, 大脳基底核

Table 1 被験者の臨床的詳細

		PD with FOG (N = 11)	PD without FOG (N = 15)	Controls (N = 15)	P-value
Sex (M/F)	Frequencies ^a	8/3	11/4	11/4	0.98
Age (yrs)	Mean (SD) ^b	68.6 (8.7)	67.6 (5.6)	68.1 (6.5)	0.99
MMSE (0-30)	Mean (SD) ^b	27.2 (3.1)	28.3 (1.4)	29.6 (0.6)	0.01*
SCOPA-COG (0-43)	Mean (SD) ^b	25.9 (6.6)	28.9 (3.8)	31.3 (5.4)	0.05
Disease duration (yrs)	Mean (SD) ^b	9.5 (3.7)	7.6 (5.3)		0.34
Hoehn and Yahr stage (0-5)	Median (IQR) ^c	3 (2.25-3)	2.5 (2-2.5)		0.15
UPDRS III (0-108)	Mean (SD) ^b	36.6 (18.3)	32.5 (9.1)		0.47
LED (mg/d)	Mean (SD) ^b	703.8 (183.0)	461.3 (203.2)		0.01*
FOG-Q (0-28)	Median (IQR) ^c	15 (12.5-19.5)	0 (0-0)		<0.01*

^aχ² 検定を使用。

^b一元配置 ANOVA (3 群) または 2 標本の t 検定を使用。

^cノンパラメトリック Mann-Whitney U 検定を使用。

*p < 0.05 で有意な群間差が認められた。

SD = 標準偏差, IQR = 四分位範囲 (Q1~Q3), MMSE = Mini Mental State Examination, SCOPA-COG = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognitive Part, UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), LED = レボドパ換算用量, FOG-Q = Freezing of Gait Questionnaire

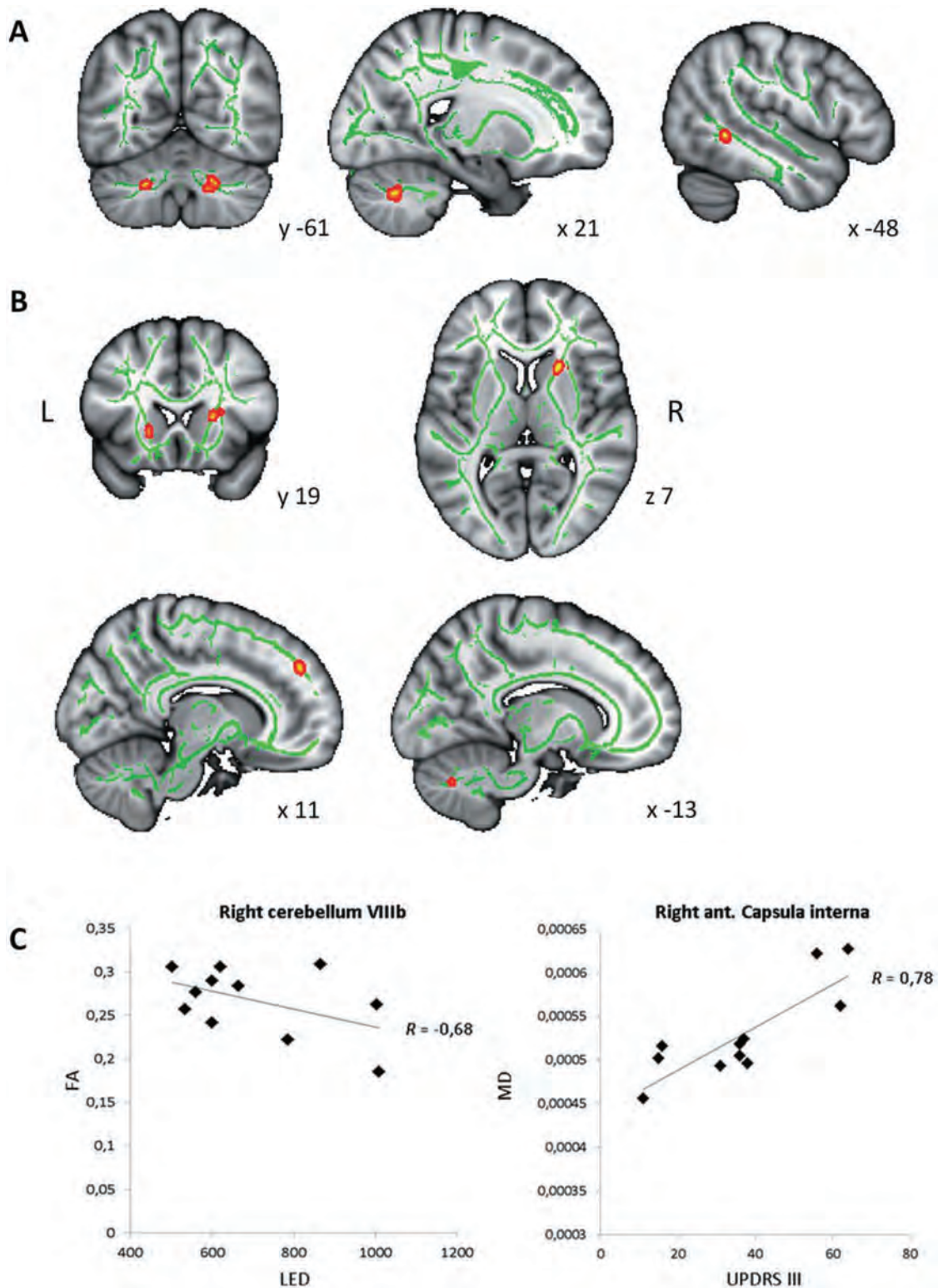


Figure 1 脳全体の白質構造の群間差およびすくみ足を伴う患者における疾患プロフィールとの関連性。すくみ足を伴わない患者と比較してすくみ足を伴う患者においてFAの有意な低下(**A**)とMDの上昇(**B**)が認められたクラスターを、TBSSのスケルトン(緑色)に重ねて表示している(クラスターの閾値: $t > 3.4$, $p < 0.05$, 多重比較で補正)。(C)すくみ足を伴う患者群における右小脳第VIIIb小葉のFAとレボドパ換算用量(LED)との関連性(左側の散布図)。すくみ足を伴う患者群における右内包前部のMDとUPDRS Part III(運動機能)スコアとの関連性(右側の散布図)。両者において年齢で補正後、Pearson相関は $p < 0.05$ で有意であった。FA = 拡散異方性比率(fractional anisotropy), MD = 平均拡散係数(mean diffusivity), TBSS = tract-based spatial statistics, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

パーキンソン病における起立性低血圧： 血圧降下の程度と実際の血圧値のどちらを重視すべきか？

Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease: How Much You Fall or How Low You Go?

Jose-Alberto Palma, MD, PhD,* Juan Carlos Gomez-Esteban, MD, Lucy Norcliffe-Kaufmann, PhD, Jose Martinez, MS, Beatriz Tijero, MD, PhD, Koldo Berganzo, MD, PhD, and Horacio Kaufmann, MD

*Dysautonomia Center, Department of Neurology, New York University Medical Center, New York, New York, USA

Movement Disorders, Vol. 30, No. 5, 2015, pp. 639–645

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では起立性低血圧 (orthostatic hypotension; OH) がよくみられ、症状を伴う場合と伴わない場合がある。薬物療法が有効であるが、仰臥位高血圧の悪化がしばしばみられる。OH の診断ガイドラインは存在するが、治療に関するガイドラインは示されていない。本研究の目的は、OH の治療の目安となる血行動態の指標を特定することであり、PD 患者コホートにおいて血圧と症状との関連性を検討した。PD 患者 210 例において仰臥位および立位 (ヘッドアップティルト試験) で血圧を測定し、妥当性確認済みの患者用転帰質問票を用いて症候性 OH の有無を特定した。また、症候性 OH を特定するための診断基準として、20/10 mmHg および 30/15 mmHg の血圧降下 (収縮期 / 拡張期) が有用であるか否かを評価した。今回検討した PD 患者コホートでは、20/10 mmHg の血圧降下基準を満たした患者は 50%、30/15 mmHg の血圧降下基準を満たした患者は 30% であった。いずれかの基準を

満たした患者のうち、症状を伴う患者の割合は低かった (20/10 mmHg 基準を満たす患者の 33% *, 30/15 mmHg 基準を満たす患者の 44% で OH の症状が認められた。PD 患者コホート全体でみると、20/10 mmHg 基準を満たし症状を伴う患者は 16%、30/15 mmHg 基準を満たし症状を伴わない患者は 13% であった)。症候性 OH と平均立位血圧 75 mmHg 未満との間に関連が認められた。症候性 OH の検出に関する平均立位血圧 75 mmHg 未満の感度は 97%、特異度は 98% であった。PD 患者における OH の有症率は高いが、すべての患者が臓器の血流低下による症状を示すわけではない。OH に対する薬物療法の開始によるベネフィットが、仰臥位高血圧の悪化のリスクを上回るか否かを判断するには、平均立位血圧 75 mmHg 未満が基準として有用であると考えられる。

※日本語版注釈：こちらの数値は原著アブストラクト内容に忠実に記載しておりますが、原著本文中では 31% と記載されております。

● KEY WORD ● 自律神経障害, 自律神経失調症, コンセンサスが得られた基準, 仰臥位高血圧, 立位血圧, 平均血圧

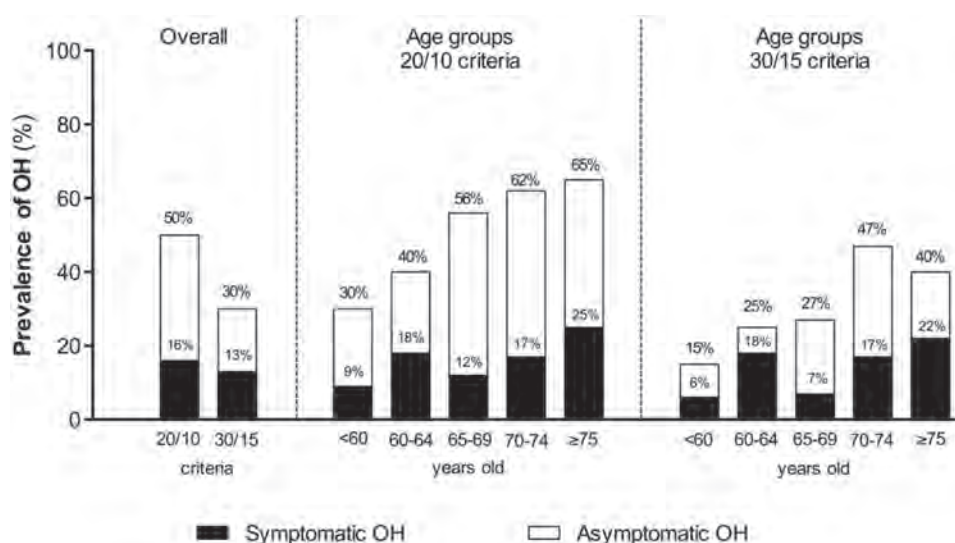


Figure 1 OH の有症率。コホート全体 (Overall) における割合は、2つの基準それぞれに基づく症候性 OH および全 OH の割合 (%) を示す。年齢群別 (Age groups) では、使用した基準に関係なく、年齢の上昇に伴って全 OH および症候性 OH の有症率が上昇する傾向がみられる。

