



# Movement Disorders

日本語版 Vol.8 No.1 February 2020

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再生医療学講座 教授

**梶 龍兒**

独立行政法人国立病院機構 宇多野病院 院長

**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**

済生会今治医療・福祉センター／今治病院 脳神経内科 センター長

**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**

医療法人 高松神経内科クリニック 院長

編集委員  
(五十音順)

協和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。本資料は医療関係者からの求めに応じて提供するものです。

# 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@jeditorial.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

## CME & Hot Topics Editor

**Vikas Kotagal, MD**  
Ann Arbor, Michigan

## Gaps & Controversies Editors

**Roberto Erro**  
Salerno, Italy  
**Alfonso Fasano**  
Toronto, Ontario, Canada

**Francesca Morgante**  
London, United Kingdom

## 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 Kraic**  
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  
**Hideki Mochizuki**  
Osaka, Japan  
**Francesca Morgante**  
London, United Kingdom  
**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 ©2019 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 Kirin Co., Ltd. for the purpose of furthering medical education in Japan.

Japanese edition 2020  
ISSN 1881-901X

© 2020 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](mailto:ProductionJapan@wiley.com)

Associate Commercial Director: Kimiyoshi Ishibashi

Project Team Manager: Shintaro Ashika

Project Manager: Yukiko Takahashi

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

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

# Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of  
the Movement Disorder Society

日本語版 Vol.8 No.1 February 2020

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  
神経再生医療学講座 教授

梶 龍兒 独立行政法人国立病院機構 宇多野病院 院長

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 済生会今治医療・福祉センター/  
今治病院 脳神経内科 センター長

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 医療法人 高松神経内科クリニック 院長

## Contents

■ パーキンソン病患者の3年間における腹側後部黒質内鉄蓄積の増加	2
■ 進行期パーキンソン病に対する磁気共鳴ガイド下被殻遺伝子治療に関する試験	4
■ 進行性核上性麻痺に関する診断基準の感度と特異度	6
■ 早期パーキンソン病における運動合併症の予測因子：前向きコホート研究	8
■ 特発性パーキンソン病患者における末梢組織のミトコンドリア機能と臨床的重症度との関連	10
■ Movement Disorder Society の進行性核上性麻痺に関する診断基準の適用方法	12
■ レビー小体病患者における網膜内層の傍中心窩の菲薄化と視覚障害との関連	14
■ SNCA および mTOR 経路の一塩基多型は、パーキンソン病の発症時年齢の変化に作用する	16
■ 高齢者の運動機能と前駆期パーキンソン病の確率	18
■ 前駆期および早期パーキンソン病における脳脊髄液中 $\alpha$ -シヌクレインの長期的分析	20
■ GBA1 変異保有者における前駆期パーキンソン病の諸症状の進展とクラスタリング	22
■ 特発性 REM 睡眠行動異常症患者における歩行とバランスの軽微な障害	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)】

# パーキンソン病患者の3年間における 腹側後部黒質内鉄蓄積の増加

## Ventral Posterior Substantia Nigra Iron Increases Over 3 Years in Parkinson's Disease

Niels Bergsland, PhD,<sup>1</sup> Robert Zivadinov, MD, PhD, Ferdinand Schweser, PhD, Jesper Hagemeyer, PhD, David Lichter, MD, and Thomas Guttuso Jr. MD

<sup>1</sup>Buffalo Neuroimaging Analysis Center, Department of Neurology, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York, USA

*Movement Disorders, Vol. 34, No. 7, 2019, pp.1006–1013*

**背景** -----  
パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の特徴の1つとして、黒質 (substantia nigra; SN) 内の進行性鉄蓄積があるが、その空間的・経時的動態はあまり理解されていない。

**目的** -----  
本研究の目的は、PDにおける黒質内鉄蓄積の空間的パターンと経時的進行を検討することである。

**方法** -----  
ドパミン補充療法を受けているPD患者計18例(平均罹病期間 = 6.2年)および健常対照被験者16例を対象として、試験開始時および3年後の時点において3T MRIを実施し、鉄含量の間接的マーカーである定量的磁化率マッピングを行った。鉄の評価は、後部および前部黒質の腹側と背側において別々に実施した。結果は偽発見率 (false discovery rate) で補正した。

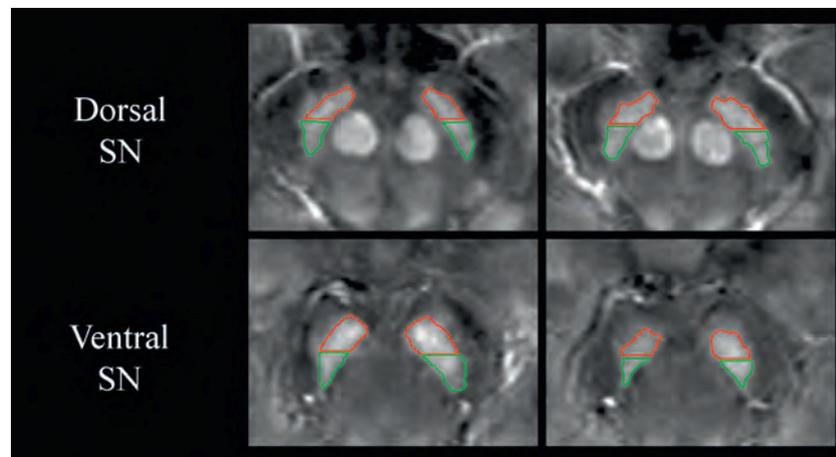
**結果** -----  
腹側後部黒質 ( $p < 0.001$ ) および腹側前部黒質 ( $p = 0.042$ ) の定量的磁化率マッピングでは、有意な群の効果が認

められ、群×時間の有意な相互作用の効果 (それぞれ  $p = 0.02$  および  $p = 0.043$ ) も認められた (反復測定分散分析, 年齢および性別で補正)。3年間の追跡調査期間中に有意な群内変化が認められたのは、PD患者の腹側後部黒質 ( $p = 0.012$ ) のみであり [事後 (post hoc) の対応のある  $t$  検定, 年齢および性別で補正]、健常対照被験者でこうした時間的な変化はみられなかった。背側黒質の評価項目では有意な効果は検出されなかった。黒質の磁化率マッピングと臨床評価項目との関連性は認められなかった。

**結論** -----  
PD患者において、横断的および経時的な黒質内鉄変化は、腹側黒質の部分に限定されていた。病理学的検討でも、PD患者では腹側黒質の変性が早期に生じ、変性の程度も腹側黒質で最も顕著であることが示されている。したがって、定量的磁化率マッピングによる本領域の鉄レベルの評価は、PDの進行のバイオマーカーとなる可能性がある。

(監訳: 宇川 義一)

● KEY WORD ● 鉄, 経時的, MRI, パーキンソン病, 定量的磁化率マッピング, 黒質



**Figure 1** 原画像空間 (native space) の定量的磁化率マッピング画像上に示す関心領域の代表例。59歳の男性PD患者。原画像空間 (native space) の磁化率マッピング画像上に、黒質 (SN) の関心領域を手描きで示す。赤色の関心領域は前部黒質、緑色の関心領域は後部黒質に対応する。背側 (dorsal) 黒質 (赤核に隣接する領域) と腹側 (ventral) 黒質 (赤核の下方に位置する領域) で別々に測定した。画像コントラストの範囲は-100 ~ 200 ppb (parts per billion, 10億分の1単位) である。

# 進行期パーキンソン病に対する磁気共鳴ガイド下被殻遺伝子治療に関する試験

## Trial of Magnetic Resonance–Guided Putaminal Gene Therapy for Advanced Parkinson’s Disease

John D. Heiss, MD,<sup>1</sup> Codrin Lungu, MD, Dima A. Hammoud, MD, Peter Herscovitch, MD, Debra J. Ehrlich, MD, Davis P. Argersinger, BS, Sanhita Sinharay, PhD, Gretchen Scott, BSN, RN, Tianxia Wu, PhD, Howard J. Federoff, MD, PhD, Kareem A. Zaghoul, MD, PhD, Mark Hallett, MD, Russell R. Lonser, MD and Krystof S. Bankiewicz, MD, PhD

<sup>1</sup>Surgical Neurology Branch, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

*Movement Disorders, Vol. 34, No. 7, 2019, pp.1073–1078*

### 目的 -----

グリア細胞株由来神経栄養因子を運ぶアデノ随伴ウイルス血清型 2 (adeno-associated virus, serotype-2; AAV2) ベクターの convection-enhanced delivery について、パーキンソン病 (Parkinson’s disease; PD) 患者の両側被殻における安全性と忍容性を検討する。

### 方法 -----

進行期 PD の成人患者 13 例を対象に、グリア細胞株由来神経栄養因子を運ぶ AAV2 ベクターおよびガドテリドール (代用 MRI トレーサー) を混注し (450  $\mu$ L/大脳半球), 用量は  $9 \times 10^{10}$  vg (6 例),  $3 \times 10^{11}$  vg (6 例),  $9 \times 10^{11}$  vg (1 例) と漸増した。術中, MRI で注入後の拡散をモニタリングした。術前と術後 6 および 18 ヶ月の時点で, Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) の評価と <sup>18</sup>F-FDOPA-PET を実施した。

### 結果 -----

グリア細胞株由来神経栄養因子を運ぶ AAV2 ベクター

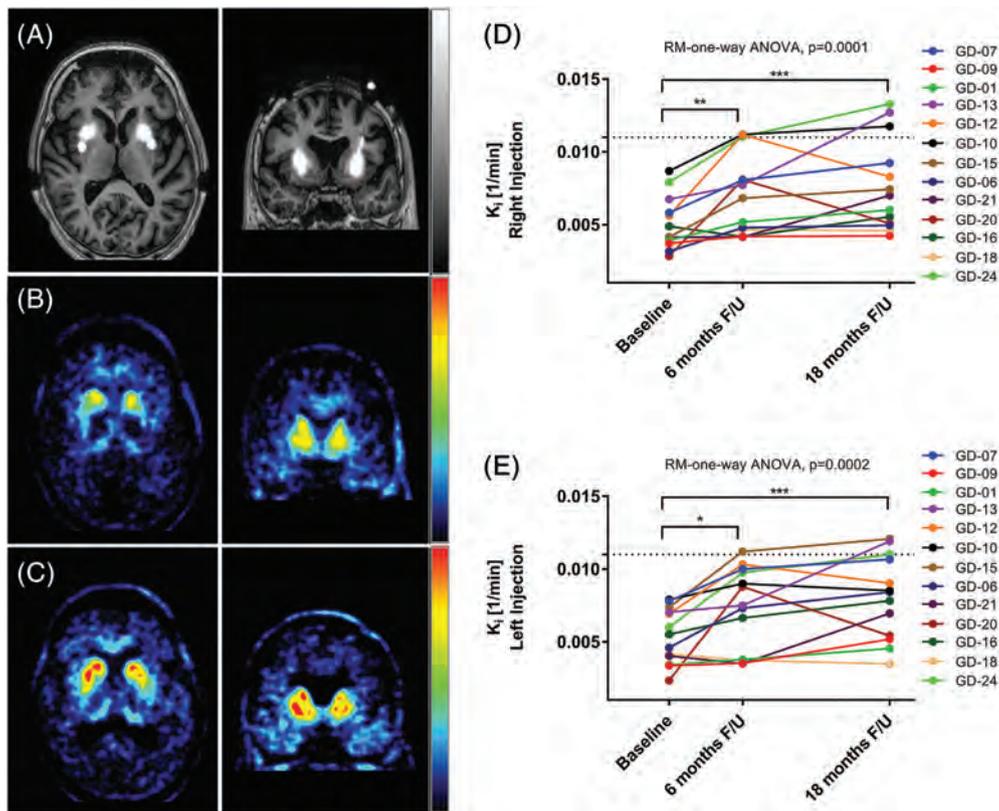
は、臨床的毒性および X 線画像上の毒性を示さず、忍容性は良好であった。注入された試料の被殻内での広がり平均値で被殻の容積の 26% を占めた。UPDRS スコアは術後も安定したままであった。注入後 6 および 18 ヶ月の時点で <sup>18</sup>F-FDOPA Ki 値の上昇を示した患者は、それぞれ 13 例中 10 例および 13 例中 12 例であった (上昇範囲: 5 ~ 274% および 8 ~ 130%, 中央値: 36% および 54%)。試験開始時と 6 および 18 ヶ月後の追跡調査時点における Ki 値の差は統計学的に有意であった ( $p < 0.0002$ , 反復測定分散分析)。

### 結論 -----

グリア細胞株由来神経栄養因子を運ぶ AAV2 ベクターの注入は安全であり、忍容性は良好であった。<sup>18</sup>F-FDOPA の取り込み上昇は、ドパミン作動性ニューロンに対する神経栄養効果を示唆する。

(監訳: 近藤 智善)

● KEY WORD ● convection-enhanced delivery, GDNF, 遺伝子治療, パーキンソン病, ベクター



**Figure 1** ガドテリドールの分布, Ki 値のパラメトリックマップ, Ki 値の経時的変化。T<sub>1</sub> 強調造影 MRI 像は、両側の前部（交連前）および後部（交連後）被殻に注入したガドテリドールの分布について横断像および冠状断像を示す (A)。患者 1 例の試験開始時 (B) および術後 18 カ月時点 (C) における横断像および冠状断像の <sup>18</sup>F-FDOPA Ki 値のパラメトリックマップ。追跡調査時に Ki 値の上昇がみられる。全患者の右側 (D) および左側 (E) の注入後における Ki 値の変化を示すグラフ。破線は、健常対照被験者で報告された被殻の Ki 値を示す<sup>27</sup>。F/U = 追跡調査。

※日本語版注釈：Figure 1 の参考文献は下記をご参照ください。

27. Jokinen P, Helenius H, Rauhala E, Bruck A, Eskola O, Rinne JO. Simple ratio analysis of 18F-fluorodopa uptake in striatal subregions separates patients with early Parkinson disease from healthy controls. J Nucl Med 2009;50:893–899.

