



Movement Disorders

日本語版 Vol.4 No.9 October 2016

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

徳島大学医学部神経内科 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



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

日本語版 Vol.4 No.9 October 2016

監 修

水野 美邦 順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一 福島県立医科大学医学部
神経内科学講座 教授

梶 龍兒 徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

近藤 智善 医療法人社団友志会
リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔 京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科
薬物療法・神経内科 教授

服部 信孝 順天堂大学医学部神経学講座 教授

望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本 光利 高松神経内科クリニック

Contents

- ドパミン不足によらないパーキンソニズム患者サブタイプにおける非運動症状の進行..... 2
- パーキンソン病における認知症ではミトコンドリア複合体I欠乏の増強がみられる..... 4
- パーキンソン病における神経細胞のインフラマソームのCdk5依存性活性化..... 6
- 本態性振戦におけるプルキンエ細胞喪失：ランダムサンプリング法による細胞の定量と隣接細胞間距離解析 (nearest neighbor analysis)..... 8
- 抗精神病薬誘発性パーキンソニズム：臨床病理学的研究..... 10
- Movement Disorders Table of Contents 11

Movement Disorders 日本語版について

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

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

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

ドパミン不足によらないパーキンソニズム患者サブタイプにおける非運動症状の進行

Progression of Nonmotor Symptoms in Subgroups of Patients With Non-Dopamine-Deficient Parkinsonism

Stuart Taylor, BSc,* Joseph Gafton, BSc, Bina Shah, MD, Gennaro Pagano, MD, K. Ray Chaudhuri, MD FRCP, DSc, David J. Brooks, MD, DSc, FRCP, FMedSci, and Nicola Pavese

*Division of Brain Sciences, Imperial College London, UK

Movement Disorders, Vol. 31, No. 3, 2016, pp. 344–351

背景

臨床試験に登録されたパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の 10～15% では、画像検査を行ってもドパミン神経機能に異常がみられない。こうした患者は SWEDDs (scans without evidence of dopaminergic deficit) と呼ばれ、その所見から本患者集団の不均質性が示されている。

方法

試験開始時の画像検査でドパミン神経機能に異常がみられず、パーキンソニズムを呈する患者 41 例のコホートを対象とした。2 年後に評価した最終的な臨床診断と黒質線条体のドパミン機能に基づき、各患者サブグループへと分類した。追跡調査時の診断は、黒質線条体ドパミン画像の正常所見を伴う、臨床的な PD のほぼ確実例または分類不能のパーキンソニズム (「真の」SWEDDs) が 23 例、他の振戦性疾患が 9 例、心因性パーキンソニズムが 5 例であり、4 例では黒質線条体ドパミン機能の低下を伴う PD へと表現型の転換がみられた。SWEDDs 患者サブグループの非運動症状を試験開始時と追跡調査時に評価し、PD 患者 62 例および健常対照被験者 (healthy control; HC) 195 例のランダム・サンプルと比較した。全患者が Parkinson's Progressive Marker's Initiative の登録例であった。

結果

REM 睡眠行動障害、抑うつ、不安および自律神経障害の重症度は HC と比較して真の SWEDDs 患者で高く、さらに PD 患者と比較して真の SWEDDs 患者では抑うつ症状の頻度が高く、心血管障害も高度であった (それぞれ $p = 0.038$, $p = 0.047$)。嗅覚は真の SWEDDs 患者において正常であり、PD 患者と比較して有意に良好であった ($p < 0.001$)。SWEDDs 患者コホートのサブグループ解析の結果、全例がそれぞれの最終的な臨床診断に関係なく、同様の非運動徴候を呈することが明らかになった。本試験の被験者群の非運動症状は、2 年間の追跡調査を通じて安定していた。

結論

症状発現後の比較的早期では、画像検査でドパミン神経機能に異常がみられない、持続的なパーキンソニズムを呈する「真の」SWEDDs 患者を PD 患者と比較すると、両者の気分、心血管機能および嗅覚機能の非運動徴候は異なる。しかし、最終診断が「真の」SWEDDs ではない SWEDDs 患者と比較した場合には、同様の非運動徴候が認められる。

(監訳：高橋 良輔)

● KEY WORD ● 自律神経症状, 非運動症状, 嗅覚, REM 睡眠行動障害, SWEDDs

Table 3 真の SWEDDs 患者, PD 患者および健常対照被験者における自律神経症状の試験開始時の有症率 (%) と重症度 (平均値 ± SD) の比較

| Domain | Diagnosis | | | | | | χ^2 P value |
|---------------------|----------------------------|-------------|----------------------|-------------|------------------------------|-------------|---------------------|
| | Healthy controls (n = 195) | | True SWEDDs (n = 23) | | Parkinson's disease (n = 62) | | |
| | Prevalence (%) | Severity | Prevalence (%) | Severity | Prevalence (%) | Severity | |
| Gastrointestinal | 40.0 | 0.68 ± 1.02 | 78.3 | 3.17 ± 3.43 | 82.3 | 2.27 ± 1.95 | <0.001 ^b |
| Urinary | 91.8 | 3.07 ± 2.14 | 100 | 4.65 ± 3.38 | 93.5 | 4.40 ± 3.19 | 0.342 |
| Cardiovascular | 15.9 | 0.18 ± .45 | 60.9 | 1.09 ± 1.20 | 38.7 | 0.52 ± 0.74 | <0.001 ^b |
| Thermoregulatory | 52.3 | 0.86 ± 1.07 | 69.6 | 2.30 ± 2.36 | 66.1 | 1.21 ± 1.33 | 0.070 |
| Pupillary | 26.2 | 0.29 ± 0.52 | 47.8 | 0.70 ± 0.88 | 32.3 | 0.39 ± 0.66 | 0.082 |
| Sexual ^a | 41.3 | 0.87 ± 1.37 | 70.6 | 1.65 ± 1.62 | 50.0 | 1.07 ± 1.44 | 0.051 |