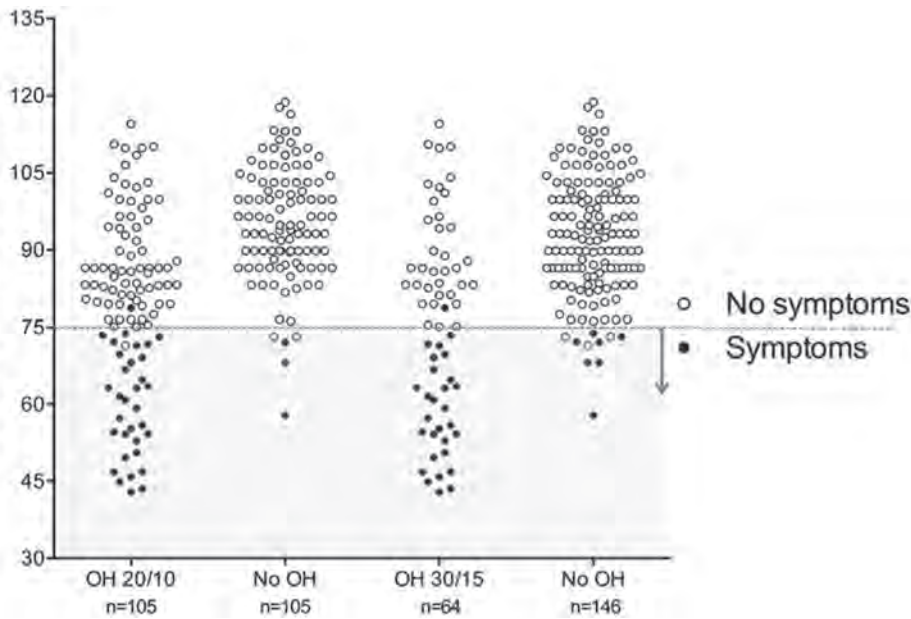


Figure 2 OHの有無または起立性症状の有無による3分間起立後の平均血圧 (MBP)。症状を伴う患者では症状を伴わない患者との比較において、OHの有無に関係なく、立位 MBP が有意に低かった ($p < 0.001$)。大多数の患者では、MBP < 75 mmHg の場合 (破線と網掛けで示す) に症状が出現した (20/10 mmHg 基準による群の MBP : 60.1 ± 10.5 対 89.5 ± 12.3 mmHg, 30/15 mmHg 基準による群の MBP : 58.4 ± 10.1 対 90.3 ± 11.1 mmHg)。

Table 1 PD 患者の背景と起立性試験全体の結果

Demographic features	
n	210
Age, years	66.3 ± 10.6
Gender, male/female	121/89
Disease duration, years	6.7 ± 5.6
H & Y score	2.2 ± 0.8
L-dopa equivalent dose, mg	492 ± 449
Treatments, n (%)	
None	15 (7)
L-dopa	170 (81)
Dopamine agonists	67 (32)
MAO-B inhibitors	80 (38)
COMT inhibitors	34 (16)
Amantadine	8 (4)
Antihypertensives	52 (25)
Midodrine	9 (4)
Fludrocortisone	22 (10)
Orthostatic testing results	
SBP supine, mmHg	141.7 ± 21.4
DBP supine, mmHg	78.9 ± 11.2
MBP supine, mmHg	99.9 ± 13.3
HR supine, bpm	73.8 ± 9.7
Supine hypertension (%)	44 (21)
SBP standing 3 minutes, mmHg	122.2 ± 24.2
DBP standing 3 minutes, mmHg	71.1 ± 14.5
MBP standing 3 minutes, mmHg	87.9 ± 17.1
HR standing 3 minutes, bpm	77.6 ± 11.2
OH according to 20/10 mmHg (%)	105 (50)
OH according to 30/15 mmHg (%)	64 (30)
Symptomatic OH 20/10 mmHg (%)	33 (16)
Symptomatic OH 30/15 mmHg (%)	28 (13)
OH—fall in 20 and 10 mmHg (%)	43 (20)
OH—fall in 30 and 15 mmHg (%)	31 (15)
No OH with either criteria (%)	105 (50)
Δ SBP (mmHg)	-19.4 ± 24.3
Δ DBP (mmHg)	-7.9 ± 12.2
Δ MBP (mmHg)	-11.9 ± 15.7
Δ HR (bpm)	3.8 ± 7.1

HR = 心拍数, bpm = 回 / 分

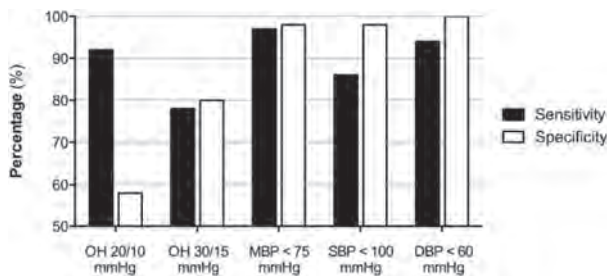


Figure 3 症候性 OH の特定における各基準の感度と特異度。MBP < 75 mmHg は、PD 患者の症候性 OH の予測における感度 (97.2%) および特異度 (98.3%) の組み合わせが最も良好であった。

パーキンソン病患者の症候性神経原性起立性低血圧に対する ドロキシドパ短期投与 (nOH306B 試験)

Droxidopa for the Short-Term Treatment of Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease (nOH306B)

Robert A. Hauser, MD, MBA,* Stuart Isaacson, MD, Jerome P. Lisk, MD, L. Arthur Hewitt, PhD, and Gerry Rowse, PhD

*University of South Florida, Tampa, Florida, USA

Movement Disorders, Vol. 30, No. 5, 2015, pp. 646–654

神経原性起立性低血圧 (neurogenic orthostatic hypotension; nOH) の原因は、立位における収縮期血圧 (standing systolic blood pressure; s-SBP) の維持に必要とされる、姿勢変化に対するノルアドレナリン反応の障害にある。ドロキシドパはノルアドレナリンの経口プロドラッグであり、症候性 nOH を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者を対象に、nOH306 試験を実施した。2 週間、ドロキシドパまたはプラセボを二重盲検下で漸増し、その後 8 週間、やはり二重盲検下で維持投与 (100~600 mg, 1 日 3 回) した。最初の研究における 51 例 (nOH306A 試験, 既報) では、維持投与 8 週目時点でプラセボと比較して、有効性の主要評価項目である Orthostatic Hypotension Questionnaire (OHQ) の複合スコアに有意な変化は認められなかった。続いて行われた 171 例 (nOH306B 試験, 本稿で報告) では、有効性の主要評価項目として、維持投与 1 週時点での OHQ の Orthostatic Hypotension Symptom Assessment (OHSA) サブセクションの項目 1 (「浮動性めまい, 頭部ふらふら感,

気が遠くなる感じ, または失神しそうな感じ」) においてプラセボと比較して変化がみられた。1 週時点において、OHSA 項目 1 における改善の平均値 (標準偏差) は、ドロキシドパ群 2.3 (2.95), プラセボ群 1.3 (3.16) であった ($p = 0.018$)。また、1 週目における s-SBP の上昇の平均値は、ドロキシドパ群 6.4 (18.85) mmHg, プラセボ群 0.7 (20.18) mmHg であった (名目上の p 値: 0.032)。OHSA 項目 1 のスコアにおける試験開始時から維持投与 2, 4 および 8 週目までの変化の差は、統計学的に有意ではなかった。有害事象の発現率は群間で同様であったが、有害事象のために試験を中止した患者はドロキシドパ群で 12.4%, プラセボ群で 6.1% であった。ドロキシドパ群で最も高頻度に見られた有害事象 (対プラセボ) は頭痛 (13.5% 対 7.3%) と浮動性めまい (10.1% 対 4.9%) であった。nOH306B 試験の結果、PD 患者の症候性 nOH に対するドロキシドパの短期的な有効性 (プラセボとの比較) を示す、主観的 (OHSA 項目 1) および客観的 (s-SBP) なエビデンスが認められた。

● KEY WORD ● 低血圧, 起立性, パーキンソン病, ドロキシドパ, 転倒, 治療, 頭部ふらふら感

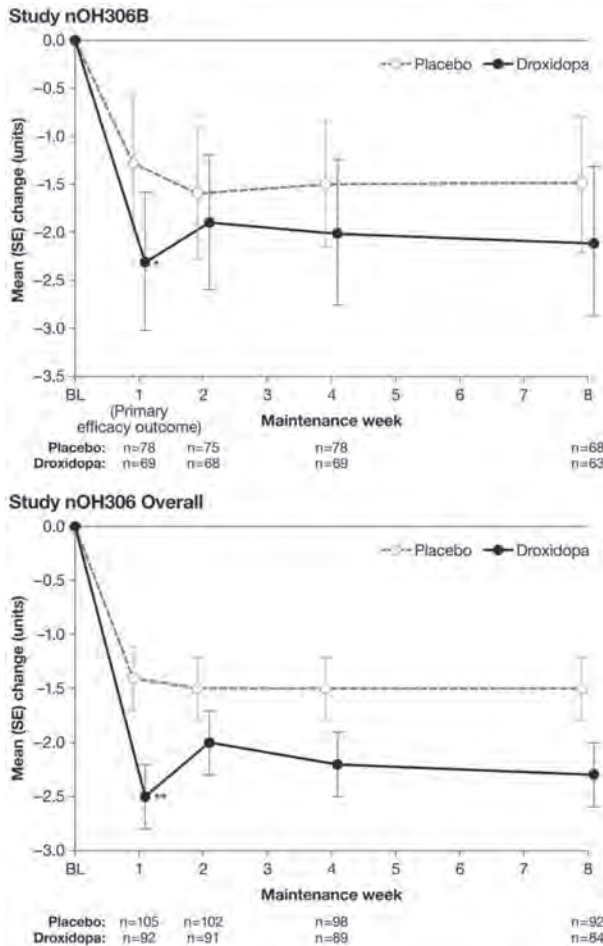


Figure 2 nOH306B 試験および nOH306 試験全体における OHSA 項目 1 の試験開始時からの変化 (観察例)。* $p < 0.05$, プラセボとの比較, ANCOVA。** $p < 0.01$, プラセボとの比較, ANCOVA。BL = 試験開始時, SE = 標準誤差