**Table 1** 治療後 18 カ月時点の副次的評価項目における試験開始時からの変化：  
<sup>18</sup>F-FDOPA 取り込み, UPDRS スコア, 総レボドパ換算用量 (total levodopa equivalent dose; TLED)

Endpoint	Dose 1 (n = 6)	Dose 2 (n = 6)	Dose 3* (n = 1)	P Value
[ <sup>18</sup> F]FDOPA uptake <sup>a</sup>				
Right putamen	0.5 (0.13–0.88)	0.63 (0.16–0.79)	N/A	0.696
Left putamen	0.35 (0.08–0.69)	0.56 (–0.16 to 1.30)	N/A	0.586
UPDRS Part III (Off)	2.60 (–37.5 to 50.0)	–7.10 (–44.7 to 50.0)	N/A	0.754
UPDRS Part III (On)	–9.55 (–45.7 to 36.8)	7.5 (–61.4 to 42.9)	N/A	0.697
UPDRS Part I	–22.5 (–50 to 0)	–16.7 (–100 to 100)	N/A	0.936
UPDRS Part II (Off)	2.26 (–45.5 to 28.6)	–10.7 (–33.3 to 26.7)	N/A	0.586
UPDRS Part II (On)	50 (–30.0 to 85.7)	–5.45 (–50.0 to 62.5)	N/A	0.298
UPDRS Part IV	0 (–66.7 to 44.4)	–16.7 (–42.9 to 28.6)	N/A	0.423
TLED	100 (–101.3 to 273.0)	–119.5 (–400.0 to 667.5)	N/A	0.999

データは中央値（範囲）であり、p 値は Wilcoxon 検定で算出した。

\* 用量コホート 3 は患者が 1 例のみであったため、本解析から除外した。

<sup>a</sup> パーセント変化。

N/A = 該当せず。

# 進行性核上性麻痺に関する診断基準の感度と特異度

## Sensitivity and Specificity of Diagnostic Criteria for Progressive Supranuclear Palsy

Farwa Ali, MBBS,<sup>1</sup> Peter R. Martin, Hugo Botha, MBBCh, J. Eric Ahlskog, MD, PhD, James H. Bower, MD, Joseph Y. Masumoto, MD, Demetrius Maraganore, MD, Anhar Hassan, MD, Scott Eggers, MD, Bradley F. Boeve, MD, David S. Knopman, MD, Daniel Drubach, MD, Ronald C. Petersen, MD, PhD, Erika Driver Dunkley, MD, Jay van Gerpen, MD, Ryan Uitti, MD, Jennifer L. Whitwell, PhD, Dennis W. Dickson, MD, and Keith A. Josephs, MD, MST, MSc

<sup>1</sup>Department of Neurology, Mayo Clinic Rochester, Rochester, Minnesota, USA

*Movement Disorders, Vol. 34, No. 8, 2019, pp.1144–1153*

### 背景

2017年、International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) は、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) の様々な臨床病型を考慮し、PSPの診断に関する新たな臨床基準を提案した。本研究では、この新しい診断基準の感度と特異度を異なる病期において検討し、National Institutes of Neurological Disease and Society for Progressive Supranuclear Palsy (NINDS-SPSP) 診断基準と比較した。

### 方法

Society for Progressive Supranuclear Palsy 脳バンクにおいて、臨床的パーキンソンズムがみられ、臨床的および/または神経病理学的にPSPと診断された患者を特定した。これらの患者はすべて神経病理学的に診断され、フロリダ州、アリゾナ州およびミネソタ州のMayo Clinic 3施設中1施設で神経内科医1名による詳細な臨床評価を受けていた。患者の臨床症状および徴候を、神経病理学

的診断を伏せた状態で後向きに検討し、患者が診断基準を満たすか否かを判断した。3年をカットオフとした疾患病期により、患者を早期群と進行期群に分けた。

### 結果

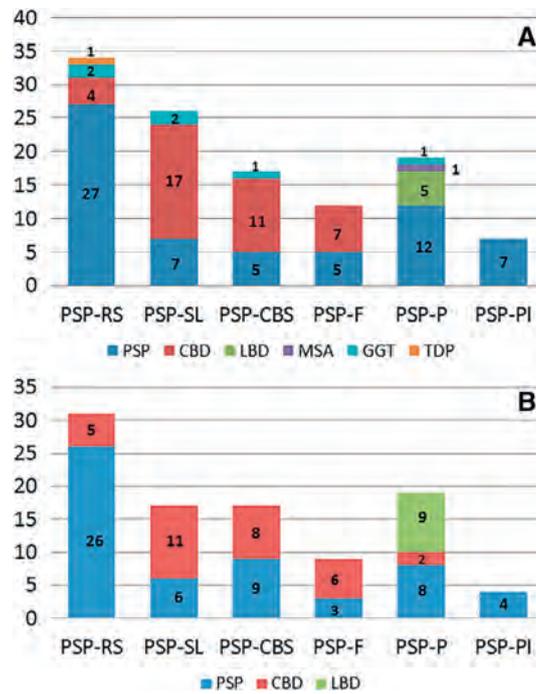
計129例の患者を検討し、うち66例(51%)でPSPの病理学的所見が認められた。残りの患者は他の神経変性疾患であった。MDS診断基準による全体の感度は87.9%であり、NINDS-SPSP診断基準では45.5%であった。特異度は、PSPのほぼ確実例(probable PSP)に関するMDS診断基準では85.7%であり、NINDS-SPSP診断基準では90.5%であった。個別の患者において複数のPSP臨床病型の所見が認められた。

### 結論

MDS診断基準ではPSPの複数の臨床病型が認識可能であり、従来の診断基準よりも高い感度を示す。

(監訳：梶 龍兒)

● KEY WORD ● MDS-PSP, NINDS-SPSP, PSP 診断基準, 進行性核上性麻痺



**Figure 1** 初回来院時 (A) および最終来院時 (B) の神経病理学的診断別の臨床病型。CBD = 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration), GGT = グリア細胞球状封入体タウオパチー (globular glial tauopathy), MSA = 多系統萎縮症 (multiple system atrophy), LBD = レビー小体病 (Lewy body disease), PSP = 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy), TDP = transactive DNA binding protein-43, PSP-RS = Richardson 症候群型の PSP (PSP-Richardson syndrome), PSP-SL = 発語 / 言語障害型の PSP (PSP-speech/language disorders), PSP-CBS = 大脳皮質基底核症候群型の PSP (PSP-corticobasal syndrome), PSP-F = 前頭葉性遂行機能障害症候群型の PSP (PSP-frontal dysexecutive syndrome), PSP-P = パーキンソン型の PSP (PSP-Parkinsonism), PSP-PI = 姿勢反射障害型の PSP (PSP-postural instability)

# 早期パーキンソン病における運動合併症の予測因子： 前向きコホート研究

## Predictors of Motor Complications in Early Parkinson's Disease: A Prospective Cohort Study

Mark J. Kelly, MB BCH BAO, MSc, MRCP,<sup>1,2</sup> Michael A. Lawton, MPhil, Fahd Baig, MRCP, PhD, Claudio Ruffmann, MD, Thomas R. Barber, MA, MBBS, MRCP, Christine Lo, BMedSci, MRCP, Johannes C. Klein, MD, PhD, Yoav Ben-Shlomo, PhD, MRCP, and Michele T. Hu, PhD, FRCP

<sup>1</sup>Oxford Parkinson's Disease Centre, University of Oxford, Oxford, UK

<sup>2</sup>Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, UK

*Movement Disorders, Vol. 34, No. 8, 2019, pp.1174–1183*

**目的** -----  
本研究の目的は、前向きに登録したパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者コホートにおいて、レボドパの運動合併症 (ジスキネジアおよび motor fluctuation) の臨床的予測因子を経時的解析により特定することである。

**方法** -----  
患者 734 例の発端コホート (inception cohort) (Oxford Parkinson's Disease Centre Discovery コホート) を診断から最長 10 年間追跡調査し、離散時間生存解析で検討した。サブセット解析を用い、Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation PD 試験の結果に基づいて開発されたオンライン版ジスキネジアリスク算出式の妥当性を検証した。

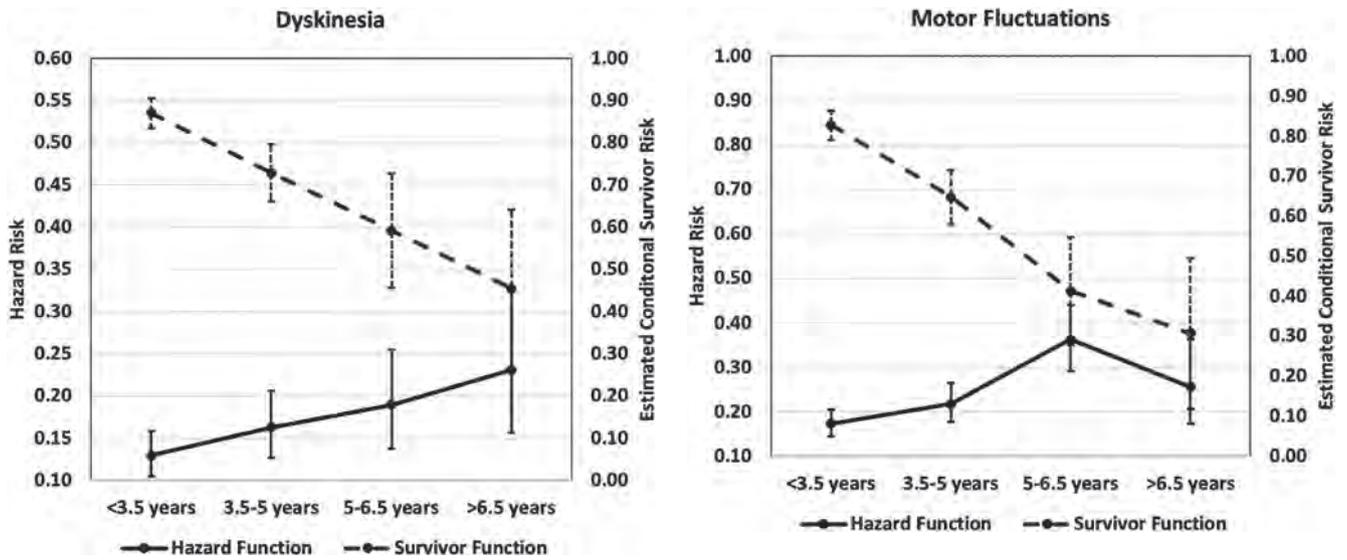
**結果** -----  
追跡調査期間中にジスキネジアが発現した患者は計 186 例, motor fluctuation が発現した患者は計 254 例であった。ジスキネジアの発現率は経時的に上昇した [被験者 100 例あたりのリスク (95%信頼区間) は診断から 3.5 年未満で 13 (11 ~ 16), 3.5 ~ 5.0 年で 16 (13 ~ 21), 5 ~ 6.5 年で 19 (14 ~ 26), 6.5 年超で 23 (16 ~ 33)]。運動

合併症の予測因子は、薬剤関連予測因子、疾患関連予測因子および患者関連予測因子に分類した。これまでに特定されている多数の予測因子のうち、試験開始時の非運動症状の重症度、抑うつ気分、不安、発症時年齢が、運動合併症と関連していた。Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation PD 試験に基づくジスキネジアリスク算出式の再現性は妥当であり、ジスキネジアの予測因子としてのジスキネジアリスクスコアの曲線下面積は 0.68 (95%信頼区間: 0.55 ~ 0.81) であった。

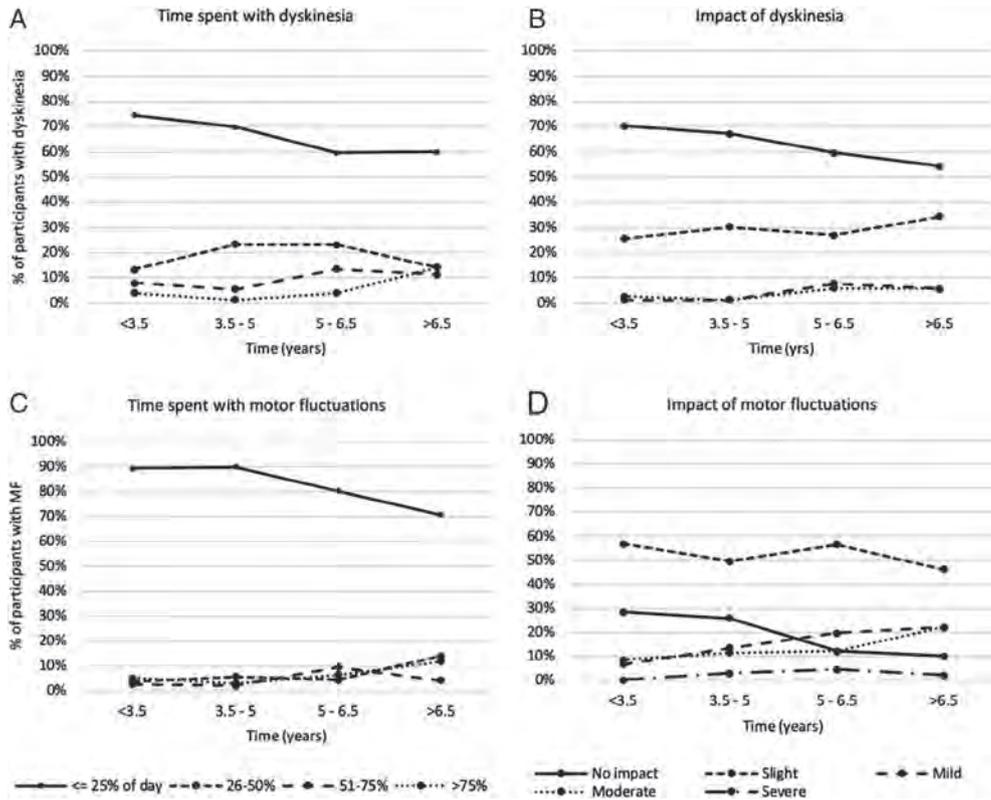
**結論** -----  
本研究では、運動合併症のリスクを定量し、一貫性のある予測因子を特定した。また、PD の非運動症状 (特に、抑うつ気分と不安) が運動合併症の有意なリスク因子であるという新知見が得られた [変数減少法 (backward stepwise) のロジスティック回帰分析、様々な共変量を使用]。今回検討したようなジスキネジアリスクスコアの日常的な使用が、患者のケアと生活の質 (quality of life; QOL) の改善に臨床的に役立つか否かを明らかにするためには、本スコアのさらなる妥当性の検証とエビデンスが必要である。