^a性機能領域の分析対象は, 真の SWEDDs 患者 17 例, PD 患者 54 例, HC 167 例。

^bp < 0.05 で有意。

Table 4 SWEDDs 患者コホート内における非運動症状の試験開始時の重症度と有症率の比較

| Clinical scales | Diagnosis | | | | P value |
|--------------------------|-----------------------------------|---|--|---------------------------------------|--------------------|
| | True SWEDDs (n = 23) Mean ± SD | Psychogenic SWEDDs (n = 5) Mean ± SD | Phenoconverted SWEDDs (n = 4) Mean ± SD | Tremulous SWEDDs (n = 9) Mean ± SD | |
| ESS | 7.00 ± 4.63 | 10.00 ± 2.00 | 3.50 ± 2.38 | 7.78 ± 5.07 | 0.066 |
| Prevalence of EDS | 21.7% | 40.0% | 0% | 33.3% | 0.488 |
| GDS-15 | 3.74 ± 4.10 | 6.00 ± 5.34 | 1.00 ± 1.41 | 2.56 ± 3.75 | 0.310 |
| Prevalence of depression | 34.8% | 60.0% | 0% | 11.1% | 0.127 |
| RBDSQ | 4.48 ± 3.19 | 5.60 ± 2.07 | 2.00 ± 0.82 | 4.00 ± 3.24 | 0.135 |
| Prevalence of RBD | 30.4% | 40.0% | 0% | 20.0% | 0.540 |
| STAI Y1 | 37.17 ± 9.81 | 38.20 ± 9.01 | 26.75 ± 6.80 | 30.78 ± 9.52 | 0.101 |
| STAI Y2 | 35.52 ± 9.39 | 37.80 ± 13.35 | 27.75 ± 6.90 | 31.44 ± 8.96 | 0.238 |
| SCOPA-AUT ^a | 11.91 ± 9.09 | 16.40 ± 7.57 | 4.75 ± 1.89 | 13.44 ± 12.64 | 0.172 |
| MDS-UPDRS 1b | 5.17 ± 4.16 | 9.40 ± 4.39 | 1.25 ± 1.50 | 6.44 ± 4.72 | 0.027 ^b |
| UPSIT | 32.22 ± 6.68 | 28.60 ± 7.44 | 26.75 ± 7.50 | 32.67 ± 3.35 | 0.175 |
| Prevalence of hyposmia | 17.4% | 40.0% | 25.0% | 0% | 0.274 |
| Prevalence of anosmia | 4.3% | 0% | 25.0% | 0% | 0.238 |

^a性機能関連領域を除く。

^bp < 0.05 で有意。

ESS = エップワース眠気尺度 (Epworth Sleepiness Scale), EDS = 日中過眠 (excessive daytime sleepiness), GDS-15 = 15 項目の高齢者用うつ尺度 (Geriatric Depression Scale 15 Item), RBDSQ = REM 睡眠行動障害のスクリーニング質問票 (REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire), STAI Y1 = State-Trait Anxiety Inventory (状態不安), STAI Y2 = State-Trait Anxiety Inventory (特性不安), SCOPA-AUT = Scales for Outcomes in Parkinson's-Autonomic, MDS-UPDRS 1b = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 患者による自己評価形式の質問票パート 1b (日常生活における非運動症状), UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test

Table 5 SWEDDs 患者コホート内における自律神経症状の試験開始時の有症率 (%) と重症度 (平均値 ± SD) の比較

| Domain | Diagnosis | | | | | | | | χ^2 P value |
|---------------------|----------------------|-------------|----------------------------|-------------|-------------------------------|-------------|--------------------------|-------------|--------------------|
| | True SWEDDs (n = 23) | | Psychogenic SWEDDs (n = 5) | | Phenoconverted SWEDDs (n = 4) | | Tremulous SWEDDs (n = 9) | | |
| | Prevalence (%) | Severity | Prevalence (%) | Severity | Prevalence (%) | Severity | Prevalence (%) | Severity | |
| Gastrointestinal | 78.3 | 3.17 ± 3.43 | 80.0 | 4.40 ± 3.58 | 25.0 | 0.50 ± 1.00 | 100 | 3.56 ± 2.70 | 0.028 ^b |
| Urinary | 100 | 4.65 ± 3.38 | 100 | 5.80 ± 2.39 | 100 | 2.75 ± 0.96 | 100 | 5.67 ± 5.29 | 1.000 |
| Cardiovascular | 60.9 | 1.09 ± 1.20 | 60.0 | 2.60 ± 2.79 | 25.0 | 0.25 ± 0.50 | 55.6 | 1.11 ± 1.90 | 0.612 |
| Thermoregulatory | 69.6 | 2.30 ± 2.36 | 100 | 3.00 ± 1.58 | 50.0 | 0.75 ± 0.96 | 55.6 | 2.44 ± 3.09 | 0.304 |
| Pupillary | 47.8 | 0.70 ± 0.88 | 40.0 | 0.60 ± 0.89 | 25.0 | 0.50 ± 1.00 | 44.4 | 0.67 ± 1.00 | 0.860 |
| Sexual ^a | 70.6 | 1.65 ± 1.62 | 60.0 | 2.00 ± 2.83 | 25.0 | 1.00 ± 2.00 | 62.5 | 1.88 ± 2.10 | 0.303 |

^a性機能領域の分析対象は, 真の SWEDDs 患者 17 例, 心因性 SWEDDs 患者 5 例, 表現型の転換がみられた SWEDDs 患者 4 例, 振戦性 SWEDDs 患者 8 例。

^bp < 0.05 で有意。

SD = 標準偏差, SWEDDs = 画像検査でドパミン神経機能の異常を示すエビデンスがみられない (scans without evidence of dopaminergic deficit)

パーキンソン病における認知症ではミトコンドリア複合体 I 欠乏の増強がみられる

Dementia in Parkinson's Disease Is Associated With Enhanced Mitochondrial Complex I Deficiency

Ariana P. Gatt, PhD,* Olivia F. Duncan, BSc, Johannes Attems, MD, Paul T. Francis, PhD, Clive G. Ballard, MD, PhD, and Joseph M. Bateman, PhD

*Wolfson Center for Age-Related Diseases, King's College London, Guy's Campus, London, United Kingdom