Table 2 有効性解析：主要評価項目と副次的評価項目^a

Endpoint	Droxidopa Group	Placebo Group	P Value or Nominal P Value ^c (ANCOVA)
Primary			
OHSA item 1 score, baseline to week 1			
N	69	78	0.018
Mean (SD) change	-2.3 (2.95)	-1.3 (3.16)	
Secondary, assessed hierarchically			
OHSA item 1 score, baseline to week 2			
N	68	75	0.600
Mean (SD) change	-1.9 (2.86)	-1.6 (2.97)	
OHSA item 1 score, baseline to week 4			
N	67	73	0.308
Mean (SD) change	-2.0 (3.08)	-1.5 (2.74)	
Lowest standing systolic BP, ^c mmHg, baseline to week 1			
N	68	78	0.032 ^b
Mean (SD) change	+6.4 (18.85)	+0.7 (20.18)	
OHSA item 1 score, baseline to week 8			
N	63	68	0.187 ^b
Mean (SD) change	-2.1 (3.03)	-1.5 (2.91)	
Falls ^d			
N	69	78	0.853 ^{b,e}
Mean falls per patient-week	0.39	1.09	
OHQ composite score, baseline to week 8			
N	63	68	0.286 ^b
Mean (SD) change	-2.2 (2.29)	-2.0 (2.18)	

^a最大の解析対象集団(full analysis set; FAS)。欠測データは除外した。

^bOHSA 項目 1 のスコアにおける試験開始時から 2 週目までの変化に関する p 値は、先行する階層分析で非有意であった転帰により補正していない名目上の p 値である。

^c起立血圧試験 (orthostatic standing test) における立位後 0~3 分で評価。

^d試験期間中の被験者による報告 (電子日誌を使用) に基づき、各治療群の全被験者について集計した。

^eWilcoxon の順位和検定。

パーキンソン病患者の apathy における安静時の前頭葉－線条体間の機能的連携

Resting-State Frontostriatal Functional Connectivity in Parkinson's Disease-Related Apathy

Hugo Cesar Baggio, MD, PhD,* Bàrbara Segura, PhD, Jose Luis Garrido-Millan, MS, Maria-José Martí, MD, PhD, Yaroslau Compta, MD, PhD, Francesc Valldeoriola, MD, PhD, Eduardo Tolosa, MD, and Carme Junque, PhD

*Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica, Universitat de Barcelona. Barcelona, Catalonia, Spain

Movement Disorders, Vol. 30, No. 5, 2015, pp. 671–679

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者に最もよくみられる神経精神症状の1つとして apathy があり (患者の 23 ~ 70% に認められる), 前頭葉－線条体のドーパミン欠乏に関連すると考えられている。本研究では PD 患者および健常対照被験者の大規模サンプルにおいて, 併存する抑うつおよび認知機能低下をコントロールした条件下で, apathy の症状に関連する, 安静時の前頭葉－線条体間の機能的連携と脳構造の変化を評価した。健常対照被験者 (healthy control; HC) 31 例と年齢, 性別および学歴をマッチさせた PD 患者 62 例に対し, 安静時機能的 MRI を実施した。Apathy の症状は Apathy Scale (AS) で評価した。不快気分症状を評価するベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory) II の 11 項目および関連する神経心理学的スコアを, 結合解析 (connectivity analysis) における局外因子 (nuisance factor) として用いた。前頭葉 (辺縁系領域, 遂行機能領域, 吻側の運動

領域, 尾側の運動領域), 線条体 (辺縁系領域, 遂行機能領域, 感覚運動領域) および視床間の機能的連携について, ボクセル単位の解析を実施した。皮質下容積 / 形態分析と前頭葉－皮質下のボクセル・ベース・モルフォメトリー (VBM) を実施し, 関連する構造変化を評価した。PD 患者 25 例で apathy (AS > 13) が認められた。Apathy を伴う PD 患者では, HC および apathy を伴わない PD 患者と比較して, 主として左側の神経回路, 大部分は線条体および前頭葉の辺縁系領域において機能的連携の低下が認められた。また, apathy の重症度は, これらの神経回路の連携と負の相関を示した。構造解析では有意な影響は認められなかった。今回の結果から, PD 患者の apathy は, 主として左半球しかもその辺縁系領域における前頭葉－線条体回路の機能的連携の低下に関連することが示された。

● KEY WORD ● パーキンソン病, apathy, 機能的画像, 安静時の連携

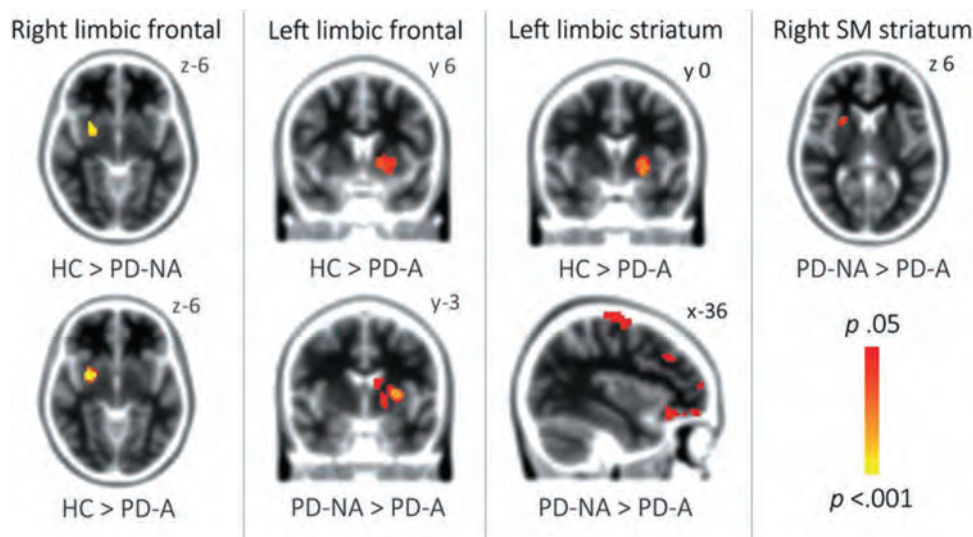


Figure 1 機能的連携に関する有意な群間差。カラー表示のクラスターは, 性別, 不快気分スコア, 記憶機能スコアおよび注意機能 / 遂行機能スコアを調整した場合に, 図上部に示したシード (seed) 領域との連携において, 有意な ($p < 0.05$, 偽発見率 (false-discovery rate) で補正) 群間差が認められた領域である。補正後の p 値をカラーバーに示す。表示したスライスの Montreal Neurological Institute (MNI) 座標を示す。横断像と冠状断像では右半球は左側に示される。SM = 感覚運動, HC = 健常対照被験者, PD-A = apathy を伴うパーキンソン病患者, PD-NA = apathy を伴わないパーキンソン病患者。