(監訳: 高橋 良輔)

● KEY WORD ● ジスキネジア, レボドパ, 運動合併症, motor fluctuation, パーキンソン病



**Figure 1** PD 患者のジスキネジアおよび motor fluctuation に関するハザード関数と生存関数。ハザード関数は左の縦軸、生存関数は右の縦軸に対応する。エラーバーは 95%信頼区間を示す。ハザード関数は、各時間間隔内における新規の運動合併症の発現確率（点有病率）を示す。生存関数は、Kaplan-Meier 曲線と同様に、経時的な累積リスクを示す。



**Figure 2** 運動合併症を伴って過ごす時間と（運動合併症を伴う被験者における）運動合併症の機能的影響。

# 特発性パーキンソン病患者における末梢組織のミトコンドリア機能と臨床的重症度との関連

## Peripheral Mitochondrial Function Correlates With Clinical Severity in Idiopathic Parkinson's Disease

Chiara Milanese, PhD,<sup>1</sup> César Payán-Gómez, MD, Marta Galvani, MSc, Nicolás Molano González, PhD, Maria Tresini, PhD, Soraya Nait Abdellah, Willeke M. C. van Roon-Mom, PhD, Silvia Figini, PhD, Johan Marinus, PhD, Jacobus J. van Hilten, MD, PhD, and Pier G. Mastroberardino, PhD, MBA

<sup>1</sup>Department of Molecular Genetics, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

*Movement Disorders, Vol. 34, No. 8, 2019, pp.1192–1202*

### 背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は、不均質な臨床像を呈する難治性の疾患であり、これらの臨床像は、その背景の様々な発症機構を反映している可能性がある。臨床評価項目との相関を示す病的過程の代用指標を利用することで、患者の層別化を改善できる可能性がある。PD 患者にみられるミトコンドリアの機能障害は、PD の発症に中心的な役割を果たしており、こうした代用指標の 1 つになる可能性がある。

### 方法

ミトコンドリア機能は、特発性 PD 患者 (47 例) の線維芽細胞を用い、正常条件と実験条件 (解糖を許容せず、ミトコンドリア機能を介したエネルギー産生を強制) において、呼吸実験で評価した。呼吸に関するパラメータと臨床評価項目との相関は、二変量解析で検討した。生化学評価項目および臨床評価項目に基づく患者の分類には、機械学習による分類木および回帰木を用いた。 $\alpha$ -シヌクレインのストレスに対するミトコンドリア呼吸の影響は、解糖を許容する条件および解糖を制限する条件で蛋白質リン酸化をモニタリングし、その比較により評価した。

### 結果

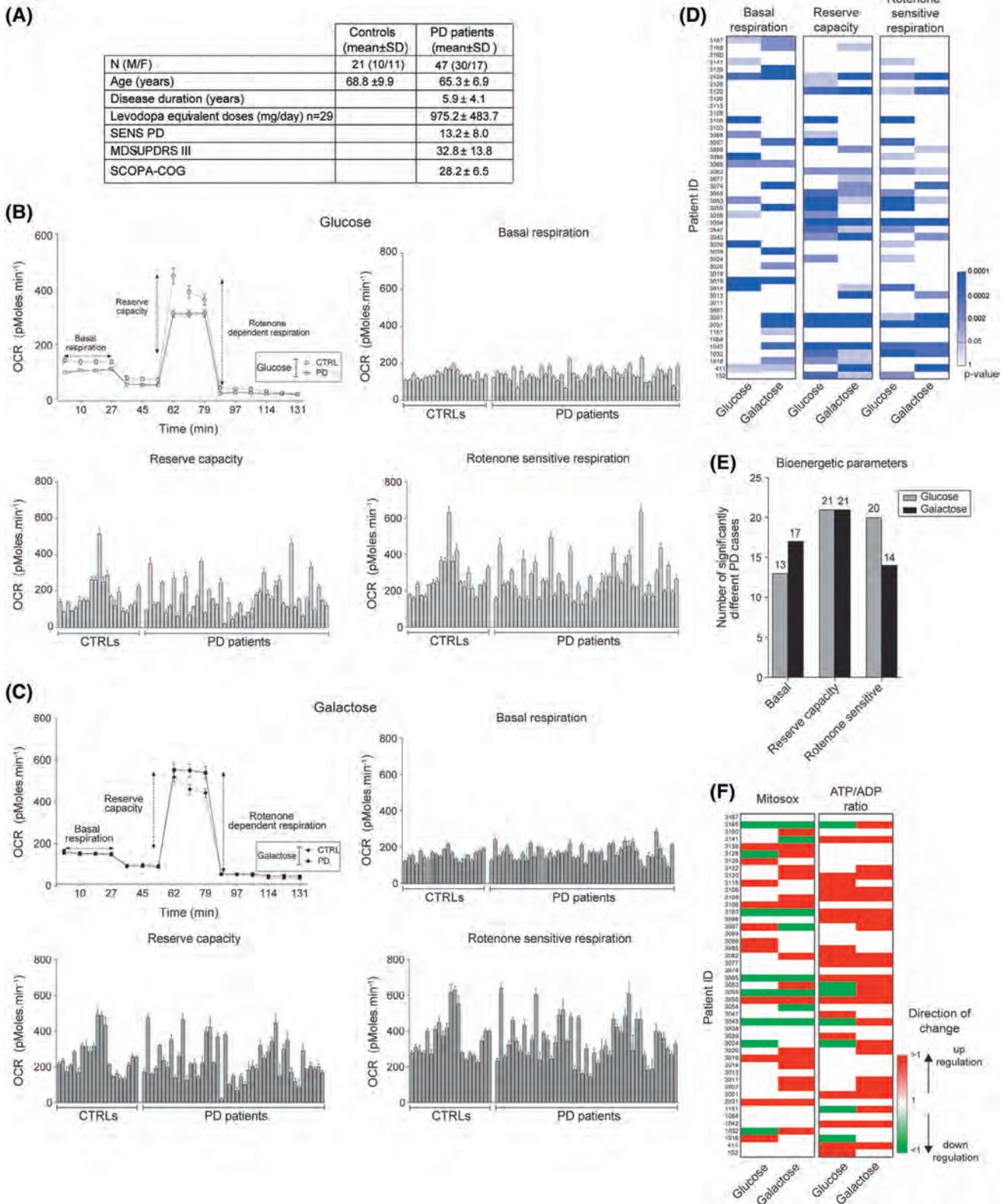
末梢組織の線維芽細胞にみられる生体エネルギー機構の特性は、特発性 PD 患者の臨床評価項目と相関を示し、主に非ドパミン作動性の徴候との強い相関が認められた。エネルギー産生をミトコンドリアのみが担う代謝ストレス条件下での生体エネルギー解析の結果、PD 患者の線維芽細胞は呼吸の増強が可能であり、ミトコンドリア障害は可逆的であることが示された。しかし、ミトコンドリアを介したエネルギー産生を強制することで、様々な細胞実験系において  $\alpha$ -シヌクレインによるストレスが促進された。機械学習による患者の分類では、疾患の重症度が進むほどミトコンドリア呼吸が亢進し、これに基づく様々な患者群が特定された。

### 結論

PD におけるミトコンドリア活性の抑制は、PD に付随する病的因子に対処するための適応戦略である可能性がある。さらに、線維芽細胞のミトコンドリアに関する評価項目は、疾患の進行を追跡可能な末梢組織のバイオマーカーとなる可能性がある。

(監訳：服部 信孝)

● KEY WORD ● 臨床病型分類, ミトコンドリア, パーキンソン病,  $\alpha$ -シヌクレイン



**Figure 1** (A) 本研究対象のPD患者および対照被験者の臨床的特徴。(B, C) 個別の生体エネルギー関連データの解析から、グルコース (B) およびガラクトース (C) の両者の培地条件において、予備能とロテノン感受性呼吸には大きなばらつきがみられた。(D) 個別のPD患者の呼吸データと健常対照被験者の平均値を比較し、差の統計学的有意性をプロットしたヒートマップ。有意性は、一元配置分散分析およびDunnett検定で検討した。(E) 呼吸パラメータに統計学的有意差が認められた患者数を示す棒グラフ (一元配置分散分析およびDunnett検定)。(F) 棒グラフおよびヒートマップは、対照群の平均値との比較において、個別のPD患者の試料にみられるミトコンドリアスーパーオキシド (Mitosox) 産生およびATP/ADP比のばらつきを示す (緑色=呼吸活性の低下, 赤色=呼吸活性の上昇,  $p < 0.05$ , 一元配置分散分析およびDunnett検定)。CTRL = 対照被験者, ID = 識別番号, f = 女性, m = 男性, OCR = 酸素消費速度, SCOPA-COG = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition。

# Movement Disorder Society の進行性核上性麻痺に関する診断基準の適用方法

## How to Apply the Movement Disorder Society Criteria for Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy

Max-Joseph Grimm,<sup>1,2</sup> Gesine Respondek, MD, Maria Stamelou, MD, Thomas Arzberger, MD, Leslie Ferguson, MD, Ellen Gelpi, MD, Armin Giese, MD, Murray Grossman, MD, David J. Irwin, MD, Alexander Pantelyat, MD, Alex Rajput, MD, Sigrun Roeber, MD, John C. van Swieten, MD, Claire Troakes, PhD, MSc, Angelo Antonini, MD, PhD, Kailash P. Bhatia, MD, Carlo Colosimo, MD, FEAN, Thilo van Eimeren, MD, Jan Kassubek, MD, Johannes Levin, MD, Wassilios G. Meissner, MD, PhD, Christer Nilsson, MD, Wolfgang H. Oertel, MD, Ines Piot, Werner Poewe, MD, Gregor K. Wenning, MD, PhD, Adam Boxer, MD, PhD, Lawrence I. Golbe, MD, Keith A. Josephs, MD, MST, MSc, Irene Litvan, MD, Huw R. Morris, MD, Jennifer L. Whitwell, PhD, Yaroslau Compta, MD, Jean-Christophe Corvol, MD, PhD, Anthony E. Lang, MD, James B. Rowe, MD, and Günter U. Högl, MD, for the Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group

<sup>1</sup>Department of Neurology, Technische Universität München, Munich, Germany

<sup>2</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Munich, Germany

*Movement Disorders, Vol. 34, No. 8, 2019, pp.1228–1232*

### 背景 -----

International Movement Disorder Society (MDS) の進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) に関する診断基準 (MDS-PSP 基準) では、診断の確実性と主要臨床像による層別化を行い、患者に診断を割り当てる。本研究の目的は、あいまいで複数の診断が割り当てられる頻度を検討し、こうした診断を排除するためのルールを策定することである。

### 方法 -----

剖検で確認された PSP 患者の多施設コホートの診療記録をレビューし、標準化臨床データを後向きに収集した。これらの患者を、診断の確実性と主要臨床像により分類し、複数の診断が割り当てられる患者を特定した。

### 結果 -----

包括的データが利用可能であった患者は 195 例であっ

た。2 つ以上の診断が割り当てられた患者は 157 例 (80.5%) であった。MDS-PSP 基準に基づき、患者 1 例あたり平均 5.4 種類の診断が考えられた。Multiple Allocations eXtinction (MAX) ルールとして 4 項目を策定した (各項目の考慮事項: 診断の確実性における上位/下位レベル, 主要臨床像の発現の時間的順序, 臨床病型の優先順位, MAX ルール 4 項目の優先順位)。このルールの適用により、複数の診断が割り当てられる患者は 22 例 (11.3%) に減少し、患者 1 例あたりの診断は 1.1 種類に減少した。

### 結論 -----

今回提案した MAX ルールは、MDS の PSP に関する診断基準の適用を標準化するうえで役立つと考えられる。

(監訳: 高橋 良輔)

● KEY WORD ● 剖検, 多様性, 臨床病型, 進行性核上性麻痺

**Table 1** 代表的な「PSP の確実例 (definite PSP)」1 例の臨床像および診断

Level of certainty	Clinical features			
	Ocular motor dysfunction	Postural instability	Akinesia	Cognitive dysfunction
Level 1	O1 (year 8)	P1 (year 1)	A1 (n.r.)	C1 (year 5)
Level 2	O2 (year 8)	P2 (year 1)	A2 (year 8)	C2 (year 1)
Level 3	O3 (n.r.)	P3 (n.r.)	A3 (year 7)	C3 (n.r.)