Movement Disorders, Vol. 31, No. 3, 2016, pp. 352–359

背景

認知症はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者によくみられる所見の1つであるが、PDにおける認知症 (Parkinson's disease dementia; PDD) の発症に伴う神経病理学的な変化については、部分的にしか理解されていない。ミトコンドリアの機能障害はPDの顕著な特徴の1つであるが、これまでPDDにおける検討は行われていない。

方法

分子的小および生化学的手法を用い、剖検で得た前頭前皮質組織のミトコンドリアの活性および量を検討した。病理学的に確認されたPDおよびPDD症例群、年齢をマッチさせた対照群の組織において、ミトコンドリア酵素複合体ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド:ユビキノン酸化還元酵素 (複合体Iとも呼ばれ、ミトコンドリア呼吸鎖の最初の酵素である) の活性、ミトコンドリアDNAレベル、ミトコンドリア蛋白質の発現を分析した。

結果

複合体Iの活性はPDD症例で有意に低下しており (27%の低下, Tukeyの事後検定を伴う分散分析, $p < 0.05$), ミトコンドリアDNAレベルもPDD症例では対照群に比べて有意に低下していたが (18%の低下, Dunnの多重比較検定を伴うKruskal-Wallis分散分析, $p < 0.05$), PD症例ではいずれにも有意な低下は認められなかった。全体として、PDおよびPDD症例のミトコンドリア蛋白質の発現は対照群と同様であり、PDまたはPDDにおいてミトコンドリアの生合成への影響はみられなかった。

結論

PDD患者の前頭前皮質では、ミトコンドリア複合体Iの活性およびミトコンドリアDNAレベルが低下しているが、ミトコンドリア蛋白質の発現量には変化がみられない。したがって、前頭前皮質におけるミトコンドリア複合体Iの欠乏およびミトコンドリアDNAの低下は、PD患者における認知症の顕著な特徴の1つであると考えられる。

(監訳: 服部 信孝)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 認知症, ミトコンドリア, 複合体I, ミトコンドリアDNA

Table 1 本研究で検討した対照群, PD症例群, PDD症例群の臨床情報^a

| Variable | Control | PD | PDD |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Age of death: Mean \pm SD, y | 80.52 \pm 8.86 (n = 33) | 79.07 \pm 7.104 (n = 41) | 80.15 \pm 5.41 (n = 40) |
| Males (%) | 18 (54.5) | 26 (63.4) | 23 (59.0) |
| PD duration: Mean \pm SD, y | — | 11.63 \pm 6.53 (n = 41) | 13.67 \pm 5.97 (n = 29) |
| PD before dementia, Mean \pm SD, y | — | — | 10.07 \pm 5.40 (n = 29) |
| Dementia duration, mean \pm SD, y | — | — | 2.84 \pm 2.60 (n = 37) |
| MMSE score, mean \pm SD | — | — | 13.63 \pm 7.77 (n = 27) |
| Brain, Mean \pm SD, pH | 6.47 \pm 0.28 (n = 24) | 6.63 \pm 0.14 (n = 38) | 6.45 \pm 0.31 (n = 37) |
| PMD: Mean \pm SD, h | 36.69 \pm 19.99 (n = 24) | 15.39 \pm 6.55 (n = 39) | 29.58 \pm 16.06 (n = 38) |
| CERAD (A β) score: Median [IQ range] | 0.00 [0] | 1.00 [2] | 1.00 [2] |
| Braak (tau) stage: Median [IQ range] | 1.00 [1] | 1.00 [0] | 1.00 [1] |
| Lewy body (α -synuclein) score: Median [IQ range] | 0.00 [0] | 2.00 [0] | 3.00 [3] |

PD=パーキンソン病, PDD=パーキンソン病における認知症, SD=標準偏差, MMSE = Mini-Mental State Examination, PMD = 死後経過時間, CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, IQ = 四分位間

^a神経病理学的なデータについては、中央値および統計量を算出できるようにスコアの変換を行った。

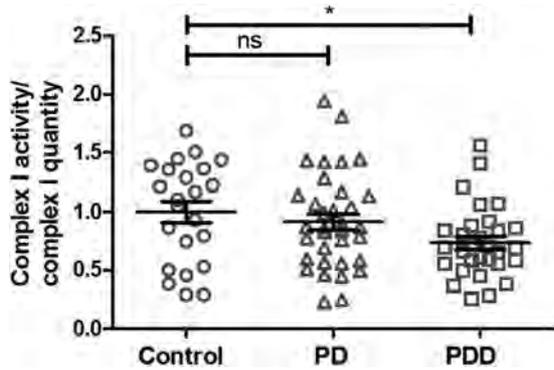


Figure 1 PDD 症例の前頭前皮質では複合体 I の活性が低下している。PD および PDD 症例の前頭前皮質における複合体 I の活性を対照群と比較している (対照 23 例, PD 35 例, PDD 30 例)。水平および垂直バーは平均値 ± 標準誤差 (Tukey の事後検定を伴う分散分析)。* $p < 0.05$ (ns = 非有意)

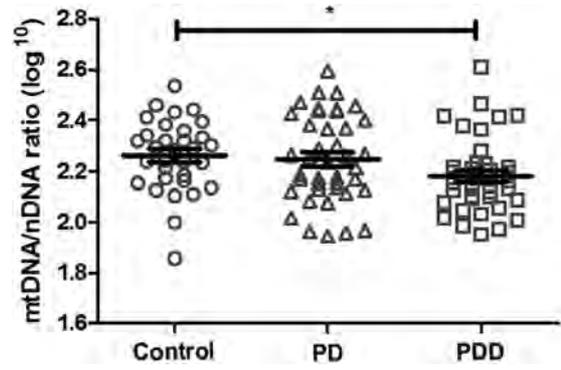


Figure 2 PDD 症例ではミトコンドリア DNA (mtDNA) レベルが低下している。対照群, PD および PDD 症例の前頭前皮質組織における相対 mtDNA レベルの定量ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 解析 (対照 33 例, PD 41 例, PDD 40 例)。水平および垂直バーは平均値 ± 標準誤差 (Dunn の多重比較検定を伴う Kruskal-Wallis 分散分析)。* $p < 0.05$