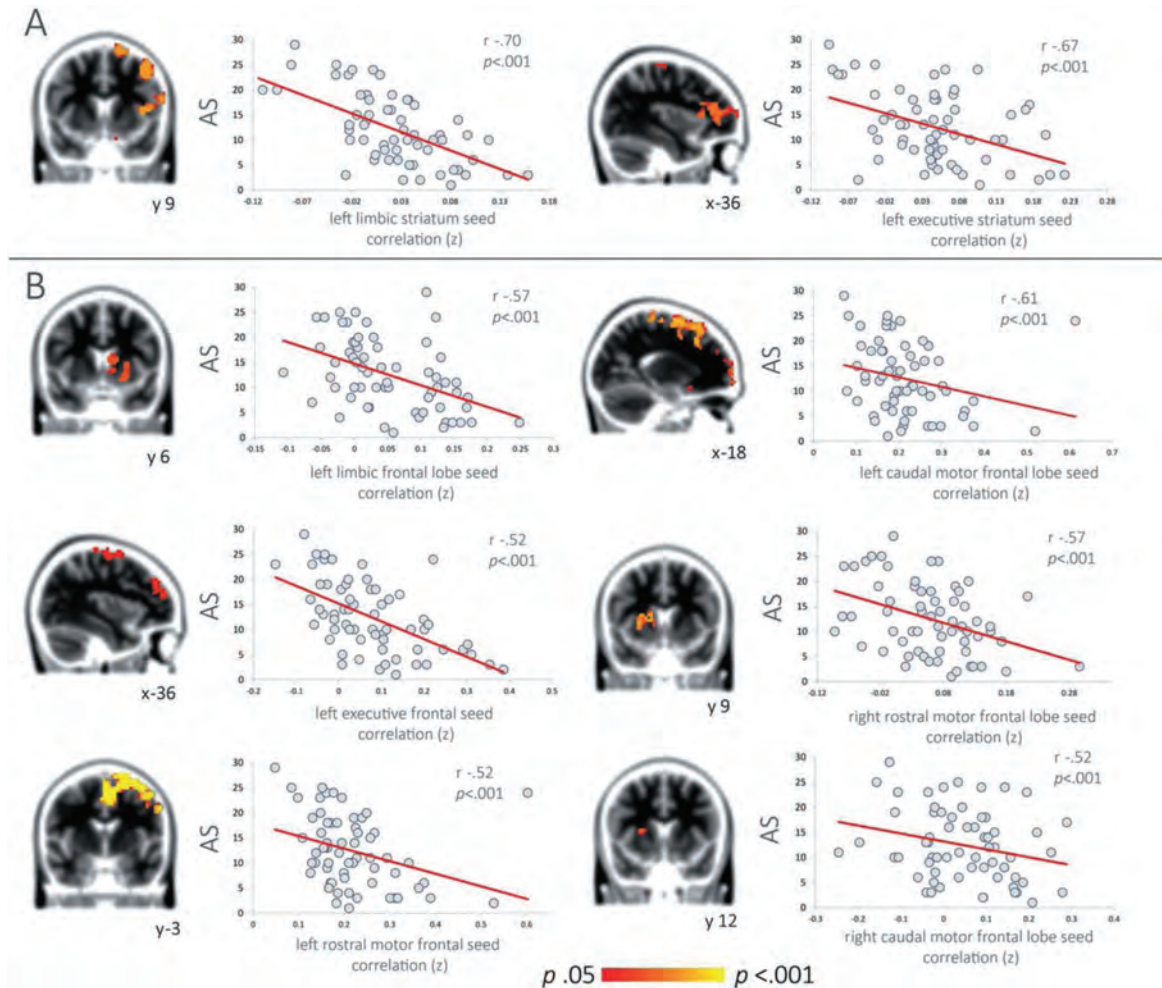


Figure 2 パーキンソン病患者群における機能的連携と Apathy Scale スコアとの有意な相関性。カラー表示のクラスターは、性別、不快気分スコアおよび記憶機能スコアを調整した場合に、apathy スコアと右側の散布図に示すシード (seed) 領域 (**A**: 線条体, **B**: 前頭葉) との連携の両者間に有意な ($p < 0.05$, 偽発見率 (false-discovery rate) で補正) 負の相関が認められた領域である。補正後の p 値をカラーバーに示す。散布図は、有意な相関が認められた主要クラスターにおける連携に関する平均 z 値と Apathy Scale (AS) スコアとの関連性を示す。横断像と冠状断像では右半球は左側に示される。

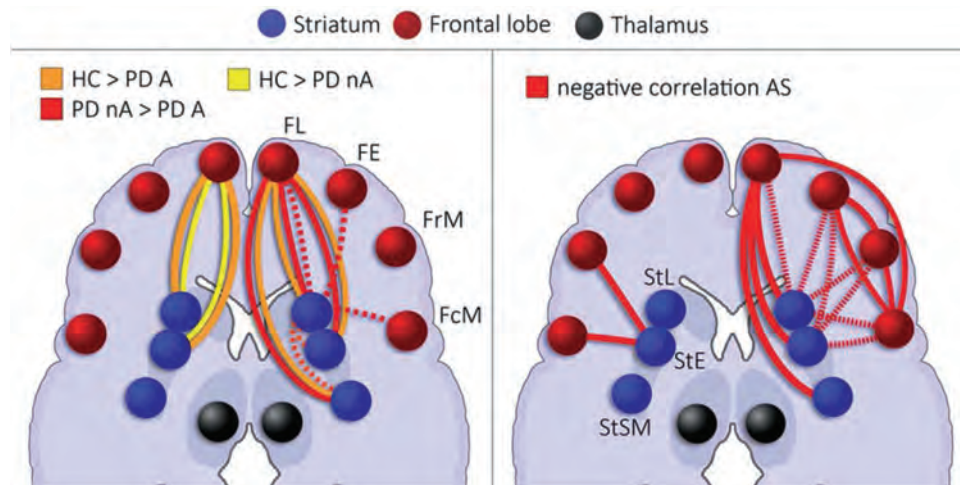


Figure 3 有意な所見をまとめた概略図。左側: 機能的連携で有意な群間差を示した連携部位 (群間の違いを各線の色で示す)。右側: パーキンソン病患者群における Apathy Scale スコアと機能的連携との間に有意な負の相関を示す部位。実線: 前頭葉をシード (seed) とする解析, 破線: 線条体をシード (seed) とする解析。右半球は左側に示される。HC = 健常対照被験者, PD-A = apathy を伴うパーキンソン病患者, PD-NA = apathy を伴わないパーキンソン病患者, FL = 前頭葉, 辺縁系領域 (frontal lobe, limbic division), FE = 前頭葉, 遂行機能領域 (frontal lobe, executive division), FrM = 前頭葉, 吻側の運動領域 (frontal lobe, rostral motor division), FcM = 前頭葉, 尾側の運動領域 (frontal lobe, caudal motor division), StL = 線条体, 辺縁系領域 (striatum, limbic division), StE = 線条体, 遂行機能領域 (striatum, executive division), StSM = 線条体, 感覚運動領域 (striatum, sensorimotor division)

アマンタジン徐放性製剤のパーキンソン病患者のレボドパ誘発性ジスキネジアに対する効果 (EASED 試験)

Amantadine Extended Release for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease (EASED Study)

Rajesh Pahwa, MD,* Caroline M. Tanner, MD, PhD, Robert A. Hauser, MD, Kapil Sethi, MD, Stuart Isaacson, MD, Daniel Truong, MD, Lynn Struck, MD, April E. Ruby, Natalie L. McClure, PhD, Gregory T. Went, PhD, and Mary Jean Stempien, MD

*University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, USA

Movement Disorders, Vol. 30, No. 6, 2015, pp. 788–795

ADS-5102 は、1 日 1 回就寝前に投与する、塩酸アマンタジンの長時間作用型徐放カプセル製剤である。本研究では、レボドパ誘発性ジスキネジアを伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者において ADS-5102 の安全性、有効性および忍容性を検討した。患者を悩ませるジスキネジアを伴う PD 患者 83 例を対象に、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施した。ADS-5102 の 3 用量 (260 mg, 340 mg, 420 mg) のいずれか、またはプラセボに患者を割り付け、8 週間にわたり 1 日 1 回就寝前に投与した。有効性の主要解析では、Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) 総スコアの試験開始時から 8 週目までの変化を、ADS-5102 340 mg 群とプラセボ群で比較した。副次的評価項目として、UDysRS (ADS-5102 260 mg 群および 420 mg 群), Fatigue Severity Scale (FSS), Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), 患者日誌, Clinician's Global Impression of Change, Parkinson's Disease

Questionnaire (PDQ-39) の変化を検討した。ADS-5102 340 mg の投与により、プラセボとの比較において、ジスキネジアは有意に抑制された (UDysRS スコアで 27% の低下, $p = 0.005$)。さらに、ADS-5102 260 mg ($p = 0.004$), 340 mg ($p = 0.008$) および 420 mg ($p = 0.018$) により、PD 患者日誌で評価した、患者を悩ませるジスキネジアのない「on」時間は有意に延長した。有害事象は、プラセボ群、ADS-5102 260 mg 群、340 mg 群および 420 mg 群において、それぞれ 82%, 80%, 95% および 90% の患者で報告された。最も高頻度に認められた有害事象は、便秘、幻覚、浮動性めまいおよび口内乾燥であった。試験中止率は、プラセボ群、ADS-5102 260 mg 群、340 mg 群および 420 mg 群でそれぞれ 9%, 15%, 14% および 40% であった。実薬投与群の試験中止例はいずれも有害事象によるものであった。ADS-5102 の忍容性は概して良好であり、PD 患者のジスキネジアに有意かつ用量依存性の改善が認められた。

● KEY WORD ● 臨床試験, 無作為化比較試験, パーキンソン病, レボドパ誘発性ジスキネジア, アマンタジン

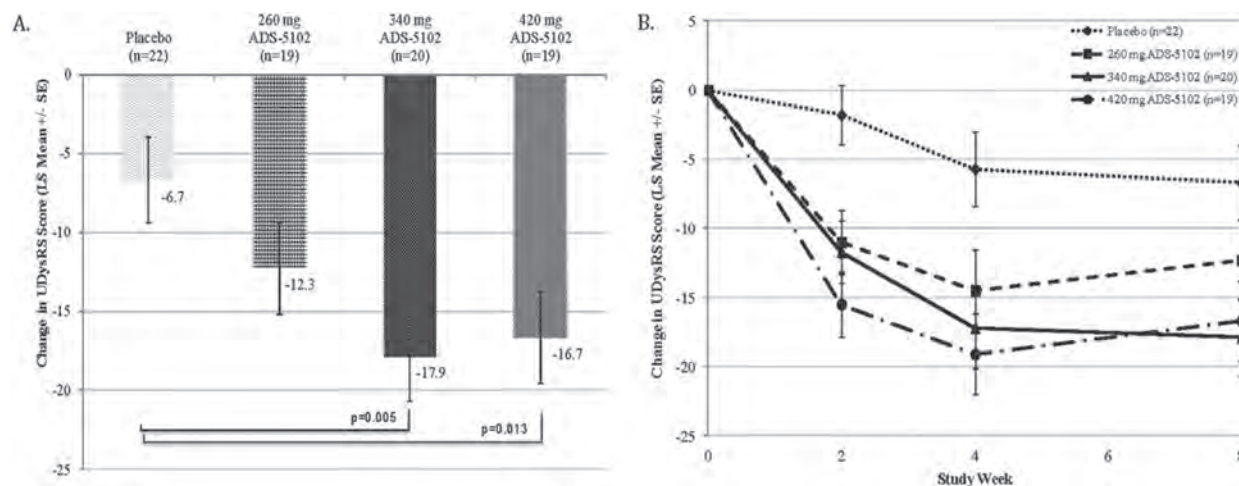


Figure 2 Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) の総スコアの変化 (最小二乗平均 $\pm$ SE)。試験開始時から 8 週目までの変化量 (A, スコアの低下は改善を意味する) と経時的な変化 (B) を示す。