Disease duration	MDS-PSP diagnoses				
	Suggestive of	Possible	Probable	Definite	
Year 1	<b>PSP-PI</b>				
Year 5	<b>PSP-PI, PSP-SL</b>				
Year 7	<b>PSP-PI, PSP-SL, PSP-P</b>				
Year 8	PSP-PI, PSP-SL, PSP-P, PSP-OM	PSP-OM PSP-SL	PSP-F, PSP-P, <b>PSP-RS</b>		
Year 10	PSP-PI, PSP-SL, PSP-P, PSP-OM	PSP-OM PSP-SL	PSP-F, PSP-P, <b>PSP-RS</b>		<b>PSP</b>

66歳の男性。姿勢反射障害 (P2)、誘発によらない転倒 (P1)、軽度の前頭葉性の認知機能障害 (C2) が認められた。5年後時点で、非流暢性 / 失文法性の原発性進行性失語症 (C1) が記録された。7年後時点では、非対称性かつレボドパ反応性のパーキンソニズム (A3) により、パーキンソン病と診断された。8年後時点で、パーキンソニズムがレボドパ抵抗性となり (A2)、垂直性衝動性眼球運動の緩徐化 (O2) と核上性注視麻痺 (O1) が認められた。10年後時点で死亡した。死亡時に明確な臨床診断はなく、剖検で PSP と診断された。本表では、臨床像の発現について、発症後の年数で示す。

n.r. = 臨床経過全体を通じて報告なし。

MDS-PSP 基準による診断を本表の下半分に記載する。MAX ルール適用後に優先された診断を太字で示す。

**Table 2** Multiple Allocations eXtinction (MAX) ルール適用前および適用後における MDS-PSP 基準による診断

	Without MAX rules	With MAX rules
Total number of definite PSP patients	195	195
Patients with clinical MDS-PSP diagnosis	182	182
Patients without clinical MDS-PSP diagnosis	13	13
Total number of MDS-PSP diagnoses	984	207
Probable MDS-PSP diagnosis	319	160
Possible MDS-PSP diagnosis	196	5
Suggestive of MDS-PSP diagnosis	469	42
Patients with >1 MDS-PSP diagnoses	157	22
MDS-PSP diagnoses per patient	5.4	1.1

Multiple Allocations eXtinction (MAX) ルールの適用前および適用後における MDS-PSP 基準による臨床診断。「PSP の確実例 (definite PSP)」における生前の最終記録に基づく診断を示す。

# レビー小体病患者における網膜内層の傍中心窩の菲薄化と視覚障害との関連

## Parafoveal Thinning of Inner Retina Is Associated With Visual Dysfunction in Lewy Body Diseases

Ane Murueta-Goyena, PhD,<sup>1</sup> Rocío del Pino, PhD, Paula Reyero, BSc, Marta Galdós, MD, PhD, Begoña Arana, MD, Olaia Lucas-Jiménez, MSc, Marian Acera, BSc, Beatriz Tijero, MD, PhD, Naroa Ibarretxe-Bilbao, PhD, Natalia Ojeda, PhD, Javier Peña, PhD, Jesús Cortés, PhD, Juan Carlos Gómez-Esteban, MD, PhD, and Iñigo Gabilondo, MD, PhD

<sup>1</sup>Neurodegenerative Diseases Group, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Spain

*Movement Disorders, Vol. 34, No. 9, 2019, pp.1315–1324*

### 背景

レビー小体病患者の網膜における光干渉断層撮影法の所見や、この所見の視覚関連症状における意義については、依然として議論がある。本研究では、網膜各層の厚みの領域特異的な解析により黄斑萎縮の検出感度を改善できるかどうか、また、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の視覚障害と黄斑萎縮との関連性を明らかにできるかどうかについて検討した。

### 方法

孤発性 PD 患者 (63 例)、レビー小体型認知症患者 (8 例)、 $\alpha$ -シヌクレイン遺伝子の E46K (E46K-SNCA) 変異保有者 (4 例)、対照被験者 34 例を対象に、Spectralis 光干渉断層撮影法による黄斑の画像検査と、視覚機能および認知機能に関する一連の包括的検査を実施した。黄斑部の直径 1, 2, 3 および 6 mm のディスク状の領域と、同心円にある傍中心窩 (1 ~ 2 mm, 2 ~ 3 mm, 1 ~ 3 mm) および周中心窩 (3 ~ 6 mm) のリング状の領域を対象に、両眼の平均網膜層厚を測定した。画像検査項目の群間差および画像検査項目と視覚関連転帰との関連性について解析した。PD において光干渉断層撮影法の測定値から視覚障害を予測する多変量ロジスティックモデルを開発

し、受信者動作特性 (ROC) 解析でカットオフ値を求めた。

### 結果

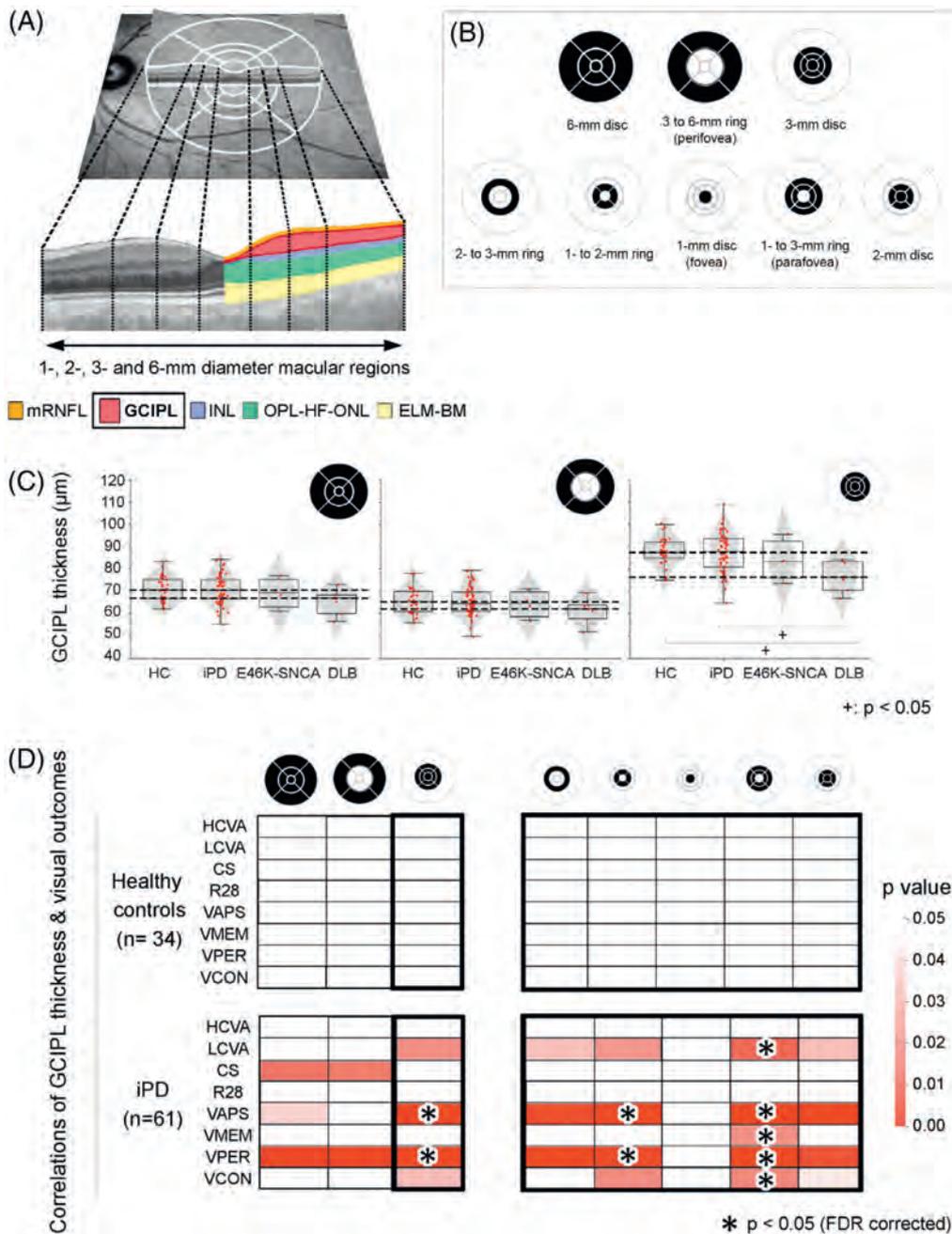
レビー小体型認知症患者では、対照被験者との比較において、中心部の 3 mm のディスク状領域内で神経節細胞層 - 内網状層の複合層に有意な菲薄化が認められ [Kruskal-Wallis 検定による分散分析と Dunn 法による事後 (post hoc) 検定]、これは主に 1 ~ 3 mm の傍中心窩領域内の厚さの違いに起因した。この 1 ~ 3 mm のリング状領域の厚さは、レビー小体病患者において、低コントラスト視力および視覚認知機能の評価項目と強い相関を示し [ $p < 0.05$ , 部分相関, 年齢で補正, 多重比較に関して偽発見率 (False Discovery Rate) で  $p$  値を補正]、対照被験者ではこうした相関は認められなかった。この検査項目により、PD における視覚障害を 88% の精度で予測可能であった。

### 結論

本研究の結果から、神経節細胞層 - 内網状層の複合層における傍中心窩の菲薄化が、レビー小体病 (特に PD) の高感度かつ臨床的意義のある画像バイオマーカーであることが裏付けられた。

(監訳: 坪井 義夫)

● KEY WORD ● レビー小体型認知症, 黄斑, 光干渉断層撮影法, パーキンソン病, 視覚障害



**Figure 1** (A) 眼底検査画像。Spectralis 光干渉断層撮影法 (optical coherence tomography; OCT) による、中心小窩を中心とする直径 1, 2, 3, 6 mm の Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) グリッドを重ねて示す (上)。点線は、黄斑の OCT の横断面における中心窩、傍中心窩および周中心窩の各境界を示す (下)。色付き部分は、本研究で解析した一連の黄斑の層および / または複合層を示す。(B) 両眼の平均層厚の算出に用いた黄斑領域。(C) 6 mm のディスク状領域 (左)、3 ~ 6 mm のリング状領域 (中)、3 mm のディスク状領域 (右) における平均 GCIPL 厚の分布に関する各診断群のヴァイオリンプロットとボックスプロット。個別データポイントも示す。破線は、各プロットの全群における GCIPL 厚の中央値について、最大値および最小値を示す。(D) 対照被験者 (上) および iPD 患者 (下) の様々な黄斑領域における平均 GCIPL 厚と視覚関連転帰との部分相関 (年齢で補正)。部分相関が統計的に有意 ( $p < 0.05$ ) であった黄斑の検査項目のみを色付きで表示する。アスタリスクは、 $p$  値を多重比較に関して偽発見率 (False Discovery Rate; FDR) で補正後も統計的に有意であった相関を示す。CS = コントラスト感度, DLB = レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies), E46K-SNCA =  $\alpha$ -シヌクレイン遺伝子の E46K 変異保有者, ELM-BM = 外境界膜, エリプソイドバンド, 網膜色素上皮および Bruch 膜を含む複合層 (the complex including external limiting membrane, ellipsoid band, retinal pigment epithelium and Bruch membrane), GCIPL = 神経節細胞層-内網状層の複合層 (ganglion cell-inner plexiform layer complex), HC = 健常対照被験者, HCVA = 高コントラスト視力, INL = 内顆粒層 (inner nuclear layer), iPD = 孤発性パーキンソン病, LCVA = 低コントラスト視力, mRNFL = 黄斑部網膜神経線維層 (macular retinal nerve fiber layer), OPL-HF-ONL = 外網状層- Henle 線維層-外顆粒層の複合層 (outer plexiform-Henle fiber-outer nuclear layer complex), R28 = Roth 28 色相検査, VAPS = 視覚的注意・処理速度の複合評価項目 (visual attention and processing speed composite), VCON = 視覚的構造化の複合評価項目 (visual construction composite), VMEM = 視覚的記憶の複合評価項目 (visual memory composite), VPER = 視覚的認知機能の複合評価項目 (visual perception composite), FDR = 偽発見率 (False Discovery Rate).

# SNCA および *mTOR* 経路の一塩基多型は、 パーキンソン病の発症時年齢の変化に作用する

## SNCA and *mTOR* Pathway Single Nucleotide Polymorphisms Interact to Modulate the Age at Onset of Parkinson's Disease

Rubén Fernández-Santiago, PhD,<sup>1,2,3</sup> Núria Martín-Flores, PhD, Francesca Antonelli, MD, Catalina Cerquera, MD, Verónica Moreno, MD, Sara Bandres-Ciga, PhD, Elisabetta Manduchi, PhD, Eduard Tolosa, MD, PhD, Andrew B. Singleton, PhD, Jason H. Moore, PhD, The International Parkinson's Disease Genomics Consortium, María-Josep Martí, MD, PhD, Mario Ezquerra, PhD, and Cristina Malagelada, PhD

<sup>1</sup>Lab of Parkinson Disease and Other Neurodegenerative Movement Disorders, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>2</sup>Neurology Service, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>3</sup>Networked Centre for Biomedical Research of Neurodegenerative Diseases, Madrid, Spain

*Movement Disorders*, Vol. 34, No. 9, 2019, pp.1333–1344

### 背景

$\alpha$ -シヌクレイン (SNCA) 遺伝子の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) は、孤発性パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) および *LRRK2* 関連 PD の両者において、発症リスクと発症時年齢の個人差に関連する。しかし、PD 発症リスクまたは発症時年齢を変化させる複数の SNP 間の潜在的な組み合わせ効果または相乗効果については、その大部分が十分に検討されていない。

### 目的

PD 患者では、*mTOR* (mechanistic target of rapamycin, ラパマイシンの機構的標的蛋白質) シグナル伝達経路が機能的に障害されている。本研究では、*mTOR* 経路の SNP が単独または既知の感受性因子とのエピスタシスの相互作用により、PD 発症リスクおよび発症時年齢を変化させるか否かを検討した。

### 方法

機能的関連に基づき、*mTOR* 経路の計 57 遺伝子に位置する計 64 の SNP を選択し、PD 患者 898 例および対照被験者 921 例の discovery cohort の遺伝子型を決定した。Replication cohort として、International Parkinson's Disease Genomics Consortium の PD 患者 4,170 例および対照被験者 3,014 例をスクリーニングした。

### 結果

Discovery cohort では、*STK11* rs8111699, *FCHSD1* rs456998, *GSK3B* rs1732170, *SNCA* rs356219 の 4 遺伝子座の相互作用が認められ、PD 発症リスクの上昇と関連した [オッズ比 = 2.59,  $p < 0.001$ , Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) ソフトウェア, 並べ替え検定]。また、*RPTOR* rs11868112 および *RPS6KA2* rs6456121 と *SNCA* rs356219 との 3 遺伝子座のエピスタシスの相互作用も認められ、これは発症時年齢の違いと関連した (オッズ比 = 2.89,  $p < 0.0001$ , MDR ソフトウェア, 並べ替え検定)。この 3 遺伝子座の相互作用および発症時年齢との関連は、International Parkinson's Disease Genomics Consortium のコホートでも妥当性が確認された (オッズ比 = 1.56,  $p = 0.046 \sim 0.047$ , MDR ソフトウェア, 並べ替え検定)。