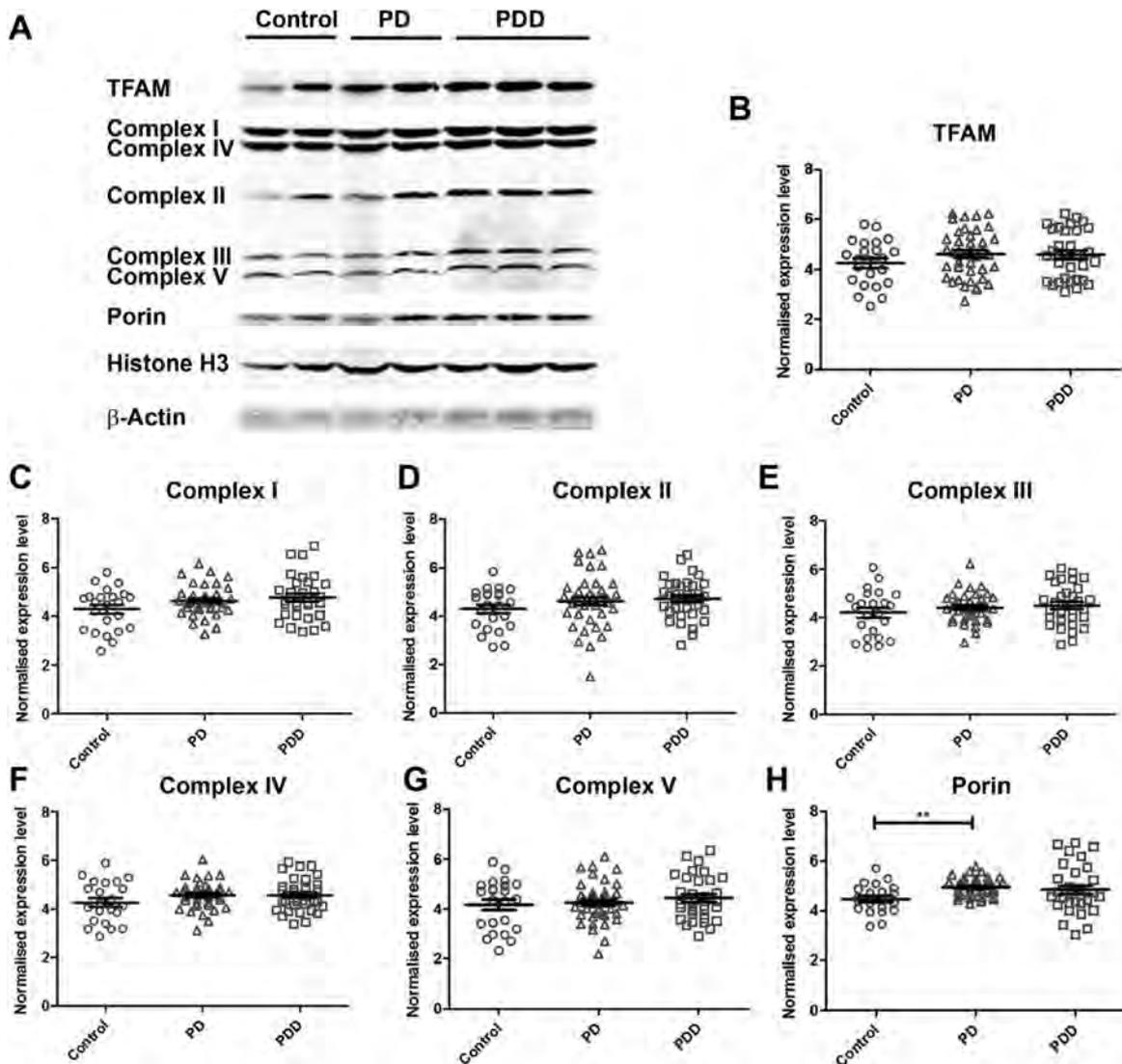


Figure 3 PDD 症例の前頭前皮質組織では、ミトコンドリア転写因子 A (TFAM) およびミトコンドリア電子伝達系の蛋白質の発現に変化はみられない。**A**: 解析した各蛋白質の代表的なウェスタンブロット。**B** ~ **H**: 対照群, PD および PDD 症例の前頭前皮質における、ヒストン H3 で標準化した蛋白質発現レベルの定量結果 (対照 23 例, PD 40 例, PDD 33 例)。水平および垂直バーは平均値 ± 標準誤差 (Dunn の多重比較検定を伴う Kruskal-Wallis 分散分析)。** $p < 0.01$

パーキンソン病における神経細胞のインフラマソームの Cdk5 依存性活性化

Cdk5-Dependent Activation of Neuronal Inflammasomes in Parkinson's Disease

Pei Zhang, MD, PhD,^{*,**,*} Xiao-Yun Shao, MD, PhD, Guang-Jian Qi, MD, PhD, Qiang Chen, MD, Lu-Lu Bu, MD, Li-Jun Chen, MD, Jing Shi, MD, PhD, Jie Ming, MD, PhD, and Bo Tian

^{*}Department of Neurobiology, Tongji Medical School, Huazhong University of Science and Technology, Wuban, Hubei Province, P. R. China

^{**}Key Laboratory of Neurological Diseases, Ministry of Education, Wuban, Hubei Province, P. R. China

^{***}Institute for Brain Research, Huazhong University of Science and Technology, Wuban, Hubei Province, P. R. China

Movement Disorders, Vol. 31, No. 3, 2016, pp. 366–376

背景

インフラマソームはカスパーゼ 1 の活性化と IL-1 β および IL-18 の成熟に介在し、肺疾患、感染症、アルツハイマー病といった多くの疾患に関与することが明確に示されているが、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) との関連性については十分に理解されていない。

方法

神経細胞におけるインフラマソームの発現、成熟および分泌について評価した。1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 急性投与のマウスモデルおよび α -シヌクレインのトランスジェニックマウスモデルを用い、脳の黒質におけるインフラマソームの活性化を検討した。PD 患者と対照被験者において脳脊髄液および血清試料中の IL-1 β および IL-18 濃度を測定した。Cdk5 阻害剤であるロスコピチンと Cdk5 を標的とする欠失により、神経細胞のインフラマソームの活性化におけるサイクリン依存性キナーゼ 5 (cyclin-dependent kinase 5; Cdk5) の役割を評価した。