Table 2 有効性の副次的評価項目（試験開始時から 8 週目までの変化）

Outcome Measure	LS Mean Treatment Difference vs. Placebo (95% CI)		
	260 mg ADS-5102 (n = 19)	340 mg ADS-5102 (n = 20)	420 mg ADS-5102 (n = 19)
ON time without troublesome dyskinesia, h	3.3 (1.1, 5.5) p=0.004	3.0 (0.8, 5.2) p=0.008	2.7 (0.5, 5.0) p=0.018
ON time with troublesome dyskinesia, h	-1.3 (-3.1, 0.6) p=0.169	-1.8 (-3.6, 0.0) p=0.055	-2.8 (-4.6, -0.9) p=0.003
ON time with dyskinesia, total, h	-1.1 (-3.7, 1.5) p=0.408	-2.1 (-4.8, 0.5) p=0.117	-3.1 (-5.8, -0.5) p=0.021
OFF time, h	-1.3 (-2.7, 0.1) p=0.074	-0.9 (-2.3, 0.5) p=0.199	0.1 (-1.4, 1.5) p=0.934
Sleep time, h	-0.8 (-1.8, 0.2) p=0.099	-0.4 (-1.4, 0.5) p=0.367	-0.3 (-1.2, 0.7) p=0.573
UDysRS, total objective score (parts III, IV)	-2.5 (-6.0, 0.9) p=0.147	-5.2 (-8.7, -1.7) p=0.004	-6.4 (-9.8, -2.9) p<0.001
MDS-UPDRS (part IV)	-0.7 (-2.9, 1.5) p=0.520	-2.4 (-4.6, -0.3) p=0.026	-3.4 (-5.6, -1.2) p=0.003
MDS-UPDRS (part IV, item 4.1) -Time spent with dyskinesia	-0.2 (-0.8, 0.5) p=0.630	-0.6 (-1.2, 0.1) p=0.100	-0.6 (-1.3, 0.0) p=0.057
MDS-UPDRS, (part IV, item 4.2) -Functional impact of dyskinesia	-0.8 (-1.4, -0.2) p=0.014	-1.0 (-1.6, -0.4) p=0.002	-1.3 (-2.0, -0.7) p<0.001
MDS-UPDRS (parts I, II, III, combined)	1.2 (-7.7, 10.1) p=0.786	-2.2 (-11.2, 6.9) p=0.636	1.7 (-7.2, 10.6) p=0.705
Fatigue Severity Score	0.2 (-0.6, 1.0) p=0.630	-0.3 (-1.1, 0.5) p=0.431	0.3 (-0.5, 1.0) p=0.522
PDQ-39 (summary index score)	-0.3 (-8.7, 8.0) p=0.942	-3.4 (-11.5, 4.7) p=0.406	2.2 (-5.9, 10.3) p=0.590

Outcome Measure		Placebo (n = 22)	260 mg ADS-5102 (n = 19)	340 mg ADS-5102 (n = 20)	420 mg ADS-5102 (n = 19)
CGI-C, n (%)	Marked improvement	1 (4.5)	2 (10.5)	7 (35.0)	4 (21.1)
	Moderate improvement	6 (27.3)	8 (42.1)	8 (40.0)	6 (31.6)
	Minimal improvement	4 (18.2)	5 (26.3)	1 (5.0)	5 (26.3)
	No change	10 (45.5)	3 (15.8)	4 (20.0)	2 (10.5)
	Minimal worsening	1 (4.5)	1 (5.3)	0	0
	Moderate worsening	0	0	0	2 (10.5)
	Marked worsening	0	0	0	0
	P-value ^a	N/A	0.1042	0.0036	0.2158

^ap 値は Cochran-Mantel-Haenszel 平均スコア検定で算出した（等間隔スコアを使用）。

LS = 最小二乗, CI = 信頼区間, UDysRS = Unified Dyskinesia Rating Scale, MDS-UPDRS = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, PDQ-39 = Parkinson's Disease Questionnaire, CGI-C = Clinician's Global Impression of Change

Table 3 有害事象（いずれかの ADS-5102 群で 10%超または 3 例以上の患者で報告されたもの）

Adverse Event n (%)	Placebo (n = 22)	260 mg ADS-5102 (n = 20)	340 mg ADS-5102 (n = 21)	420 mg ADS-5102 (n = 20)
Constipation	2 (9.1)	7 (35.0)	5 (23.8)	3 (15.0)
Dizziness	1 (4.5)	3 (15.0)	6 (28.6)	3 (15.0)
Hallucination	0	4 (20.0)	5 (23.8)	4 (20.0)
Dry mouth	0	3 (15.0)	4 (19.0)	2 (10.0)
Fall	3 (13.6)	1 (5.0)	3 (14.3)	3 (15.0)
Confusion	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (14.3)	2 (10.0)
Headache	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (14.3)	1 (5.0)
Nausea	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (14.3)	1 (5.0)
Asthenia	1 (4.5)	0	3 (14.3)	1 (5.0)

セロトニン作動系マーカーのパーキンソン病と レボドパ誘発性ジスキネジアにおける検討

Serotonergic Markers in Parkinson's Disease and Levodopa-Induced Dyskinesias

Perdita Cheshire, PhD,* Scott Ayton, PhD, Kelly L. Bertram, MBBS, FRACP, Helen Ling, MRCP, PhD, Abi Li, PhD, Catriona McLean, MBBS, FRCPA, MD, FFSc (RCPA), Glenda M. Halliday, PhD, Sean S. O'Sullivan, MD, PhD, Tamas Revesz, MD, FRCPath, David I. Finkelstein, PhD, Elsdon Storey, DPhil, FRACP, and David R. Williams, PhD, FRACP

*Department of Medicine (Neuroscience), Monash University, Melbourne, Australia

Movement Disorders, Vol. 30, No. 6, 2015, pp. 796–804

前臨床の動物モデルから、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者のレボドパ (L-ドパ) 誘発性ジスキネジアの病態生理に対するセロトニンニューロンの関与が示唆されているが、有効な治療法は依然として明らかにされていない。本研究では、病理学的に確定された PD 患者コホートにおいて、セロトニンと L-ドパ誘発性ジスキネジアとの関連性を検討した。PD 症例 44 例と年齢をマッチさせた対照群 17 例の脳組織を入手し、線条体のモノアミン濃度、セロトニントランスポーターおよびドパミントランスポーター、黒質および背側縫線核のドパミン作動性細胞とセロトニン作動性細胞の保存の程度をそれぞれ評価した。予測通り PD 患者では、対照群との比較において、線条体のドパミン ($p < 0.0001$) およびドパミントランスポーター ($p < 0.0001$)、黒質のドパミン作動性ニューロン ($p < 0.001$) 等、すべてのドパミン作動系マーカーが大きく低下していた。PD 患者の

尾状核では、対照群との比較において、セロトニンの著明な喪失が観察されたが ($p < 0.001$) (被殻では観察されなかった)、線条体のセロトニントランスポーターレベルや背側縫線核のセロトニン作動性ニューロン密度に群間差は認められなかった。この結果から、PD 患者のセロトニン作動系は構造ではなく機能が変化していることが示唆された。線条体のセロトニン作動系およびドパミン作動系マーカーのレベルに関し、ジスキネジアを伴う PD 患者と伴わない PD 患者、またジスキネジアの臨床的重症度で分類した症例間において差はみられなかった。線条体のセロトニンマーカーと L-ドパ誘発性ジスキネジアの発症率および重症度との間に相関はなかったことから、損傷がなく正常に機能するセロトニン作動系は、PD 患者のジスキネジア発症のリスク因子とはならないことが示唆される。

● KEY WORD ● パーキンソン病, レボドパ誘発性ジスキネジア, セロトニン, ドパミン, 線条体

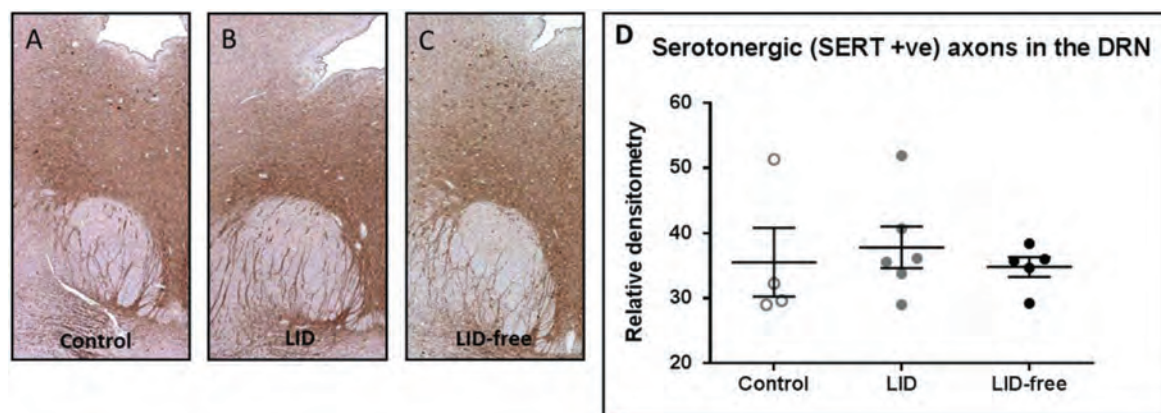


Figure 2 対照被験者 (A), 重度の L-ドパ誘発性ジスキネジア (LID) を伴う PD 症例 (B), LID を伴わない PD 症例 (C) における背側縫線核のセロトニン作動性 (SERT 陽性) 軸索。SERT の相対密度を群間で比較した (D)。統計解析には Kruskal-Wallis 検定を用いた。値は平均値 ± SEM。スケールバーは 1 mm を示す。DRN = 背側縫線核 (dorsal raphe nuclei)。