### 結論

これらの結果から、*mTOR* 経路の遺伝的変異が、非線形のエピスタシスにより *SNCA* の効果に影響を及ぼし、PD の発症時年齢を変化させることが示され、PD の発症機序における本カスケードの寄与が明らかになった。

(監訳：坪井 義夫)

● KEY WORD ● 発症時年齢,  $\alpha$ -シヌクレイン, エピスタシス, *mTOR*, パーキンソン病, SNP

**Table 1** SNCA および MAPT の SNP と PD 発症リスクに関する遺伝子型関連解析  
(性別, 年齢を共変量とし, 多重検定について  $p$  値を補正)

Gene	SNP	Alleles, M/m	PD			Control			OR (95% CI)	Model	Genotypic P value	Adj. Gen. P value
			Freq. 11	Freq. 12	Freq.22	Freq. 11	Freq. 12	Freq. 22				
SNCA	rs356219	A (1)/G (2)	0.36	0.47	0.17	0.45	0.44	0.11	1.36 (1.18-1.56)	Log-additive	<b>&lt;.0001</b>	<b>&lt;.0027</b>
MAPT	rs1800547	A (1)/G (2)	0.56	0.38	0.06	0.49	0.41	0.11	1.33 (1.15-1.54)	Log-additive	<b>.0001</b>	<b>.0027</b>
DDIT4L	rs1053227	G (1)/A (2)	0.33	0.49	0.18	0.37	0.49	0.14	0.84 (0.73-0.96)	Log-additive	<b>.0100</b>	.1350
EIF4EBP1	rs6605631	T (1)/C (2)	0.69	0.29	0.02	0.66	0.29	0.05	1.98 (1.16-3.38)	Recessive	<b>.0100</b>	.1350
LPIN1	rs7595221	A (1)/G (2)	0.29	0.48	0.23	0.25	0.53	0.22	1.23 (1.02-1.49)	Overdominant	<b>.0270</b>	.2916
PRKCA	rs887797	G (1)/A (2)	0.48	0.40	0.12	0.43	0.45	0.12	1.22 (1.01-1.48)	Overdominant	<b>.0360</b>	.2922

統計学的に有意な  $p$  値は太字で示す (SNPstats ソフトウェア)。SNPstats ソフトウェアによる遺伝子型レベルの検定 ( $p$  値は性別と年齢で補正)。54 の多重検定について  $p$  値を偽発見率 (false-discovery rate; FDR) 法で補正した。遺伝子型レベルの検定は、赤池情報量規準 /  $p$  値が低い遺伝子型検定モデルとして選択した。PD 患者 898 例, 対照被験者 921 例 (計 1,819 例)。CI = 信頼区間, Freq. = 頻度, M = メジャーアレル, MAPT = 微小管関連蛋白質タウ, m = マイナーアレル, OR = オッズ比, SNCA =  $\alpha$ -シヌクレイン, SNP = 一塩基多型。

**Table 2** SNP の SNCA rs356219 は SKT11 rs8111699, FCHSD1 rs456998, GSK3B rs1732170 と相互作用し, PD 発症リスクを変化させる

Gene	SNP	Bal. acc. CV training	Bal. acc. CV testing	CVC	OR (95% CI)	Association P value <sup>a</sup>	Epistatic association P value <sup>b</sup>
SNCA	rs356219	0.5378	0.5245	7/10	1.37 (1.13-1.66)	.306-.307	.925-.926
STK11	rs8111699	0.5529	0.5283	5/10	1.52 (1.26-1.83)	.214-.215	.874-.875
GSK3B	rs1732170						
SNCA	rs356219						
STK11	rs8111699	0.5729	0.5247	5/10	1.79 (1.48-2.16)	.300-.301	.924-.925
GSK3B	rs1732170						
SNCA	rs356219						
STK11	rs8111699	0.6181	0.5875	10/10	2.59 (2.14-3.13)	<b>&lt;.001</b>	<b>&lt;.001</b>
FCHSD1	rs456998						
GSK3B	rs1732170						

統計学的に有意な  $p$  値は太字で示す (MDR ソフトウェア)。SNP の組み合わせと PD 発症リスクとの関連に関する検定。PD 患者 898 例および血縁関係のない対照被験者 921 例。Random seed = 10, CVC = 10。CI = 信頼区間, CV = 交差検証, CVC = 交差検証の回数, OR = オッズ比, SNCA =  $\alpha$ -シヌクレイン, SNP = 一塩基多型。

<sup>a</sup> 通常の  $p$  値。

<sup>b</sup> 1,000 回の並べ替え検定による, エピスタシスの explicit test の  $p$  値。

**Table 3** SNP の SNCA rs356219 および MAPT rs1800547 と PD の発症時年齢との遺伝子型関連解析  
(性別, 年齢を共変量とし, 多重検定について  $p$  値を補正)

Gene	SNP	Alleles, M/m	Freq. 11	Freq. 12	Freq. 22	AAO 11, y	AAO 12, y	AAO 22, y	Difference, y	Model	P value	Adjusted P value
SNCA	rs356219	A (1)/G (2)	0.36	0.47	0.17	58.03 ± 0.5	55.84 ± 0.48	55.64 ± 0.85	-1.35 (-2.19 to -0.51)	Log-additive	<b>.0017</b>	<b>.0034</b>
MAPT	rs1800547	A (1)/G (2)	0.56	0.38	0.06	56.46 ± 0.61	56.15 ± 0.75	58.36 ± 1.73	0.30 (-0.66 to 1.26)	Log-additive	.54	.54

統計学的に有意な  $p$  値は太字で示す (SNPstats ソフトウェア)。SNPstats ソフトウェアによる遺伝子型レベルの検定 ( $p$  値は性別と年齢で補正)。赤池情報量規準が最も低いモデルとして, データとの適合性が最も良好な遺伝モデルを自動的に選択した。2 つの SNP を考慮し, 多重検定について  $p$  値を補正した。発症時年齢が判明している PD 患者 748 例。AAO = 発症時年齢, Freq. = 頻度, M = メジャーアレル, MAPT = 微小管関連蛋白質タウ, m = マイナーアレル, SNCA =  $\alpha$ -シヌクレイン, SNP = 一塩基多型, y = 歳。

# 高齢者の運動機能と前駆期パーキンソン病の確率

## Motor Function and the Probability of Prodromal Parkinson's Disease in Older Adults

Maria I. Maraki, PhD,<sup>1,2</sup> Leonidas Stefanis, MD, PhD, Mary Yannakoulia, PhD, Mary H. Kosmidis, PhD, Georgia Xiromerisiou, MD, PhD, Efthimios Dardiotis, MD, PhD, Georgios M. Hadjigeorgiou, MD, PhD, Paraskevi Sakka, MD, PhD, Nikolaos Scarmeas, MD, PhD, and Maria Stamelou, MD, PhD

<sup>1</sup>Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio University, Athens, Greece

<sup>2</sup>Section of Sport Medicine and Biology of Exercise, School of Physical Education and Sport Science, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

*Movement Disorders, Vol. 34, No. 9, 2019, pp.1345–1353*

### 背景

前駆期の段階にあるパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の特定および特徴の把握は、非常に重要である。

### 目的

本研究の目的は、地域社会に在住する高齢者集団において、運動機能と前駆期 PD の確率との関連性を検討することである。

### 方法

本研究では、地域在住の高齢者コホート (HELIAD 研究) のデータを使用した。主観的な運動機能を 12 項目の運動症状質問票で評価した。また、客観的な運動機能を身体活動度質問票および 2 種類の歩行速度試験で間接的に評価した。前駆期 PD の確率は、PD でない被験者 1,731 例を対象とし、Movement Disorder Society の前駆期 PD に関する研究向け診断基準に基づいて算出した。多項目補正回帰モデルを用い、各運動評価項目と前駆期 PD の確率との関連性を検討した。

### 結果

運動症状スコアの 1 単位の増加およびエネルギー消費の 1 kcal/kg/日 (体重 75 kg の男性における 1 日あたり 20 分間の軽度の歩行に相当) の低下につき、前駆期 PD の確率はそれぞれ 27% および 3% 上昇した ( $p < 0.001$ ,

線形回帰分析, 体格指数, 教育年数, 社会経済的状態, 併存疾患数で補正)。1 つ以上の主観的運動症状がある場合、前駆期 PD の疑い例 (possible prodromal PD) / ほぼ確実例 (probable prodromal PD) のオッズが上昇した (49 例,  $p < 0.05$ , 線形回帰分析, 体格指数, 教育年数, 社会経済的状態, 併存疾患数で補正)。主観的および間接的な運動評価項目を同じ回帰モデルに取り入れ、前駆期 PD の確率に対するそれぞれの寄与を検討したところ、両者 (症状および身体活動度) が本モデルに有意に寄与していた ( $p < 0.01$ , 回帰分析)。Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能) スコアをマーカーとして考慮せずに前駆期 PD の確率を算出すると、0.8 m/秒未満の歩行速度も前駆期 PD の確率スコアの上昇と関連することが示された ( $p < 0.001$ , 線形回帰分析)。

### 結論

主観的な運動症状および単純な客観的運動評価項目 (身体活動度や歩行速度) は、高齢者における前駆期 PD の確率の上昇と関連する。本研究で得られたデータは、特に今後の長期的研究でも同様の結果が確認された場合、前駆期 PD コホートの早期の特定に役立つ可能性がある。

(監訳: 野元 正弘)

**Table 2** 研究対象集団全体および前駆期 PD の確率別における背景因子, 身体計測上の特徴, 運動評価項目

Feature	All, n = 1731 PD free	Non-pPD group, pPD probability <30; n = 1682	Possible/probable pPD, pPD probability ≥30; n = 49	P value
Age, median (Q1, Q3), yr	73 (69, 77)	73 (69, 77)	76 (73, 79)	<b>0.001</b>
Education, median (Q1, Q3), yr	6 (5, 12)	6 (5, 12)	6 (3, 6)	<b>0.002</b>
Gender, men, no. (%)	705 (40.7)	683 (40.6)	22 (44.9)	0.547
Smoking, no. (%)	179 (10.4)	175 (10.4)	4 (8.2)	0.607
Socioeconomic status, lower, no. (%)	793 (45.8)	768 (45.7)	25 (51.0)	0.458
Number of clinical comorbidities, median (Q1, Q3)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	2 (1, 3)	<b>0.009</b>
BMI, median (Q1, Q3), kg/m <sup>2</sup>	28.4 (25.7, 31.6)	28.4 (25.7, 31.6)	29.6 (26.7, 32.9)	0.086
Motor symptoms score, median (Q1, Q3)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	1 (0, 2)	<b>&lt;0.001</b>
At least one motor symptom, no. (%)	349 (20.2)	321 (19.1)	28 (57.1)	<b>&lt;0.001</b>
TEE, median (Q1, Q3), kcal/kg/day	27.6 (25.2, 30.9)	27.6 (25.2, 30.9)	26.0 (24.5, 27.6)	<b>0.010</b>
Gait speed, median (Q1, Q3), seconds for 1 minute	1.20 (0.98, 1.53)	1.20 (0.97, 1.51)	1.43 (1.08, 1.90)	<b>0.001</b>
Gait speed, median (Q1, Q3), seconds for 4 minutes	3.95 (3.24, 4.95)	3.92 (3.24, 4.90)	4.93 (3.76, 6.63)	<b>&lt;0.001</b>
Low gait speed (<0.8 m/s, 4-minute test), no. (%)	408 (24.1)	384 (23.4)	24 (49.0)	<b>&lt;0.001</b>
UPDRSIII score, median (Q1, Q3)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	1 (7, 18)	<b>&lt;0.001</b>
Probability of pPD, median (Q1, Q3)	1.92 (0.87, 4.32)	1.77 (0.84, 4.06)	44.40 (34.95, 63.12)	<b>&lt;0.001</b>

*p* 値は、pPD 群と非 pPD 群とを比較する Mann-Whitney 順位検定 (正規分布しない連続変数) または  $\chi^2$  検定 (カテゴリ変数) で求めた。有意な *p* 値は太字で示す。

PD = パーキンソン病, pPD = 前駆期パーキンソン病, BMI = 体格指数, TEE = 総エネルギー消費量, UPDRSIII = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能)。

# 前駆期および早期パーキンソン病における 脳脊髄液中 $\alpha$ -シヌクレインの長期的分析

## Longitudinal Analyses of Cerebrospinal Fluid $\alpha$ -Synuclein in Prodromal and Early Parkinson's Disease

Brit Mollenhauer, MD,<sup>1</sup> Chelsea J. Caspell-Garcia, MS, Christopher S. Coffey, PhD, Peggy Taylor, PhD, Andy Singleton, PhD, Leslie M. Shaw, PhD, John Q. Trojanowski, MD, Mark Frasier, PhD, Tanya Simuni, MD, Alex Iranzo, MD, Wolfgang Oertel, MD, Andrew Siderowf, MD, Daniel Weintraub, MD, John Seibyl, MD, Arthur W. Toga, PhD, Caroline M. Tanner, MD, PhD, Karl Kieburtz, MD, MPH, Lana M. Chahine, MD, Kenneth Marek, MD, and Douglas Galasko, MD, MS, for the PPMI study

<sup>1</sup>Department of Neurology, University Medical Center Goettingen, Göttingen, Germany; and Paracelsus-Elena Klinik, Kassel, Germany

*Movement Disorders, Vol. 34, No. 9, 2019, pp.1354–1364*

### 背景

$\alpha$ -シヌクレインの凝集はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の病態生理に中心的な役割を果たす。 $\alpha$ -シヌクレインに関連するバイオマーカーから、PD の診断 / 進行に関する有益な情報が得られる可能性がある。

### 目的

Parkinson's Progression Markers Initiative の薬剤未投与 PD 患者、健常対照被験者および前駆期 PD 患者を対象に、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中  $\alpha$ -シヌクレインを分析した。

### 方法

最長 36 ヶ月間の追跡調査において、CSF 中総  $\alpha$ -シヌクレインを評価し、また、International Parkinson and Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part III (運動機能) スコア、認知機能の評価項目、ドパミントランスポーターイメージングとの関連性を評価した。