結果

本研究では、NALP3, ASC, カスパーゼ 1, IL-1 β といったインフラマソームのコア分子の発現を神経細胞において観察した。PD 誘発作用のあるロテノンにより、神経細胞のインフラマソームは活性化され、cleaved form の (カスパーゼ 1 により切断された) IL-1 β および IL-18 の成熟と分泌が、用量および時間依存的に促進された。また、インフラマソームの活性化は、PD マウスモデルの黒質および PD 患者の脳脊髄液において認められた。さらに、Cdk5 がインフラマソームの活性化に必要とされていることが明らかとなり、Cdk5 の阻害および欠失の両者により、PD モデルにおけるインフラマソームの活性化は効果的に遮断された。

結論

以上の結果から、神経細胞のインフラマソームの Cdk5 依存性活性化が PD の進行に関与することが示された。

(監訳：望月 秀樹)

● KEY WORD ● パーキンソン病, インフラマソーム, インターロイキン 1 β , サイクリン依存性キナーゼ 5

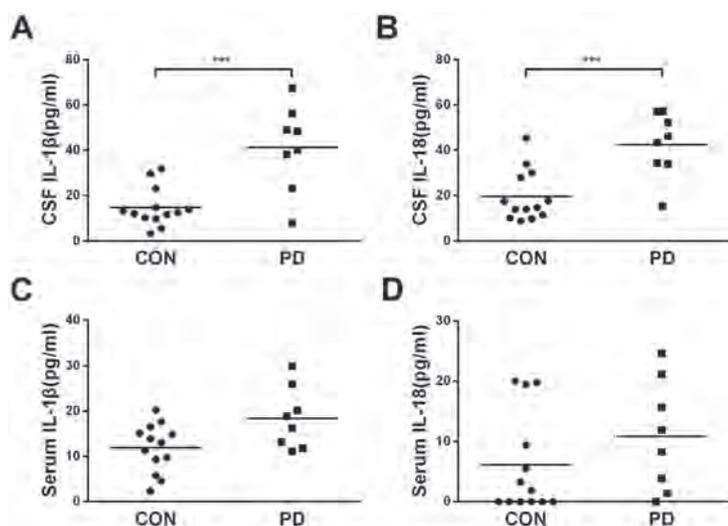


Figure 4 IL-1 β および IL-18 濃度の上昇が PD 患者の脳脊髄液 (CSF) で認められたが、血清では上昇がみられなかった。CSF および血清中の IL-1 β (A, C) および IL-18 (B, D) 濃度を、PD 患者 8 例 (PD, 8 例) および確立された神経疾患のない対照被験者 13 例 (CON, 13 例) において ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) 法で測定した。データは対応のない Student *t* 検定で解析した (**p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001)。