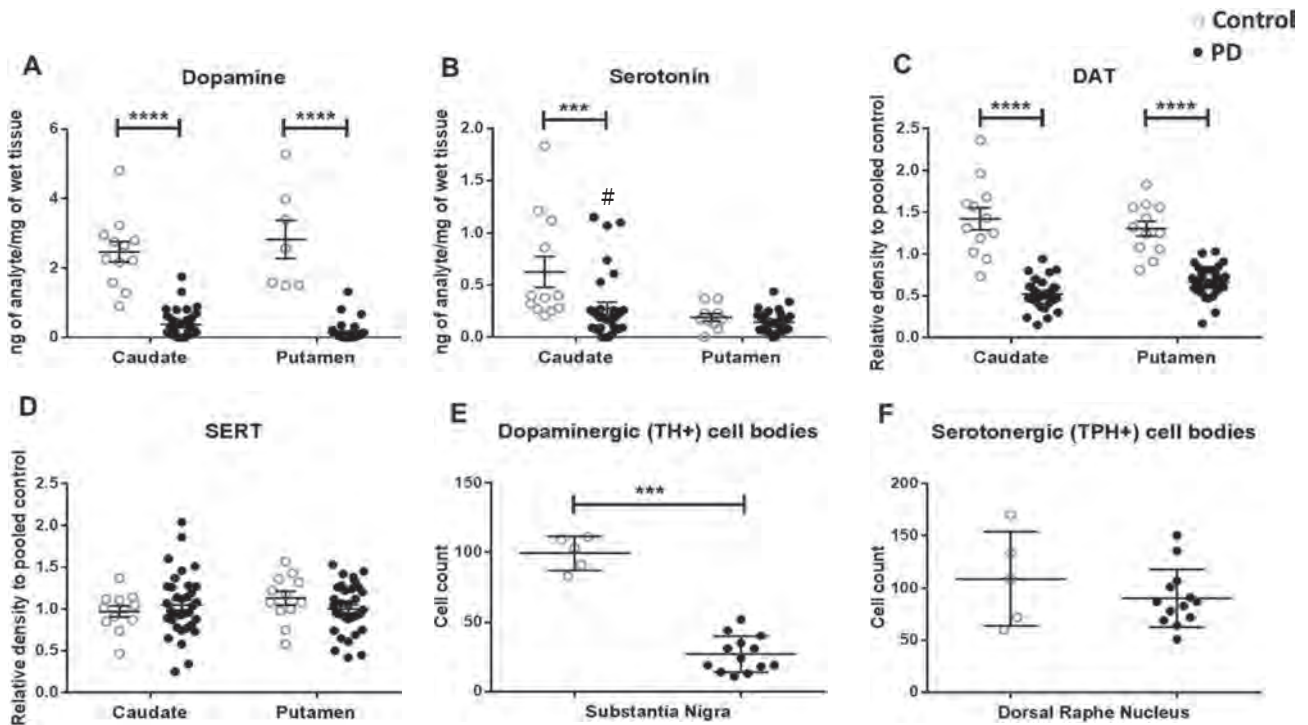


Figure 1 PD 患者群と年齢をマッチさせた対照群におけるドーパミン作動系マーカーとセロトニン作動系マーカーの比較。ドーパミン含有量 (A), セロトニン含有量 (B), ドーパミントランスポーター密度 (C), セロトニントランスポーター密度 (D) を剖検の線条体組織で評価した。一部の被験者群において、黒質のドーパミン作動性 (TH 陽性) 細胞数 (E) と背側縫線核のセロトニン作動性 (TPH 陽性) 細胞数 (F) を比較した。統計解析には Mann-Whitney 検定を用いた。値は平均値 $\pm$ SEM。# は外れ値を示す。この外れ値を除外した場合でも、尾状核の 5-HT の低下は統計学的に有意であった ($p < 0.001$)。PD = パーキンソン病, TH = チロシンヒドロキシラーゼ抗体 (tyrosine hydroxylase antibody), TPH = トリプトファンヒドロキシラーゼ抗体 (tryptophan hydroxylase antibody)

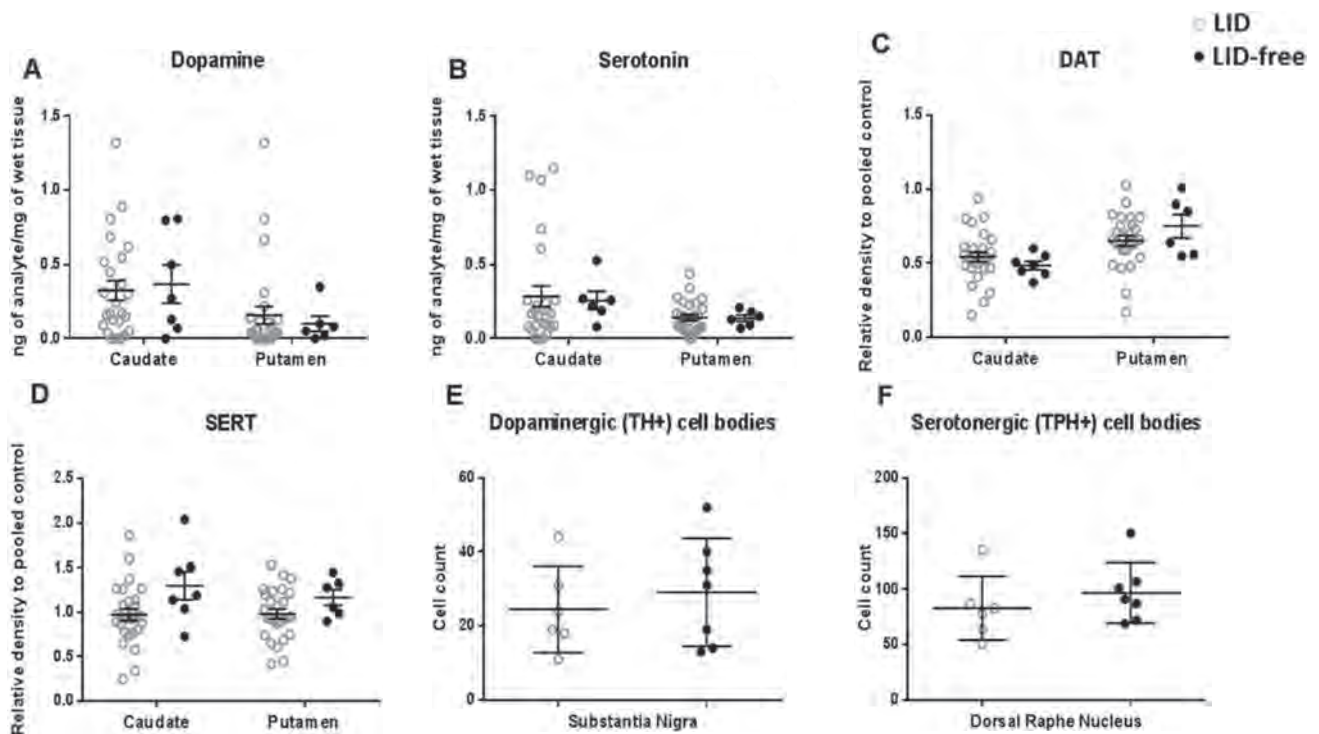


Figure 3 L-ドーパミン誘発性ジスキネジア (LID) を伴う PD 患者と LID を伴わない PD 患者におけるドーパミン作動系マーカーとセロトニン作動系マーカーの比較。ドーパミン含有量 (A), セロトニン含有量 (B), ドーパミントランスポーター密度 (C), セロトニントランスポーター密度 (D) を剖検の線条体組織で評価した。一部の被験者群において、黒質のドーパミン作動性 (TH 陽性) 細胞数 (E) と背側縫線核のセロトニン作動性 (TPH 陽性) 細胞数 (F) を比較した。統計解析には Mann-Whitney 検定を用いた。値は平均値 $\pm$ SEM。TH = チロシンヒドロキシラーゼ抗体, TPH = トリプトファンヒドロキシラーゼ抗体

パーキンソン病患者における血漿アポリポ蛋白質 A1 濃度の低値と同遺伝子型との関連性

Lower Plasma Apolipoprotein A1 Levels Are Found in Parkinson's Disease and Associate With Apolipoprotein A1 Genotype

Christine R. Swanson, PhD,* Katherine Li, BA, Travis L. Unger, BS, Michael D. Gallagher, BS, Vivianne M. Van Deerlin, MD, PhD, Pinky Agarwal, MD, James Leverenz, MD, John Roberts, MD, Ali Samii, MD, Rachel Goldmann Gross, MD, Howard Hurtig, MD, Jacqueline Rick, PhD, Daniel Weintraub, MD, John Q. Trojanowski, MD, PhD, Cyrus Zabetian, MD, and Alice S. Chen-Plotkin, MD

*Department of Neurology, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Movement Disorders, Vol. 30, No. 6, 2015, pp. 805–812

新規の血漿バイオマーカーの発見は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の新たな治療法につながる可能性がある。本研究では、血漿アポリポ蛋白質 A1 (apolipoprotein A1; ApoA1) の PD リスクマーカーとしての役割を探索し、血漿 ApoA1 濃度に対する APOA1 プロモーター領域変異の影響を評価する。ある臨床施設で登録した PD 患者 301 例、健常対照被験者 (normal control; NC) 80 例および他の神経変性疾患の被験者 165 例からなる discovery cohort (コホート 1) と、別の臨床施設から登録した PD 患者 158 例からなる replication cohort (コホート 2) において、血漿 ApoA1 および一塩基多型 (rs670) を分析した。さらに、両施設から登録した PD 患者 1,494 例と NC 925 例の第 3 のコホートにおいて、rs670 の遺伝子型を解析した。PD 患者は、NC および他の神経変性疾患の被験者との比較において、血漿 ApoA1 濃度が低

かった ($p < 0.001$, 両者の比較)。さらに、PD 患者において血漿 ApoA1 濃度は APOA1 プロモーター領域多型 (rs670) の遺伝子型と関連していた。具体的には、コホート 1 ($p = 0.009$) とコホート 2 (PD 患者 158 例, $p = 0.024$) の両者において、rs670 のメジャーアリル (G) のホモ接合体で血漿 ApoA1 濃度が低かった。さらに、PD 患者 1,930 例と NC 997 例において rs670 の遺伝子型の頻度を比較すると、rs670 の GG 遺伝子型が PD と関連する傾向にあった (オッズ比: 1.1, $p = 0.10$)。本結果から得られるモデルとして、循環血中 ApoA1 濃度は PD 発症リスクの層別化に役立ち、ApoA1 濃度高値は PD 発症からの相対的な保護を示唆するものと考えられる。今後の研究では、PD の新たな治療戦略として、ApoA1 の調節について評価する必要がある。

● KEY WORD ● アポリポ蛋白質 A1, パーキンソン病, バイオマーカー, 遺伝子型, ApoA1

Table 2 PD 患者における血漿 ApoA1 濃度の低値

Outcome	Predictor(s) ^a	P Value	Direction
Plasma ApoA1	PD	PD	<0.001
	PD + Age + Sex	PD	<0.001
		Age	<0.001
		Male Sex	<0.001
PD vs. normal	Plasma ApoA1	ApoA1	0.002
	Plasma ApoA1 + Age + Sex	ApoA1	<0.001
		Age	<0.001
		Male Sex	0.326
	Plasma ApoA1 + Age + Sex + rs670	ApoA1	<0.001
		Age	<0.001
		Male Sex	0.329
		rs670 GG	0.207
			n/a