### 結果

発端コホート (inception cohort) には、PD 患者 {376 例, 年齢 [平均 (標準偏差), 歳] : 61.7 (9.62)}, 健常対照被験者 [173 例, 年齢 : 60.9 (11.3)], 嗅覚障害を伴う患者 [16 例, 年齢 : 68.3 (6.15)], 特発性 REM 睡眠行動異常症を伴う患者 [32 例, 年齢 : 69.3 (4.83)] が含まれた。試験開始時の CSF 中  $\alpha$ -シヌクレインは、健常対照被験者との比較において、PD 患者および前駆期 PD 患者で低値であった。経時的に  $\alpha$ -シヌクレインは、PD 患者において 24 および 36 ヶ月後の時点で有意に低下していたが (反復測定線形混合モデル), 前駆期 PD 患者では 12 ヶ月間変化せず、健常対照被験者では増加傾向が認められた。ヘモグロビン濃度が高い CSF 試料を解析から除外した場合、PD 患者での低下は認められなかった。CSF 中  $\alpha$ -シヌクレインの変化は、MDS-UPDRS Part III (運動機能) スコアまたはドパミントランスポーター

スキャン所見の経時的な変化と相関を示さなかった。

### 結論

CSF 中  $\alpha$ -シヌクレインは、PD の運動症状の発現に先立ち、疾患の早期に低下する。CSF 中  $\alpha$ -シヌクレインは疾患の進行との相関を示さず、進行中のドパミン神経変性を反映しない。CSF 中  $\alpha$ -シヌクレインの低下は、脳内  $\alpha$ -シヌクレインの分泌・溶解・凝集のバランスの変化に関する間接的指標として、 $\alpha$ -シヌクレイン全体のターンオーバーを反映する可能性がある。 $\alpha$ -シヌクレインの病態生理および PD の進行とより直接的な関連を示す別のバイオマーカー、またプロテオミクスやメタボロミクス等で特定される他のマーカーを検討する必要がある。

(監訳 : 山本 光利)

● KEY WORD ● コホート研究, 転帰の研究, パーキンソン病 / パーキンソニズム

**Table 4** PD 患者における CSF 中  $\alpha$ -シヌクレインと PD 治療薬との長期的関連性

Variable	PD Participants	
	Estimate (95% CI)	P Value
Relationship with CSF $\alpha$ -syn levels		
PD medication use	4.55 (-38.24, 47.34)	0.834
Total LED	0.055 (-0.014, 0.125)	0.118
LED subtotal: dopamine replacement	0.086 (0.016, 0.156)	<b>0.016</b>
LED subtotal: dopamine agonists	-0.155 (-0.341, 0.031)	0.102
Relationship with CSF $\alpha$ -syn levels <sup>a</sup>		
PD medication use	9.60 (-50.80, 69.99)	0.754
Total LED	0.007 (-0.080, 0.094)	0.878
LED subtotal: dopamine replacement	0.040 (-0.046, 0.127)	0.361
LED Subtotal: dopamine agonists	-0.292 (-0.560, -0.024)	0.083

*p* 値は CSF 中  $\alpha$ -シヌクレイン濃度の順位に基づく (反復測定線形混合モデル)。

<sup>a</sup> すべての時点でヘモグロビン < 200 ng/mL の被験者サブセット。1 時点以上でヘモグロビン値が欠測であった被験者および CSF データの外れ値 / 異常値がみられた PD 患者 3 例は除外した。

CI = 信頼区間。

**Table 2** 各群の CSF 中  $\alpha$ -シヌクレインの経時的変化

Group	Baseline	6 Months	12 Months	24 Months	36 Months	P Value (Change Over Time)
PD						<b>0.032</b>
N	374	338	325	306	229	
Median	1,374.3	1,313.3	1,313.0	1,324.0	1,344.0	
(min, max)	(432.4, 3,760.0)	(482.3, 4,279.1)	(420.0, 3,685.3)	(336.1, 3,871.4)	(458.8, 3,621.1)	
PD (low hemoglobin <sup>a</sup> )						0.232
N	185	170	160	155	105	
Median	1,320.2	1,306.6	1,328.5	12,924.7	1,297.3	
(min, max)	(487.8, 3,638.3)	(482.3, 4,071.7)	(425.8, 3,685.3)	(356.1, 3,871.4)	(542.8, 3,621.1)	
Controls						0.054
N	173	159	153	135	113	
Median	1,582.4	1,736.0	1,646.6	1,661.0	1,695.9	
(min, max)	(488.6, 4,683.1)	(521.6, 5,153.5)	(517.1, 4,388.6)	(484.6, 4,202.0)	(496.2, 5,034.5)	
Controls (low hemoglobin <sup>a</sup> )						0.531
N	86	77	73	63	51	
Median	1,626.8	1,748.4	1,709.1	1,667.9	1,733.8	
(min, max)	(600.7, 4,139.4)	(521.6, 4,087.9)	(642.1, 4,184.1)	(518.8, 4,202.0)	(496.2, 3,992.8)	
Prodromal hyposmic						0.915
N	16	15	11	—	—	
Median	1,568.4	1,380.3	1,559.8	—	—	
(min, max)	(437.4, 1,937.1)	(447.9, 2,459.3)	(480.4, 1,845.5)	—	—	
Prodromal hyposmic (low hemoglobin <sup>a</sup> )						0.480
N	10	10	6	—	—	
Median	1,284.4	1,016.0	866.3	—	—	
(min, max)	(437.4, 1,937.1)	(447.9, 2,459.3)	(480.4, 1,845.5)	—	—	
Prodromal RBD						0.714
N	32	30	25	—	—	
Median	1,359.4	1,513.5	1,288.6	—	—	
(min, max)	(446.1, 4,325.5)	(613.3, 4,314.7)	(509.7, 4,076.3)	—	—	
Prodromal RBD (low hemoglobin <sup>a</sup> )						0.673
N	21	19	16	—	—	
Median	1,323.2	1,454.8	1,225.9	—	—	
(min, max)	(446.1, 4,325.5)	(613.3, 4,314.7)	(509.7, 4,076.3)	—	—	

p 値は各変数の順位に基づく (反復測定線形混合モデル)。

PD 群の外れ値 (CSF 中  $\alpha$ -シヌクレイン : > 4,900 pg/mL) 3 例は本表から除外した。

<sup>a</sup> すべての時点でヘモグロビン < 200 ng/mL の被験者サブセット。1 時点以上でヘモグロビン値が欠測であった被験者は除外した。

**Table 3** CSF 中  $\alpha$ -シヌクレインの変化と臨床的進行に関する評価項目の変化との経時的な相関

Variable	Change From Baseline to			
	6 Months	12 Months	24 Months	36 Months
PD participants	(N = 338)	(N = 325)	(N = 306)	(N = 229)
MDS-UPDRS III score	0.022 (P = 0.696)	-0.020 (P = 0.739)	-0.020 (P = 0.758)	-0.020 (P = 0.801)
MoCA	—	-0.015 (P = 0.791)	-0.005 (P = 0.928)	-0.024 (P = 0.721)
Mean caudate [SBR]	—	0.020 (P = 0.723)	0.098 (P = 0.098)	-0.433 (P = 0.244)
Mean putamen [SBR]	—	0.006 (P = 0.914)	0.026 (P = 0.655)	-0.067 (P = 0.865)
Mean striatum [SBR]	—	0.013 (P = 0.822)	0.082 (P = 0.165)	-0.250 (P = 0.516)
Healthy controls	—	(N = 153)	(N = 135)	(N = 113)
MDS-UPDRS III score	—	-0.079 (P = 0.333)	-0.039 (P = 0.656)	-0.184 (P = 0.051)
MoCA	—	-0.110 (P = 0.176)	-0.043 (P = 0.623)	-0.218 (P = <b>0.021</b> )
Prodromal hyposmic	(N = 15)	(N = 11)	—	—
MDS-UPDRS III score	-0.060 (P = 0.833)	-0.494 (P = 0.122)	—	—
MoCA	—	0.051 (P = 0.882)	—	—
Mean caudate [SBR]	—	0.006 (P = 0.987)	—	—
Mean putamen [SBR]	—	-0.127 (P = 0.726)	—	—
Mean striatum [SBR]	—	-0.030 (P = 0.934)	—	—
Prodromal iRBD	(N = 30)	(N = 25)	—	—
MDS-UPDRS III score	0.029 (P = 0.879)	-0.428 (P = <b>0.037</b> )	—	—
MoCA	—	-0.027 (P = 0.899)	—	—
Mean caudate [SBR]	—	-0.058 (P = 0.783)	—	—
Mean putamen [SBR]	—	-0.155 (P = 0.459)	—	—
Mean striatum [SBR]	—	-0.088 (P = 0.674)	—	—

健常対照被験者は、試験開始時のドパミントランスポータースキャン (dopamine transporter scan; DaTscan) のみを完了した。PD 群の外れ値 (1 時点における CSF 中  $\alpha$ -シヌクレイン > 4,900 pg/mL の異常値) 3 例は除外した。

# GBA1 変異保有者における前駆期パーキンソン病の諸症状の進展とクラスタリング

## Evolution and Clustering of Prodromal Parkinsonian Features in GBA1 Carriers

Stephen Mullin, MRCP, PhD,<sup>1,2</sup> Michelle Beavan, MRCP, PhD, Jonathan Bestwick, MSc, Alisdair McNeill, MRCP, PhD, Christos Proukakis, FRCP, PhD, Timothy Cox, FMedSci, Derralynn Hughes, FRCP, PhD, Atul Mehta, FRCP, PhD, Henrik Zetterberg, MD, PhD, and Anthony H.V. Schapira, MD, FRCP, DSc, FMedSci

<sup>1</sup>Department of Clinical and Movement Neurosciences, University College London Queen Square Institute of Neurology, London, United Kingdom

<sup>2</sup>Institute of Translational and Stratified medicine, Plymouth University Peninsular School of Medicine, Plymouth, United Kingdom

Movement Disorders, Vol. 34, No. 9, 2019, pp.1365–1373

### 背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の 5～25% はグルコセブレロシダーゼ遺伝子 (glucocerebrosidase gene; GBA1) 変異を保有し, GBA1 変異保有者の 10～30% が 80 歳までに PD を発症すると考えられる。GBA1 変異保有者における PD 発症リスクの層別化により, 疾患修飾療法の標的とすべき患者の特定が可能となる。

### 目的

GBA1 変異保有者を対象に, 前駆期 PD の徴候を横断的および経時的に調査した。

### デザイン

GBA1 変異保有者 82 例および対照被験者 35 例を対象とし, 前駆期 PD の臨床所見を 4～5 年間にわたり前向きに評価した。

### 結果

GBA1 変異保有者では, すべての時点において, 嗅覚機能 [University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) で測定], 認知機能 [Montreal Cognitive Assessment (MoCA)], International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Part II (日常生活動作) および Part III (運動機能) スコアが有意に不良であった (UPSIT および MoCA: ロジスティック回帰/反復測定ロジスティック回帰, UPDRS: Kruskal-Wallis 検定, 性別, 学歴, 家族歴, GBA1 変異数, 喫煙歴, 年齢を共変量とする)。嗅覚低下 (microsmia) [オッズ比 (odds ratio; OR) : 8.5, 95% 信頼区間 (confidence interval; CI) : 2.6～28.2,  $p < 0.05$ ] および軽度認知障害 (OR : 4.2, 95% CI : 1.1～16.6,  $p < 0.05$ ) への進行は, 対照被験者との比較において, GBA1 変異保有者でより迅速であった (反復測定ロジスティック回帰, 性別, 学歴, 家族歴,

Table 1 各群の背景因子

	Baseline n = 117	Time Point 1 n = 103	Time Point 2 n = 85
Control median age	61	59	59
Biallelic median age	51	52	52.5
Heterozygous median age	60	63	61.5
Significance level	$P = 0.002$	$P = 0.017$	$P = 0.031$
GBA1 carriers median age	55	56	56
Significance level (vs control)	$P = 0.142$	$P = 0.505$	$P = 0.748$
Control % male (n)	47 (16)	57 (16)	56 (11)
Biallelic % male (n)	58 (24)	61 (24)	55 (22)
Heterozygous % male (n)	45 (18)	40 (13)	35 (9)
Significance level	$P = 0.537$	$P = 0.282$	$P = 0.221$
GBA1 % male (n)	51 (42)	50 (37)	49 (31)
Significance level (vs. control)	$P = 0.396$	$P = 0.404$	$P = 0.350$
Control % family history PD/dementia (n)	6 (2)	8 (2)	11 (2)
Biallelic % family history PD/dementia (n)	23 (10)	21 (9)	22 (9)
Heterozygous % family history PD/dementia (n)	10 (4)	15 (5)	19 (5)
Significance level	$P = 0.062$	$P = 0.308$	$P = 0.315$
GBA1 % family history PD/dementia (n)	17 (14)	17 (14)	22 (14)
Significance level (vs control)	$P = 0.084$	$P = 0.253$	$P = 0.226$
Control % university educated (n)	68 (24)	63 (17)	74 (14)
Biallelic % university educated (n)	48 (21)	49 (21)	45 (18)
Heterozygous % university educated (n)	50 (20)	53 (14)	50 (13)
Significance level (vs. control)	$P = 0.247$	$P = 0.625$	$P = 0.100$
GBA1 % university educated (n)	0.49 (41)	0.50 (35)	0.48 (31)
Significance level (vs. control)	$P = 0.075$	$P = 0.199$	$P = 0.030$
Control % smoker (n)	31 (11)	33 (9)	42 (8)
Biallelic % smoker (n)	30 (13)	29 (12)	29 (12)
Heterozygous % smoker (n)	36 (14)	33 (11)	42 (11)
Significance level	$P = 0.851$	$P = 0.904$	$P = 0.459$
GBA1 % smoker (n)	27 (27)	31 (23)	34 (33)
Significance level (vs. control)	$P = 0.527$	$P = 0.510$	$P = 0.361$