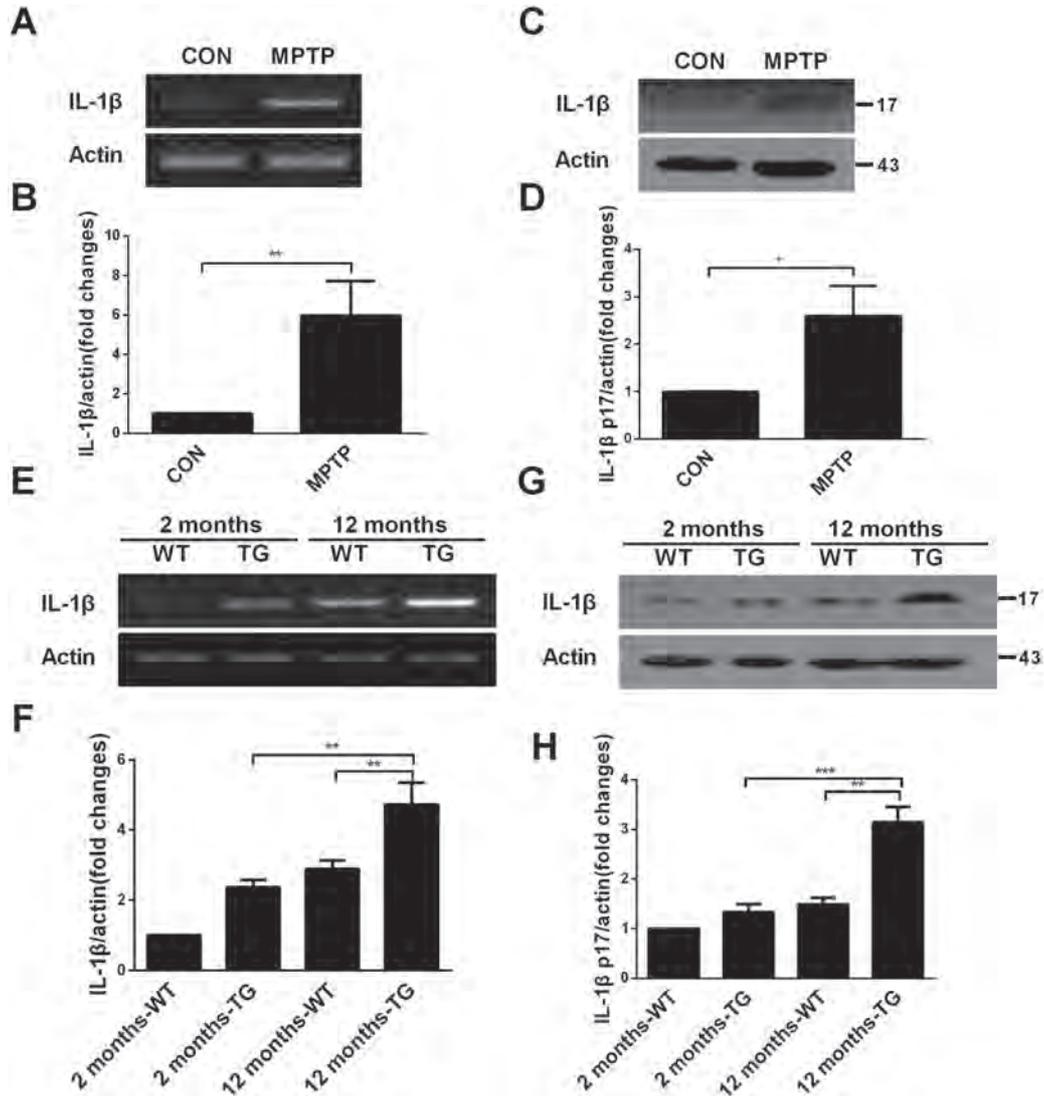


Figure 3 PDのMPTP誘発マウスモデルおよびトランスジェニックマウスモデルにおいて、成熟IL-1 β の増加がみられた。MPTP急性投与のPDモデル(MPTP, 4匹)と対照群(CON, 4匹)の黒質組織を採取し、IL-1 β mRNAおよび成熟IL-1 β (17 KD)の発現レベルをそれぞれRT-PCRおよびウェスタンブロット法で測定した。(A) IL-1 β (上段)とアクチン(内部標準, 下段)のmRNA, (C) 成熟IL-1 β の蛋白質の発現レベル。対照群(CON)との比較による倍率変化(fold change)を下図に示す(それぞれB, D)。若齢(2カ月齢)または高齢(12カ月齢)TgSCNAマウス(TG, 4匹)とその野生型同腹仔(WT, 4匹)を屠殺し、黒質組織を採取してIL-1 β mRNAおよび成熟IL-1 β (17 KD)の発現レベルを測定した。(E, F) IL-1 β (上段)とアクチン(内部標準, 下段)のmRNA, (G, H) 成熟IL-1 β の蛋白質の発現レベル。データはいずれも平均値 \pm SDであり、少なくとも3回の独立した実験の結果を反映させたものである。 $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$ (対応のないStudent *t* 検定)。

本態性振戦におけるプルキンエ細胞喪失： ランダムサンプリング法による細胞の定量と 隣接細胞間距離解析 (nearest neighbor analysis)

Purkinje Cell Loss in Essential Tremor: Random Sampling Quantification and Nearest Neighbor Analysis

Matthew Choe, BA,* Eddy Cortés, MD, Jean-Paul G. Vonsattel, MD, Sheng-Han Kuo, MD, Phyllis L. Faust, MD, PhD, and
Elan D. Louis, MD, MSc

*Department of Pathology and Cell Biology, Columbia University Medical Center and the New York Presbyterian Hospital, New York, New York, USA

Movement Disorders, Vol. 31, No. 3, 2016, pp. 393–401

緒言

本態性振戦症例の剖検では、一部の研究でプルキンエ細胞喪失が確認されているものの、すべての研究で認められているわけではない。そのため、本態性振戦におけるプルキンエ細胞喪失の有無は、なお盛んに議論されている。これまでに実施された研究はごくわずかである。

方法

本態性振戦症例 50 例および年齢をマッチさせた対照 25 例の脳を過去 8 年間にわたり前向きに収集し、本研究の対象とした（我々が以前に実施した大規模症例集積研究の本態性振戦症例 33 例および対照 21 例との重複例はない）。本研究では、以前の研究で用いた手法に加え、ランダムサンプリング法によりプルキンエ細胞層に沿ってプルキンエ細胞を計数し、各標本あたり平均 217 ヶ所を検討した。これにより、切片内のプルキンエ細胞層を広範囲にわたりサンプリングすることが可能であった。また、初の手法として、プルキンエ細胞体間の距離も測定した〔隣接細胞間距離解析 (nearest neighbor analysis)〕。

結果

100 倍視野 15 ヶ所のデータに基づき、プルキンエ細胞数は 3 つのすべての計数基準（細胞体、核および核小体）において、対照群と比較して本態性振戦症例群において少なかった（いずれも $p < 0.001$ ）。また、100 倍視野 15 ヶ所のデータに基づくプルキンエ細胞の線密度は、対照群と比較して症例群において低かった（いずれも $p < 0.001$ ）。同様に、ランダムサンプリング法で測定したプルキンエ細胞の線密度も、3 つのすべての計数基準（細胞体、核および核小体）において、対照群と比較して症例群において低かった（いずれも $p \leq 0.005$ ）。プルキンエ細胞の計数結果と一致して、プルキンエ細胞層に沿った、プルキンエ細胞体間の平均距離は、対照群と比較して症例群において長かった ($p = 0.002$)。