*線形回帰 (上段) およびロジスティック回帰 (下段) モデルにおいて、血漿 ApoA1 濃度は PD の有無と有意に関連し、PD 患者で低かった。この関連性は、年齢、性別および rs670 遺伝子型で補正後も維持された。ロジスティック回帰では、2 項回帰モデルにおいて 2 つのカテゴリ (PD 対 健常) のみを転帰として評価した。コホート 2 には群間比較のための対照群が含まれていないため、コホート 1 の結果を示している。

n/a = 該当せず

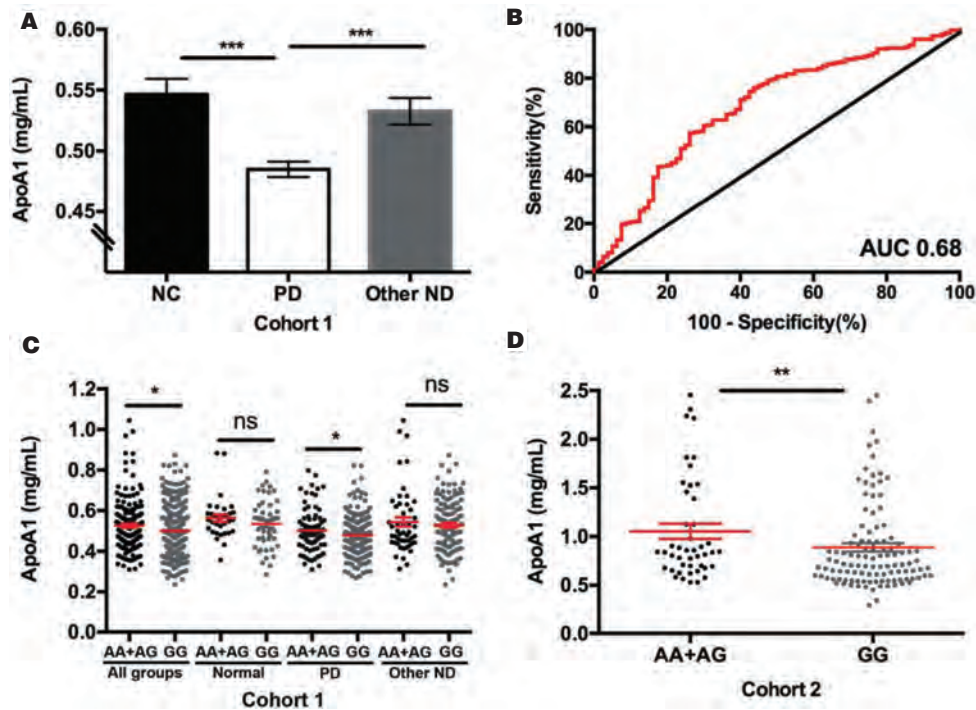


Figure 1 血漿 ApoA1 濃度は疾患カテゴリーおよび rs670 遺伝子型により異なる。コホート 1 では、PD 患者の血漿 ApoA1 濃度は他のサブグループに比べて低かった (**A**)。血漿 ApoA1 の AUC は 0.68 (95% CI: 0.65~0.75, $p < 0.001$) であり、PD 患者と健常者との識別に関する ROC を赤色で示している (**B**)。rs670 GG 保有者は血漿 ApoA1 濃度が低かった (**C**)。コホート 2 (PD 患者のみ) でも、血漿 ApoA1 濃度は rs670 GG 保有者で低かった (**D**)。各群について平均値 $\pm$ 平均値の標準誤差を示す。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 。

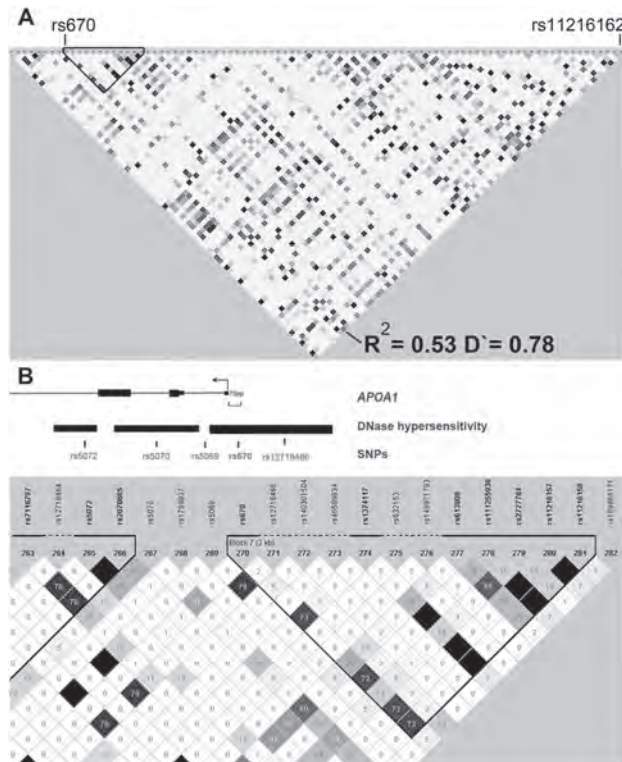


Figure 2 APOA1 遺伝子領域の連鎖不均衡構造と機能エレメント。rs670 を含むハプロタイプブロック (2 kb) は (**A**) および (**B**) の三角形で囲まれた部分である。NINDS-PD GWAS²⁵ による rs670 の最良 SNP プロキシ (rs11216162) は、rs670 と中等度の相関を示すにすぎず ($r^2 = 0.53$)。rs670 は DNase 高感受性部位⁴³ と重複している。黒色のブロックは $r^2 = 1$ 、白色は $r^2 = 0$ 、灰色は中間的な r^2 値を示す。

Table 3 PD 患者群と対照群における rs670 遺伝子型の分布

N ^a		MAF rs670		
PD	1930	0.168		
NC	997	0.180		
A-dominant Model				
	AA/AG (%)	GG (%)	Chi-Square	
PD	579 (30.0)	1,351 (70.0)	$\chi^2 = 1.63$	
NC	322 (32.3)	675 (67.7)	$P = 0.101$	
Codominant Model				
	AA (%)	AG (%)	GG (%)	C-A Test
PD	70 (3.6)	509 (26.4)	1,351 (70.0)	$\chi^2 = 1.15$
NC	36 (3.6)	286 (28.8)	675 (67.7)	$P = 0.142$

^a 非ラテン系被験者 (2,927 例) の rs670 遺伝子型を解析し、PD 患者と神経学的に正常な対照被験者との間で遺伝子型の頻度を比較した。 p 値は、予測される関連の方向性を考慮し、片側検定で算出している。

C-A Test = Cochran-Armitage の傾向検定

※日本語版注釈: Figure 2 の参考文献は下記をご参照ください。

25. Simon-Sanchez J, Schulte C, Bras JM, et al. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. Nat Genet 2009;41:1308-1312.
43. ENCODE Project Consortium, Bernstein BE, Birney E, Dunham I, Green ED, Gunter C, Snyder M. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. Nature 2012;489: 57-74.

パーキンソン病における嗅覚障害：喫煙による好影響

Olfactory Dysfunction in Parkinson's Disease: Positive Effect of Cigarette Smoking

James D. Sharer,* Fidas E. Leon-Sarmiento, MD, PhD, James F. Morley, MD, PhD, Daniel Weintraub, MD, and Richard L. Doty, PhD

*Smell and Taste Center, Department of Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Movement Disorders, Vol. 30, No. 6, 2015, pp. 859–862

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) のリスクが喫煙により有意に低下することを示す強力なエビデンスが、60 件を超える疫学研究から得られている。一般に、現在喫煙中の人および喫煙歴のある人の PD 発症リスクは、喫煙歴のない人に比べて低い。一般集団において喫煙は嗅覚に悪影響を及ぼすが、これとは対照的に喫煙中の PD 患者は、喫煙しない PD 患者と比較した場合、PD の主な非運動感覚症状である嗅覚障害の重症度が低い可能性が、近年示唆されている。

方法

PD 患者 323 例と年齢、性別および喫煙歴（喫煙歴なし、喫煙歴はあるが現在喫煙していない、現在喫煙中）をそれぞれ厳密にマッチさせた対照被験者 323 例において、University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) のスコアを評価した。

結果

PD 患者群の UPSIT スコアは対照群よりもはるかに低かった ($p < 0.0001$)。現在喫煙中の PD 患者では、喫煙歴のない PD 患者および喫煙歴はあるが現在喫煙していない PD 患者との比較において、嗅覚機能の相対的低下が小さかった（それぞれ $p = 0.0005$ および $p = 0.0019$ ）。女性の PD 患者は対応する男性の PD 患者よりも UPSIT の成績が良好であり、この男女差は対照群よりも PD 患者群で大きかった [UPSIT スコアの男女差：PD 患者群 3.66 ポイント ($p < 0.0001$) 対 対照群 1.07 ポイント ($p < 0.06$)]。年齢に伴う UPSIT スコアの低下が全般的に認められた ($p < 0.0001$)。嗅覚機能と喫煙量（年間の箱数を単位とする）との間に明らかな関連は認められなかった。

結論

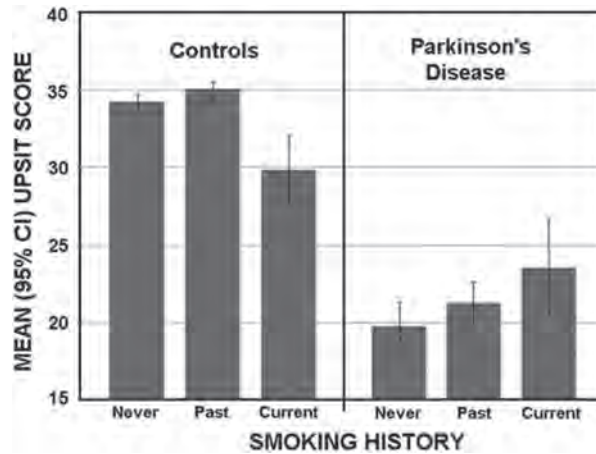
現在喫煙中の PD 患者では、現在喫煙中の非 PD 対照被験者で観察される喫煙に関連した嗅覚の低下が認められない。この現象の生理学的基礎はなお不明である。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 嗅覚, 精神物理学, UPSIT, 喫煙, L-ドパ

Table 1 被験者の背景

Subject Group	Smoking Status	Sex	N	Mean Age (SD)	No. With H & Y Score	Mean H & Y Score (SD)	Number Taking PD-Related Medications
PD	Never	M	111	62.9 (10.6)	87	2.2 (0.7)	39
		F	39	66.6 (8.2)	10	2.3 (1.1)	39
	Past	M	111	67.1 (9.8)	90	2.4 (0.8)	35
		F	39	64.1 (9.4)	25	2.3 (0.9)	23
	Current	M	17	58.8 (11.3)	10	2.4 (0.7)	5
		F	6	69.0 (6.9)	2	3.0 (0.0)	3
Control	Never	M	111	62.8 (10.6)	NA	NA	NA
		F	39	66.7 (8.3)	NA	NA	NA
	Past	M	111	67.0 (9.8)	NA	NA	NA
		F	39	63.7 (9.1)	NA	NA	NA
	Current	M	17	58.7 (11.4)	NA	NA	NA
		F	6	68.8 (6.7)	NA	NA	NA

NA = 該当せず

**Figure 1** 3種類の喫煙歴別に示した対照群およびPD患者群のUPSITの平均スコア(95% CI)。

Movement Disorders Vol. 30 No. 4

Obituary

Theodore Lionel Sourkes obituary

A. Claudio Cuello and Moussa Youdim

Movement Disorders April 2015 30:446–447

Reviews

Tourette syndrome deep brain stimulation: A review and updated recommendations

Lauren E. Schrock, et al.