横断的解析において, 被験者は試験開始時には 117 例 (対照被験者: 35 例, ヘテロ接合性変異保有者: 39 例, 両アレル性変異保有者: 43 例), 時点 1 では 103 例 (対照被験者: 28 例, ヘテロ接合性変異保有者: 33 例, 両アレル性変異保有者: 42 例), 時点 2 では 85 例 (対照被験者: 19 例, ヘテロ接合性変異保有者: 26 例, 両アレル性変異保有者 40 例) であった。縦断的解析において, 被験者は 110 例 (対照被験者: 32 例, ヘテロ接合性変異保有者: 36 例, 両アレル性変異保有者: 42 例) であった。

GBA1 変異数, 喫煙歴, 年齢を共変量とする)。嗅覚機能が不良の GBA1 変異保有者では, 認知機能不良 (OR : 1.5, 95% CI:0.0 ~ 2.8,  $p < 0.05$ ) および抑うつ (OR:1.3, 95% CI : 0.6 ~ 2.8,  $p < 0.05$ ) も認められた (変数減少法による順序回帰モデル, 性別, 学歴, 家族歴, GBA1 変異数, 喫煙歴, 年齢を共変量とする)。PD の診断前に, MDS の前駆期 PD に関する診断基準を満たした被験者はいなかった。被験者の男性 1 例が PD を発症した。この男性は, 診断前に, MDS の前駆期 PD に関する診断基準を満たさなかった。

**結論** -----  
GBA1 変異保有者では, 前駆期 PD の各所見および同時に悪化するいくつかの所見をまとめて評価することで, PD への進展リスクの高い人を特定でき, こうした評価が有用なツールとなる可能性がある。今回検討した GBA1 変異保有者における PD への進展率は現在までのところ低く, 今後, より大規模なコホートで前向きに妥当性を検証し, PD へ進展した症例において前駆期 PD のプロフィールを確立する必要がある。

(監訳: 望月 秀樹)

● **KEY WORD** ● 認知機能, 抑うつ, グルコセレブロシダーゼ, ゴーシェ病, 嗅覚, パーキンソン病, 前駆期

**Table 2** 結果の一覧

	Cross-Sectional Analyses Combined GBA1*/Heterozygous/Biallelic Group Versus Control				Longitudinal Analysis Combined GBA1*/Heterozygous/Biallelic Group Versus Control (Repeated-Measures Logistic Regression)			
	Baseline (2010-2011)		Time Point 1 (2012-2013)		Time Point 2 (2014-2015)			
University of Pennsylvania smell identification test (UPSIT): logistic regression/repeated measures logistic regression								
OR [95% CI]	Combined GBA1*		Combined GBA1*		Combined GBA1*		Combined GBA1*	
coef [95% CI]	7.4 [2.4-25.7]		7.9 [2.6-24.4]		6.3 [1.9-21.1]		8.5 [2.6-28.2]	
	2.1 [0.9-2.3]		1.9 [0.9-3.2]		1.8 [0.6-3.0]		2.1 [0.9-3.3]	
	$P < 0.05$		$P < 0.05$		$P < 0.05$		$P < 0.05$	
OR [95% CI]	Heterozygous	Biallelic	Heterozygous	Biallelic	Heterozygous	Biallelic	Heterozygous	Biallelic
coef [95% CI]	9.4 [2.4-35.4]	7.0 [2.0-24.8]	10.0 [2.8-36.1]	6.7 [2.0-22.4]	6.9 [1.8-26.7]	5.7 [1.5-21.7]	9.9 [2.7-35.9]	6.8 [1.6-28.1]
	2.2 [0.9-3.6]	1.9 [0.7-3.2]	1.9 [0.7-3.1]	2.3 [1.0-3.6]	1.9 [0.6-3.3]	1.7 [0.4-3.1]	2.3 [1.0-3.6]	1.9 [0.5-3.3]
	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$
Montreal cognitive assessment (MoCA): logistic regression/repeated measures logistic regression								
OR [95% CI]	Combined GBA1*		Combined GBA1*		Combined GBA1*		Combined GBA1*	
coef [95% CI]	4.3 [1.5-12.5]		2.8 [1.2-9.0]		3.1 [1.1-10.4]		4.2 [1.1-16.6]	
	1.5 [0.4-2.5]		1.0 [0.1-2.2]		1.1 [0.1-2.3]		1.4 [0.1-2.8]	
	$P < 0.05$		$P < 0.05$		$P < 0.05$		$P < 0.05$	
OR [95% CI]	Heterozygous	Biallelic	Heterozygous	Biallelic	Heterozygous	Biallelic	Heterozygous	Biallelic
coef [95% CI]	5.4 [1.4-15.7]	3.9 [1.2-12.7]	Not significant	Not significant	Not significant	4.6 [1.2-17.8]	2.6 [1.6-11.4]	8.2 [1.6-41.0]
	1.6 [0.4-2.8]	1.4 [0.2-2.5]				1.6 [0.2-2.9]	0.9 [0.5-2.4]	2.1 [0.5-3.7]
	$P < 0.05$	$P < 0.05$				$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$
Beck's depression index (BDI): logistic regression/repeated measures logistic regression								
OR [95% CI]	Combined GBA1*		Combined GBA1*		Combined GBA1*		Combined GBA1*	
coef [95% CI]	Not significant		Not significant		10.6 [1.3-90.0]		Not significant	
					2.2 [-0.1 to 4.3]			
					$P < 0.05$			
OR [95% CI]					Heterozygous		Biallelic	
coef [95% CI]					17.4 [1.9-159.6]		ns	
					2.6 [0.4-4.6]			
					$P < 0.05$			
Rapid eye movement disorder sleep questionnaire (RBDSQ): logistic regression/repeated measures logistic regression								
	Not significant		Not significant		Not significant		Not significant	
MDS-UPDRS Part II: Kruskal-Wallis								
	Combined GBA1*		Combined GBA1*		Combined GBA1*			
	Chi <sup>2</sup> = 6.1		Chi <sup>2</sup> = 12.5		Chi <sup>2</sup> = 9.6			
	$P < 0.05$		$P < 0.05$		$P < 0.05$			
	Heterozygous	Biallelic	Heterozygous	Biallelic	Heterozygous	Biallelic		
	Chi <sup>2</sup> = 5.1	Chi <sup>2</sup> = 8.7	Chi <sup>2</sup> = 6.0	Chi <sup>2</sup> = 9.7	Chi <sup>2</sup> = 6.0	Chi <sup>2</sup> = 5.2		
	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$		
MDS-UPDRS part III: Kruskal-Wallis								
	Combined GBA1*		Combined GBA1*		Combined GBA1*			
	Chi <sup>2</sup> = 12.4		Chi <sup>2</sup> = 14.4		Chi <sup>2</sup> = 9.7			
	$P < 0.05$		$P < 0.05$		$P < 0.05$			
	Heterozygous	Biallelic	Heterozygous	Biallelic	Heterozygous	Biallelic		
	Chi <sup>2</sup> = 7.3	Chi <sup>2</sup> = 6.7	Chi <sup>2</sup> = 17.8	Chi <sup>2</sup> = 7.2	Chi <sup>2</sup> = 5.8	Chi <sup>2</sup> = 9.7		
	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$		
Serum alpha synuclein: logistic regression								
					Not significant		$p < 0.05$	

横断的解析において, 被験者は試験開始時には 117 例 (対照被験者: 35 例, ヘテロ接合性変異保有者: 39 例, 両アレル性変異保有者: 43 例), 時点 1 では 103 例 (対照被験者: 28 例, ヘテロ接合性変異保有者: 33 例, 両アレル性変異保有者: 42 例), 時点 2 では 85 例 (対照被験者: 19 例, ヘテロ接合性変異保有者: 26 例, 両アレル性変異保有者: 40 例) であった。縦断的解析において, 被験者は 110 例 (対照被験者: 32 例, ヘテロ接合性変異保有者: 36 例, 両アレル性変異保有者: 42 例) であった。

時点 1 (Time point 1) = 2 年後時点, 時点 2 (Time point 2) = 4 年後時点。

# 特発性 REM 睡眠行動異常症患者における歩行とバランスの軽微な障害

## Subtle Gait and Balance Impairments Occur in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder

Kaylena A. Ehgoetz Martens, PhD,<sup>1,2,3</sup> Elie Matar, MBBS, Julie M. Hall, PhD, Joseph Phillips, Hons BSc, Jennifer Y. Y. Szeto, PhD, Arnaud Gouelle, PhD, Ronald R. Grunstein, PhD, MBBS, MD, FRACP, Glenda M. Halliday, PhD, and Simon J. G. Lewis, MBBCh, MD, FRACP

<sup>1</sup>ForeFront Research Team, Brain and Mind Centre, University of Sydney, Sydney, Australia

<sup>2</sup>Parkinson's Disease Research Clinic, Brain and Mind Centre, University of Sydney, Sydney, Australia

<sup>3</sup>Sleep and Circadian Group (Centre for Sleep & Chronobiology [CIRUS]), Woolcock Institute of Medical Research, University of Sydney and Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia

*Movement Disorders, Vol. 34, No. 9, 2019, pp.1374–1380*

### 背景

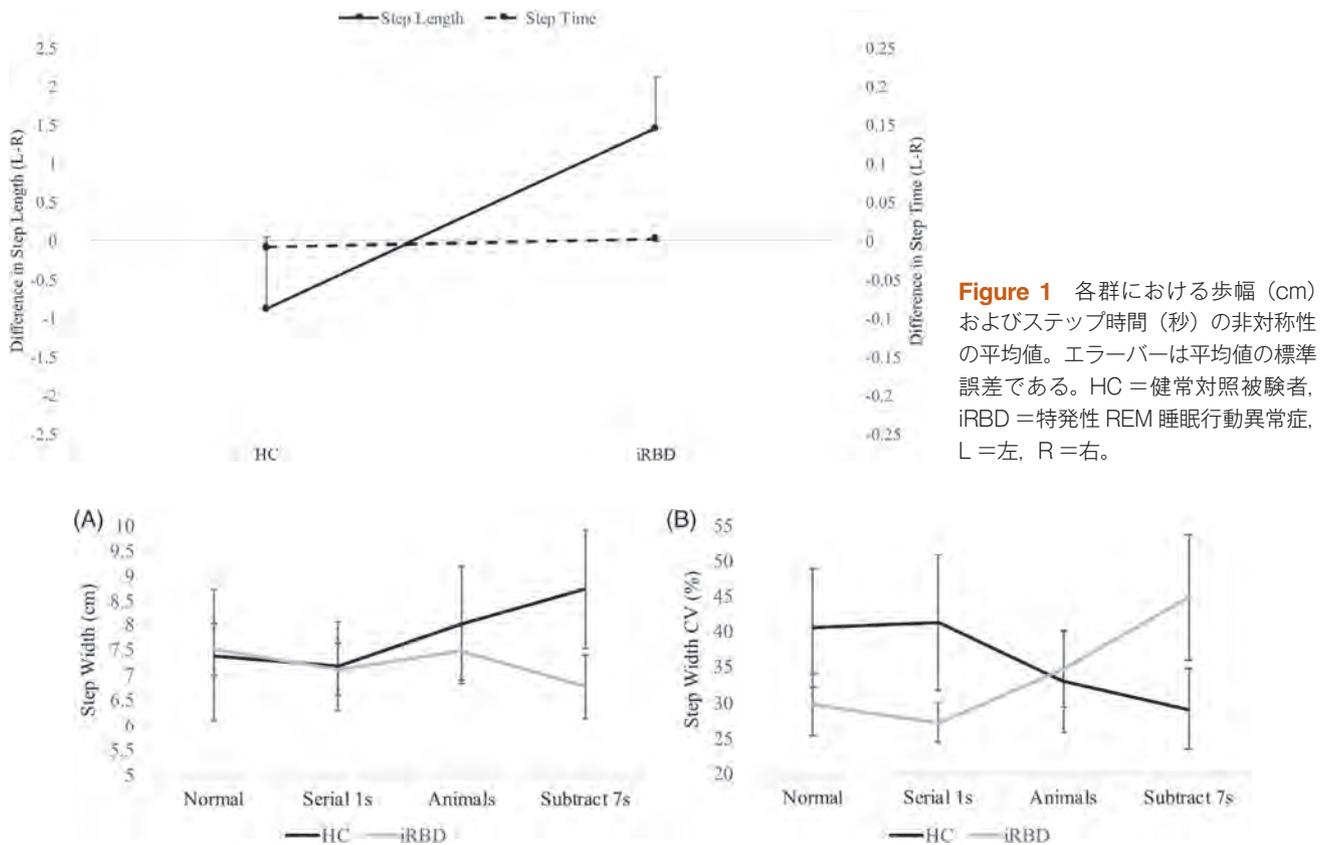
特発性 REM 睡眠行動異常症 (idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; iRBD) 患者における運動異常は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) への将来の進行を予測するうえで、最も感度および特異度の高い臨床像である可能性が指摘されている。しかし、iRBD 患者にみられる歩行とバランスの障害の特徴はほとんど検討されていない。

### 目的

本研究の目的は、ポリグラフ検査で確認された iRBD 患者を対象に、静的バランスおよび歩行障害 (通常歩行時、速い速度での歩行時、二重課題歩行時における独立した 5 領域の歩行関連項目) を定量的に評価することである。

### 方法

被験者は計 38 例 (iRBD 患者 24 例, 健常対照被験者 14 例) であり、圧力センサ付きカーペットによる歩行試験 5 種



類を完了した。(1) 通常速度での歩行, (2) 速い速度での歩行, (3) 100 から逆に数えながらの歩行, (4) 動物の名前をできるだけ多く挙げながらの歩行, (5) 100 から7を引き算しながらの歩行を検討した。

**結果** -----  
通常歩行時に群間差はなかったが, 速い速度での歩行 (対応のない *t* 検定, 多重比較に関する Bonferroni の修正) および二重課題歩行 (混合モデルの反復測定分散分析) では有意な群間差が認められた。具体的には, 二重課題歩行時, 健常対照被験者では, 歩隔のばらつきが変化せずに歩隔が拡大したのに対し, iRBD 患者では, 歩隔は拡大せず, 歩隔のばらつきが有意に増加した (混合モデル