結論

これらのデータから、本態性振戦患者の小脳におけるプルキンエ細胞の神経変性が裏付けられた。

（監訳：近藤 智善）

● KEY WORD ● 本態性振戦, 小脳, プルキンエ細胞, 神経変性, 病理

Table 1 本態性振戦症例群と対照群の臨床および病理学的データ

| | Controls (n = 25) | Essential Tremor Cases (n = 50) | Significance |
|---|-------------------|---------------------------------|---------------------|
| Age, years | 84.9 ± 5.4 | 86.8 ± 5.8 | 0.17 ^a |
| Women | 15 (60.0) | 31 (62.0) | 0.87 ^b |
| Postmortem interval, hours | 10.8 ± 12.8 [5.6] | 2.7 ± 3.1 [1.8] | <0.001 ^c |
| Brain weight, g | 1183 ± 150 | 1187 ± 154 | 0.92 ^a |
| CERAD plaque score ^d 0, A, or B | 16 (100) | 42 (87.5) | 0.32 ^b |
| C | 0 (0) | 6 (12.5) | |
| Braak and Braak neuronal tangle stage ^d 0–4 | 22 (95.7) | 46 (97.9) | 1.00 ^a |
| 5 or 6 | 1 (4.3) | 1 (2.1) | |
| Torpedo count | 4.2 ± 2.8 [3.0] | 18.5 ± 15.0 [15.0] | <0.001 ^c |
| 15-Field Purkinje cell body count, per 100 × field | 10.6 ± 1.4 | 7.8 ± 1.2 | <0.001 ^a |
| | | 8.0 ± 1.0 | <0.001 ^a |
| 15-Field Purkinje cell nucleus count, per 100 × field | 8.5 ± 1.1 | 6.5 ± 0.9 | <0.001 ^a |
| | | 6.6 ± 0.8 | <0.001 ^a |
| 15-Field Purkinje cell nucleolus count, per 100 × field | 4.2 ± 0.7 | 3.1 ± 0.8 | <0.001 ^a |
| | | 3.3 ± 0.7 | <0.001 ^a |
| 15-Field approach—Purkinje cell body linear density, cells/mm | 4.9 ± 0.7 | 3.6 ± 0.5 | <0.001 ^a |
| | | 3.7 ± 0.5 | <0.001 ^a |
| 15-Field approach—Purkinje cell nucleus linear density, cells/mm | 3.9 ± 0.5 | 3.0 ± 0.4 | <0.001 ^a |
| | | 3.1 ± 0.4 | <0.001 ^a |
| 15-Field approach—Purkinje cell nucleolus linear density, cells/mm | 2.0 ± 0.3 | 1.45 ± 0.4 | <0.001 ^a |
| | | 1.5 ± 0.3 | <0.001 ^a |
| Random sampling approach—Purkinje cell body linear density, cells/mm | 4.8 ± 0.9 | 3.8 ± 0.8 | <0.001 ^a |
| | | 4.0 ± 0.9 | 0.002 ^a |
| Random sampling approach—Purkinje cell nucleus linear density, cells/mm | 4.5 ± 0.9 | 3.6 ± 0.8 | <0.001 ^a |
| | | 3.8 ± 0.9 | 0.005 ^a |
| Random sampling approach—Purkinje cell nucleolus linear density, cells/mm | 1.7 ± 0.4 | 1.4 ± 0.4 | 0.005 ^a |
| | | 1.5 ± 0.4 | 0.13 ^a |
| Purkinje cell nearest neighbor distance, μm | 174.6 ± 41.4 | 209.3 ± 46.9 | 0.002 ^a |
| | | 202.8 ± 45.6 | 0.03 ^a |

値は平均値 ± 標準偏差 [中央値] または数 (パーセンテージ) である。μm = ミクロン。本態性振戦症例のプルキンエ細胞数およびプルキンエ細胞の隣接細胞間距離 (nearest neighbor distance) については、上段に本態性振戦症例 50 例のサンプル全体のデータ、下段に 1 日のエタノール摂取量が最も低い 50% の本態性振戦症例のみを含むサンプルのデータを示す。

^aStudent *t* 検定

^bχ² 検定または Fisher の直接確率検定

^cMann-Whitney 検定

^d一部の脳ではデータが入手できなかった。

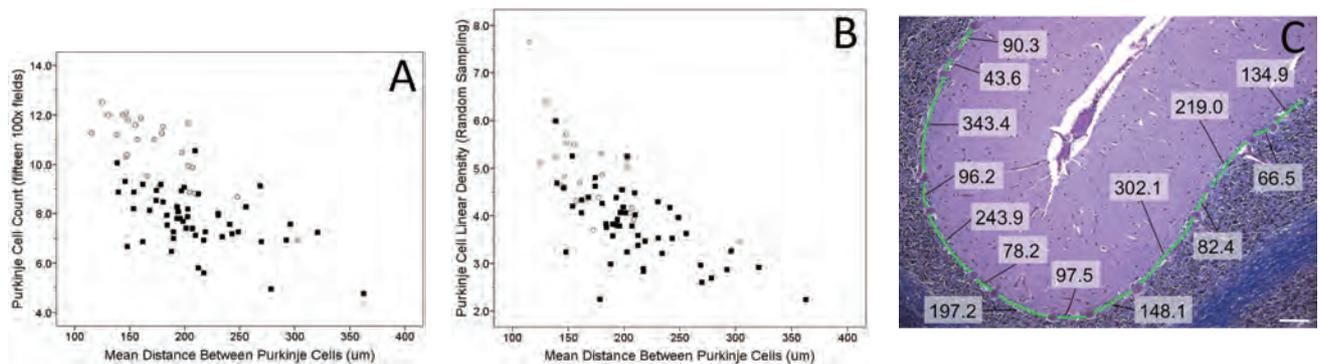


Figure 1 100 倍視野 15 カ所で測定した平均プルキンエ細胞数 (A) とランダムサンプリング法によるプルキンエ細胞の線密度 (B)。本態性振戦症例 50 例 (黒色の四角) では、年齢をマッチさせた対照 25 例 (灰色の円) との比較において低下がみられた。平均隣接細胞間距離との相関も示す。(C) ルクソールファストブルーおよびヘマトキシリン・エオジン (LH&E) 染色小脳皮質切片におけるプルキンエ細胞の隣接細胞間距離。対照 1 例におけるプルキンエ細胞体間の隣接細胞間距離の測定値を示す。緑色で示すプルキンエ細胞層において測定した (倍率 100 倍)。測定値はいずれもマイクロメートル (μm) 単位。白色スケールバーは 100 μm。

抗精神病薬誘発性パーキンソニズム：臨床病理学的研究

Neuroleptic-Induced Parkinsonism: Clinicopathological Study

Umar A. Shuaib, MBBS,* Ali H. Rajput, MBBS, FRCPC, Christopher A. Robinson, MD, FRCPC, and Alex Rajput, MD, FRCPC

*Saskatchewan Movement Disorders Program, Royal University Hospital, Saskatoon, Saskatchewan, Canada

Movement Disorders, Vol. 31, No. 3, 2016, pp. 360–365

背景

薬剤性パーキンソニズムはいくつかの薬剤の合併症としてよく知られているが、最も多くみられるのは抗精神病薬誘発性パーキンソニズムである。しかし、このような症例の剖検結果はほとんど報告されていない。

方法

Movement Disorders Clinic Saskatchewan は脳剖検を提供しており、同施設で評価および脳剖検を受けた患者を対象に、本研究を実施した。同施設には、詳細な臨床記録が保管されている。