Movement Disorders April 2015 30:448–471

★ Dopamine signals and physiological origin of cognitive dysfunction in Parkinson's disease

Masayuki Matsumoto

Movement Disorders April 2015 30:472–483

Scientific Perspectives

Zooming in on the small: The plasticity of striatal dendritic spines in L-DOPA-Induced dyskinesia

Tim Fieblinger and M. Angela Cenci

Movement Disorders April 2015 30:484–493

Viewpoint

Enteric glial cells: New players in Parkinson's disease?

Thomas Clairembault, et al.

Movement Disorders April 2015 30:494–498

Hot Topics

VPS35 and EIF4G1 interactions and novel candidate genes for PD: From genes to pathways and back

Roberto Erro

Movement Disorders April 2015 30:499

Research Articles

★ Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: Final 12-month, open-label results

Hubert H. Fernandez, et al.

Movement Disorders April 2015 30:500–509

★ EuroInf: A Multicenter Comparative Observational Study of Apomorphine and Levodopa Infusion in Parkinson's Disease

Pablo Martinez-Martin, et al.

Movement Disorders April 2015 30:510–516

★ In vivo gastric detection of α -synuclein inclusions in Parkinson's disease

Álvaro Sánchez-Ferro, et al.

Movement Disorders April 2015 30:517–524

Development and validation of a clinical scale for rating the severity of Blepharospasm

Giovanni Defazio, et al.

Movement Disorders April 2015 30:525–530

★ A population-based study on combined markers for early Parkinson's disease

Sinem Tunc, et al.

Movement Disorders April 2015 30:531–537

Familial aggregation of Parkinson's disease in the Faroe Islands

Maria Skaalum Petersen, et al.

Movement Disorders April 2015 30:538–544

Is the Parkinson anxiety scale comparable across raters?

Maria João Forjaz, et al.

Movement Disorders April 2015 30:545–551

Statins, plasma cholesterol, and risk of Parkinson's disease: A prospective study

Xuemei Huang, et al.

Movement Disorders April 2015 30:552–559

Vitamin D from different sources is inversely associated with Parkinson disease

Liyong Wang, et al.

Movement Disorders April 2015 30:560–566

★ Microstructural changes in white matter associated with freezing of gait in Parkinson's disease

Sarah Vercruysse, et al.

Movement Disorders April 2015 30:567–576

Brief Reports

Parkinson's disease correlates with promoter methylation in the α -synuclein gene

Lasse Pihlstrøm, et al.

Movement Disorders April 2015 30:577–580

Genetic variability of the retromer cargo recognition complex in parkinsonism

Emil K. Gustavsson, et al.

Movement Disorders April 2015 30:580–584

Selective changes of ocular vestibular myogenic potentials in Parkinson's disease

Monika Pötter-Nerger, et al.

Movement Disorders April 2015 30:584–589

Effects of rasagiline on the progression of nonmotor scores of the MDS-UPDRS

Werner Poewe, et al.

Movement Disorders April 2015 30:589–592

Angiotensin-converting enzyme inhibitors and bacterial pneumonia in patients with Parkinson disease

Han-Cheng Wang, et al.

Movement Disorders April 2015 30:593–596

Movement Disorders Vol. 30 No. 5

Reviews

Paraphilias and paraphilic disorders in Parkinson's disease: A systematic review of the literature

Paolo Solla, et al.

Movement Disorders April 2015 30:604–613

Treatable causes of cerebellar ataxia

Adolfo Ramirez-Zamora, et al.

Movement Disorders April 2015 30:614–623

Scientific Perspectives

Spotlight on movement disorders: What optogenetics has to offer

Mark A. Rossi, et al.

Movement Disorders April 2015 30:624–631

Viewpoint

Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus: All That Glitters Isn't Gold?

Salvatore Galati and Alessandro Stefani

Movement Disorders April 2015 30:632–637

Hot Topics

Altered cholinergic neurotransmission in Tourette syndrome
Christos Ganos and Andreas Hartmann
Movement Disorders April 2015 30:638

Research Articles

★ Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease: How Much You Fall or How Low You Go?

Jose-Alberto Palma, et al.
Movement Disorders April 2015 30:639–645

★ Droxidopa for the Short-Term Treatment of Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease (nOH306B)

Robert A. Hauser, et al.
Movement Disorders April 2015 30:646–654

Altered structure of cortical sulci in Gilles de la Tourette syndrome: Further support for abnormal brain development

Julia Muellner, et al.
Movement Disorders April 2015 30:655–661

In vivo neurometabolic profiling in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 7

Isaac M. Adanyeguh, et al.
Movement Disorders April 2015 30:662–670

★ Resting-state frontostriatal functional connectivity in Parkinson's disease—related apathy

Hugo Cesar Baggio, et al.
Movement Disorders April 2015 30:671–679

Patterns of cortical thinning in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder

Shady Rahayel, et al.
Movement Disorders April 2015 30:680–687

Patterns of cortical thickness associated with impulse control disorders in Parkinson's disease

Roberta Biundo, et al.
Movement Disorders April 2015 30:688–695

Long-term cognitive follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders

Chiara Siri, et al.
Movement Disorders April 2015 30:696–704

International validation of a behavioral scale in Parkinson's disease without dementia

Isabelle Rieu, et al.
Movement Disorders April 2015 30:705–713

Incidence and prevalence of Parkinson's disease among Navajo people living in the Navajo nation

Paul H. Gordon, et al.
Movement Disorders April 2015 30:714–720

Brief Reports

The impact of rare variants in *FUS* in essential tremor

Franziska Hopfner, et al.
Movement Disorders April 2015 30:721–724

Entacapone and Prostate Cancer Risk in Patients With Parkinson's Disease

Pasi Korhonen, et al.
Movement Disorders April 2015 30:724–728

Cognitive profile of *LRRK2*-related Parkinson's disease

Sindhu Srivatsal, et al.
Movement Disorders April 2015 30:728–733

Relationship of age of onset and family history in Parkinson disease

Matthew J. Barrett, et al.
Movement Disorders April 2015 30:733–735

Predictors of response to a cognitive behavioral intervention for impulse control behaviors in Parkinson's disease

David Okai, et al.
Movement Disorders April 2015 30:736–739

Movement Disorders Vol. 30 No. 6

Reviews

Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in the treatment of motor signs in Parkinson's disease: A quantitative review of the literature

Anosha Zanjani, et al.
Movement Disorders May 2015 30:750–758

Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis

Melina G.H.E. den Brok, et al.
Movement Disorders May 2015 30:759–769

The role of ATP13A2 in Parkinson's disease: Clinical phenotypes and molecular mechanisms

Jin-Sung Park, et al.
Movement Disorders May 2015 30:770–779

Viewpoint

Parkinsonism following neuroleptic exposure: A double-hit hypothesis?

Roberto Erro, et al.
Movement Disorders May 2015 30:780–785

Hot Topics

Placebo effect in Parkinson's disease: Harnessing the mind in the treatment of PD

Kaviraja Udupa and Susan H. Fox
Movement Disorders May 2015 30:786

Prediagnostic presentation of Parkinson's disease in primary care: A case-control study

Brit Mollenhauer
Movement Disorders May 2015 30:787

Research Articles

★ Amantadine extended release for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASED Study)

Rajesh Pahwa, et al.
Movement Disorders May 2015 30:788–795

★ Serotonergic markers in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias

Perdita Cheshire, et al.
Movement Disorders May 2015 30:796–804

★ Lower plasma apolipoprotein A1 levels are found in Parkinson's disease and associate with apolipoprotein A1 genotype

Christine R. Swanson, et al.
Movement Disorders May 2015 30:805–812

Low-variance RNAs identify Parkinson's disease molecular signature in blood

Maria D. Chikina, et al.

Movement Disorders May 2015 30:813–821

Somatosensory temporal discrimination in essential tremor and isolated head and voice tremors

Antonella Conte, et al.

Movement Disorders May 2015 30:822–827

H-ABC syndrome and DYT4: Variable expressivity or pleiotropy of TUBB4 mutations?

Roberto Erro, et al.

Movement Disorders May 2015 30:828–833

Oscillatory head movements in cervical dystonia: Dystonia, tremor, or both?

Aasef G. Shaikh, et al.

Movement Disorders May 2015 30:834–842

Brief Reports

Antisaccades and executive dysfunction in early drug-naïve Parkinson's disease: The discovery study

Chrystalina A. Antoniadou, et al.

Movement Disorders May 2015 30:843–847

Impact of Parkinson's disease risk loci on age at onset

Christina M. Lill, et al.

Movement Disorders May 2015 30:847–850

Genetic risk and age in Parkinson's disease: Continuum not stratum

Mike A. Nalls, et al.

Movement Disorders May 2015 30:850–854

Mosaic dominant *TUBB4A* mutation in an inbred family with complicated hereditary spastic paraplegia

Dahlia Kancheva, et al.

Movement Disorders May 2015 30:854–858

★ Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: Positive effect of cigarette smoking

James D. Sharer, et al.

Movement Disorders May 2015 30:859–862

Platelet mitochondrial activity and pesticide exposure in early Parkinson's disease

Jeff M. Bronstein, et al.

Movement Disorders May 2015 30:862–866

Diminished event-related cortical arousals and altered heart rate response in Parkinson's disease

Michael Sommerauer, et al.

Movement Disorders May 2015 30:866–870