の反復測定分散分析)。同様に, 速い速度での歩行時にも群間差が認められ, iRBD 患者では, 対照被験者との比較において, 歩幅の左右非対称性がより顕著であった。

**結論** -----  
本研究の結果, iRBD 患者は軽微な歩行障害を呈し, おそらくこれは, REM 睡眠と歩行時協調動作 (gait coordination) の両者の調節を担う脳幹領域の早期進行性変性を反映していると考えられた。このような歩行の評価は, 疾患予防薬の臨床試験において, 将来急激に悪化する歩行異常に関する臨床症状発現前診断スクリーニングツールとして, 有用である可能性がある。

(監訳: 近藤 智善)

● KEY WORD ● バランス, 二重課題, 歩行, レビー小体病, REM 睡眠行動異常症

**Table 1** 被験者の背景因子

Outcomes	HC	iRBD
N	14	24
Gender	8 M; 6 F	18 M; 6 F
Age, yr	67.4 (10.1)	66.9 (7.6)
Education, yr	13.8 (2.8)	14.6 (2.8)
MoCA	28 (1.9)	27.4 (2.2)
MDS-UPDRS III	2.1 (2.1) <sup>a</sup>	6.3 (6.1) <sup>a</sup>
HADS-A	2.9 (2)	2.6 (3.1)
HADS-D	2.2 (2.3)	2 (2.9)
% with moderate to severe OSA	42.9%	33.3%
ESS	6.8 (3.5)	5.7 (4.7)
RBDSQ total	3.3 (2.5) <sup>a</sup>	8.3 (3.2) <sup>a</sup>

データは平均値 (標準偏差) で示す。F = 女性, HC = 健常対照被験者, iRBD = 特発性 REM 睡眠行動異常症, M = 男性, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, MDS-UPDRS III = Movement Disorders Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale Part A, HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale Part D, OSA = 閉塞性睡眠時無呼吸, ESS = Epworth Sleepiness Scale, RBDSQ = RBD スクリーニング質問票 (REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire)。

<sup>a</sup> 群間差, *p* < 0.05 (対応のない *t* 検定)。

**Table 3** 試験開始時の通常歩行および静止立位姿勢における歩行とバランスの特徴

Outcomes	HC, M (SD)	iRBD, M (SD)	<i>P</i> value
<b>Gait</b>			
Velocity, cm/s	123.8 (13.6)	123.3 (18.1)	0.94
Step length, cm	68.9 (7.3)	68.4 (8.9)	0.88
Step time, seconds	0.56 (0.05)	0.56 (0.05)	0.97
Step length CV, %	3.82 (1.2)	3.42 (1.4)	0.38
Step width CV, %	40.56 (31.2)	29.8 (21.3)	0.22
Step time asymmetry, seconds	-0.01 (0.014)	-0.12 (0.023)	0.51
Step width, cm	7.38 (4.92)	7.53 (2.53)	0.91
Step length asymmetry, cm	-1.39 (3.41)	0.23 (3.19)	0.15
<b>Static balance, eyes open</b>			
Distance between feet, cm	24.2 (5)	24.3 (6)	0.48
X range, cm	1.4 (0.6)	1.6 (0.7)	0.14
Y range, cm	2.9 (1.3)	3.1 (1.8)	0.36
AP RMS, cm	1.5 (0.8)	1.9 (1.1)	0.11
ML RMS, cm	1.4 (0.8)	1.4 (1)	0.45
COP length, cm	43.5 (13.8)	45.8 (13.2)	0.31
COP velocity, cm/s	1.5 (0.5)	1.5 (0.4)	0.32
COP max velocity, cm/s	7.9 (2.7)	10.1 (9.6)	0.16
<b>Static balance, eyes closed</b>			
Distance between feet, cm	25.1 (5.4)	25.1 (6.1)	0.49
X range, cm	1.7 (0.8)	1.9 (1)	0.30
Y range, cm	3.4 (1.2)	3.4 (1.3)	0.47
AP RMS, cm	1.3 (0.5)	1.7 (0.9)	0.05
ML RMS, cm	1.4 (0.8)	1.5 (1.2)	0.32
COP length, cm	51.5 (21.1)	54.1 (19)	0.35
COP velocity, cm/s	1.7 (0.7)	1.8 (0.6)	0.36
COP max velocity, cm/s	8.9 (3.7)	10.4 (4.1)	0.14
<b>Static balance, single-leg stance</b>			
Left duration, seconds	20.8 (10.1)	23.2 (8.8)	0.20
Right duration, seconds	23.2 (9.8)	22.9 (9.1)	0.46

AP RMS = 前後方向の変位 (二乗平均平方根値) (anterior-posterior root mean square displacement), COP = 足圧中心, CV = 変動変数, HC = 健常対照被験者, iRBD = 特発性 REM 睡眠行動異常症, ML RMS = 左右方向の変位 (二乗平均平方根値) (mediolateral root mean square displacement)。

**Movement Disorders Vol. 34 No. 7****Reviews**

The interindividual variability of transcranial magnetic stimulation effects: Implications for diagnostic use in movement disorders

*Anna Latorre, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 936–949

**MDS Commissioned Review**

MDS evidence-based review of treatments for essential tremor

*Joaquim J. Ferreira, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 950–958

**Scientific Perspective**

The A1 astrocyte paradigm: New avenues for pharmacological intervention in neurodegeneration

*Jared T. Hinkle, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 959–969

**One Decade Ago, One Decade Ahead**

Editor's note: Functional movement disorders: The pendulum keeps moving

*Jose A. Obeso*

Movement Disorders March 2019 34: 970

Functional Movement Disorders: Is the Crisis Resolved?

*Mark Hallett*

Movement Disorders March 2019 34: 971–974

**Viewpoint**

A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy

*Iva Stankovic, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 975–984

**Hot Topics**

The issue of waste disposal in Parkinson's disease pathogenesis

*Lucilla Parnetti and Giovanni Bellomo*

Movement Disorders March 2019 34: 985

You shall not pass! Gut bacteria can convert levodopa to dopamine

*Hugo Morales-Briceño and Victor S.C. Fung*

Movement Disorders March 2019 34: 986

**Research Articles**

Structural connectivity-based topography of the human globus pallidus: Implications for therapeutic targeting in movement disorders

*Alberto Cacciola, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 987–996

Sex-related pattern of intrinsic brain connectivity in drug-naïve Parkinson's disease patients

*Rosa De Micco, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 997–1005

★Ventral posterior substantia nigra iron increases over 3 years in Parkinson's disease

*Niels Bergsland, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1006–1013

Association of statin use with Parkinson's disease: Dose–response relationship

*Su-Min Jeong, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1014–1021

Prepulse inhibition of the blink reflex is abnormal in functional movement disorders

*Zuzana Hanzlíková, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1022–1030

Parkinsonism in essential tremor cases: A clinicopathological study

*Ali H. Rajput, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1031–1040

Morphometric MRI profiles of multiple system atrophy variants and implications for differential diagnosis

*Florian Krismer, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1041–1048

Genome-wide survey of copy number variants finds MAPT duplications in progressive supranuclear palsy

*Zhongbo Chen, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1049–1059

Neurorehabilitation Improves the Motor Features in Prodromal SCA2: A Randomized, Controlled Trial

*Luis Velázquez-Pérez, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1060–1068

**Brief Reports**

Dementia with lewy bodies: *GBA1* mutations are associated with cerebrospinal fluid alpha-synuclein profile

*Stefanie Lerche, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1069–1073

★Trial of magnetic resonance-guided putaminal gene therapy for advanced Parkinson's disease

*John D. Heiss, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1073–1078

**Movement Disorders Vol. 34 No. 8****Editorial**

Sensitivity and specificity of diagnostic criteria for progressive supranuclear palsy

*Maria Stamelou*

Movement Disorders March 2019 34: 1087–1088

**Scientific Perspective**

Roles of the M<sub>4</sub> acetylcholine receptor in the basal ganglia and the treatment of movement disorders

*Mark S. Moehle and P. Jeffrey Conn*

Movement Disorders March 2019 34: 1089–1099

**Reviews**

Hallucinations, somatic-functional disorders of PD-DLB as expressions of thalamic dysfunction

*Marco Onofri, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1100–1111

Antisense therapies for movement disorders

*Daniel R. Scoles and Stefan M. Pulst*

Movement Disorders March 2019 34: 1112–1119

**Gaps & Controversies**

Cell therapy for Parkinson's disease: Why it doesn't work every time

*Timothy J. Collier, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1120–1127

**One Decade Ago, One Decade Ahead**

Editor's Note: Pathophysiology of the Basal Ganglia Grows in

- Understanding and Complexity but Essential Unknown Remains  
*Jose A. Obeso*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1128–1129
- Changing views of the pathophysiology of Parkinsonism  
*Thomas Wichmann*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1130–1143

**Research Articles**

- ★Sensitivity and Specificity of Diagnostic Criteria for Progressive Supranuclear Palsy  
*Farwa Ali, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1144–1153
- Randomized phase I clinical trial of anti- $\alpha$ -synuclein antibody BIIB054  
*Mirosław Brys, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1154–1163
- Voxel-based quantitative susceptibility mapping in Parkinson's disease with mild cognitive impairment  
*Yuto Uchida, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1164–1173
- ★Predictors of motor complications in early Parkinson's disease: A prospective cohort study  
*Mark J. Kelly, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1174–1183
- Chronic renal dysfunction, proteinuria, and risk of Parkinson's disease in the elderly  
*Ga Eun Nam, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1184–1191
- ★Peripheral mitochondrial function correlates with clinical severity in idiopathic Parkinson's disease  
*Chiara Milanese, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1192–1202
- Abnormal involuntary movement scale in tardive dyskinesia: Minimal clinically important difference  
*Mark Stacy, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1203–1209
- Repetitive transcranial magnetic stimulation for functional tremor: A randomized, double-blind, controlled study  
*Simon Taib, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1210–1219
- Prediction of Survival With Long-Term Disease Progression in Most Common Spinocerebellar Ataxia  
*Alhassane Diallo, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1220–1227

**Brief Reports**

- ★How to apply the movement disorder society criteria for diagnosis of progressive supranuclear palsy  
*Max-Joseph Grimm, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1228–1232
- SNCA Rep1 promoter variability influences cognition in Parkinson's disease  
*Adeline S.L. Ng, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1232–1236

**Movement Disorders Vol. 34 No. 9**

**Foreword**

- Focused ultrasound as an evolving therapy for Parkinson's disease  
*Paul Fishman and Nir Lipsman*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1241–1242

**Reviews**

- The role of high-intensity focused ultrasound as a symptomatic treatment for Parkinson's disease  
*Shayan Moosa, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1243–1251
- Blood–brain barrier opening with focused ultrasound in experimental models of Parkinson's disease  
*Maria Eleni Karakatsani, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1252–1261
- Focused ultrasound in Parkinson's disease: A twofold path toward disease modification  
*Guglielmo Foffani, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1262–1273

**Viewpoints**

- Focused ultrasound opening of the blood–brain barrier for treatment of Parkinson's disease  
*Peter A. LeWitt, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1274–1278
- Parkinson's disease gene therapy: Will focused ultrasound and nanovectors be the next frontier?  
*Richard J. Price, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1279–1282

**One Decade Ago, One Decade Ahead**

- Editor's Note: The Beauty and Convenience of Simplicity: Will It Help Enlighten Our Understanding of Progressive Supranuclear Palsy?  
*Jose A. Obeso*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1283
- One decade ago, one decade ahead in progressive supranuclear palsy  
*Maria Stamelou, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1284–1293

**Gaps & Controversies**

- Will genotype drive treatment options?  
*Norbert Brüggemann and Christine Klein*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1294–1299

**Hot Topics**

- Rediscovery of repeat expansions: Solving the unsolved cases  
*Katja Lohmann and Norbert Brüggemann*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1300
- The dawn of a new era for neurodegenerative disorders: Huntington's disease leading the way  
*Tiago A. Mestre and Mark Guttman*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1301–1302

**2018–2019 Articles of the year winners**

- Research Article of the Year Winner  
*Nikolaos Scarmeas*  
 Movement Disorders March 2018 34: 1303–1304
- Review Article of the Year Winner  
*Shekeeb Mohammad, Simon Paget, and Russell Dale*  
 Movement Disorders March 2018 34: 1305–1306

**Research Articles**

- The genetic and clinico-pathological profile of early-onset progressive supranuclear palsy  
*Edwin Jabbari, et al.*  
 Movement Disorders March 2019 34: 1307–1314

★Parafoveal thinning of inner retina is associated with visual dysfunction in Lewy body diseases

*Ane Murueta-Goyena, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1315–1324

Association of *MAPT* H1 subhaplotypes with neuropathology of lewy body disease

*Michael G. Heckman, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1325–1332

★*SNCA* and *mTOR* Pathway Single Nucleotide Polymorphisms Interact to Modulate the Age at Onset of Parkinson's Disease

*Rubén Fernández-Santiago, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1333–1344

★Motor function and the probability of prodromal Parkinson's disease in older adults

*Maria I. Maraki, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1345–1353

★Longitudinal analyses of cerebrospinal fluid  $\alpha$ -Synuclein in prodromal and early Parkinson's disease

*Brit Mollenhauer, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1354–1364

★Evolution and clustering of prodromal parkinsonian features in *GBA1* carriers

*Stephen Mullin, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1365–1373

★Subtle gait and balance impairments occur in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder

*Kaylena A. Ehgoetz Martens, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1374–1380

Insensitivity to loss predicts apathy in huntington's disease

*Duncan J. McLauchlan, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1381–1391

### Brief Reports

Cancer outcomes among Parkinson's disease patients with leucine rich repeat kinase 2 mutations, idiopathic Parkinson's disease patients, and nonaffected controls

*Illir Agalliu, et al.*

Movement Disorders March 2019 34: 1392–1398

## Movement Disorders 日本語版 Vol. 8 No. 1

後援・提供：協和キリン株式会社

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、その情報の完全さ正確さを保証するものではありません。

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

本書の内容を無断で複写・転載・修正することを禁じます。