結果

パーキンソニズムの誘発作用が知られている薬剤の使用と同時期に同症状が発現した薬剤性パーキンソニズムの患者7例から、脳を採取した。6例は抗精神病薬、1例はメトクロプラミドの投与を受けていた。また、3例では、パーキンソニズムに対してレボドパが投与されていた。2例では原因薬剤の中止後、パーキンソン徴候の回復がみられ、両症例において剖検の結果、臨床症状発現

前状態のPDであることを示唆する黒質色素含有細胞やレビー小体の出現が認められた。残りの5例中4例では、ドパミン遮断薬が死亡時まで継続された。これらの5例中4例では脳の組織学的検索でパーキンソニズムの原因を特定できなかったが、1例ではレビー小体を伴わない軽度の黒質ニューロンの脱落がみられた。

結論

本研究の結果、原因薬剤の中止後にパーキンソニズムが回復しても、これが、基礎病変がないことを意味するわけではないことが明らかになった。黒質病変が臨床徴候の生じない程度にとどまっている患者では、抗精神病薬の投与により臨床症状発現前のPDが顕在化する。抗精神病薬の中止後もパーキンソン徴候が持続する機序は解明されていないが、ドパミン受容体の遮断が黒質ニューロン変性を悪化させることは考えにくい。また、L-ドパが黒質への毒性を示すことも考えにくい。

(監訳：近藤 智善)

● KEY WORD ● パーキンソニズム, 薬剤性, 病理学, 黒質, 抗精神病薬誘発性

Movement Disorders Vol. 31 No. 3**Reviews**

Circadian system — A novel diagnostic and therapeutic target in Parkinson's disease?

Aleksandar Videnovic and Gregory L. Willis
Movement Disorders March 2016 31:260–269

Accuracy of screening instruments for detection of neuropsychiatric syndromes in Parkinson's disease

Pablo Martinez-Martin, et al.
Movement Disorders March 2016 31:270–279

Scientific Perspectives

How compensation breaks down in Parkinson's disease: Insights from modeling of denervated striatum

Charlotte Amalie Navntoft and Jakob Kisbye Dreyer
Movement Disorders March 2016 31:280–289

Viewpoint

Factors influencing the outcome of deep brain stimulation: Placebo, nocebo, lessebo, and lesion effects

Tiago A. Mestre, et al.
Movement Disorders March 2016 31:290–298

Hot Topics

GABA: Inhibition brings new excitement in Parkinson's disease

Ivan Castela
Movement Disorders March 2016 31:297

Selective connectivity of dopamine neurons projecting to the posterior striatum

Natalia López-González del Rey and Javier Blesa
Movement Disorders March 2016 31:298

Can we prevent and slow down neurodegeneration with diet and exercise?

Brit Mollenhauer
Movement Disorders March 2016 31:299

Is Multiple System Atrophy a New Prion Disorder?

Antonio Heras-Garvin and Gregor K. Wenning
Movement Disorders March 2016 31:300

An A-PLAuse to a new assay that unveils previously undetected alpha-synucleinopathies

Ledia F. Hernández
Movement Disorders March 2016 31:301

Research Articles

Magnetic resonance-transcranial ultrasound fusion imaging: A novel tool for brain electrode location

Uwe Walter, et al.
Movement Disorders March 2016 31:302–309

Modeling anxiety in Parkinson's disease

Martijn P.G. Broen, et al.
Movement Disorders March 2016 31:310–316

Quantitative susceptibility mapping of the midbrain in Parkinson's disease

Guangwei Du, et al.
Movement Disorders March 2016 31:317–324

Multimodal MRI assessment of nigro-striatal pathway in multiple system atrophy and Parkinson disease

Gaetano Barbagallo, et al.
Movement Disorders March 2016 31:325–334

DAT imaging and clinical biomarkers in relatives at genetic risk for LRRK2R1441G Parkinson's disease

Alberto Bergareche, et al.
Movement Disorders March 2016 31:335–343

★Progression of nonmotor symptoms in subgroups of patients with non-dopamine-deficient Parkinsonism

Stuart Taylor, et al.
Movement Disorders March 2016 31:344–351

★Dementia in Parkinson's disease is associated with enhanced mitochondrial complex I deficiency

Ariana P. Gatt, et al.
Movement Disorders March 2016 31:352–359

★Neuroleptic-induced Parkinsonism: Clinicopathological study

Umar A. Shuaib, et al.
Movement Disorders March 2016 31:360–365

★Cdk5-Dependent Activation of Neuronal Inflammasomes in Parkinson's Disease

Pei Zhang, et al.
Movement Disorders March 2016 31:366–376

Spectral-Domain Optical Coherence Tomography as a Potential Biomarker in Huntington's Disease

Carlos Andrade, et al.
Movement Disorders March 2016 31:377–383

Increased beta rhythm as an indicator of inhibitory mechanisms in tourette syndrome

Valentina Niccolai, et al.
Movement Disorders March 2016 31:384–392

★Purkinje cell loss in essential tremor: Random sampling quantification and nearest neighbor analysis

Matthew Choe, et al.
Movement Disorders March 2016 31:393–401

Brief Reports

Low serum uric acid levels in progressive supranuclear palsy

Juan Manuel Oropesa-Ruiz, et al.
Movement Disorders March 2016 31:402–405

A scan without evidence is not evidence of absence: Scans without evidence of dopaminergic deficit in a symptomatic leucine-rich repeat kinase 2 mutation carrier

Daryl J. Wile, et al.
Movement Disorders March 2016 31:405–409

Psychiatric and social outcome after deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease

Judith A. Boel, et al.
Movement Disorders March 2016 31:409–413

Research consent capacity varies with executive function and memory in Parkinson's disease

Stephen T. Moelter, et al.
Movement Disorders March 2016 31:414–417

Oral Inosine Persistently Elevates Plasma antioxidant capacity in Parkinson's disease

Shamik Bhattacharyya, et al.
Movement Disorders March 2016 31:417–421

Movement Disorders

日本語版 Vol. 4 No. 9

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

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

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

邦訳作成には細心の注意を払い可能な限りその正確性を維持するよう努めていますが、John Wiley & Sons A/S およびワイリー・パブリッシング・ジャパン、日本語版編集機構がいかなる責任を負うものではなく、その情報の完全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製・転載・修正することを禁じます。