



Movement Disorders

日本語版 Vol.9 No.1 February 2021

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 ヒト神経生理学講座 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 脳神経内科 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

順天堂大学大学院医学研究科 神経学 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

A. Jon Stoessel, CM, MD, FRCPC, FCAHS
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada
E-mail: jon.stoessel@ubc.ca

Deputy Editors

Christine Klein
Luebeck, Germany

David G. Standaert
Birmingham, Alabama, USA

Associate Editors

Angela Cenci
Lund, Sweden

Raymond Y. Lo
Hualien, Taiwan

Maria C. Rodriguez-Oroz
Pamplona, Spain

John Rothwell
London, United Kingdom

Andrew Singleton
Bethesda, Maryland, USA

Mark Stacy
Greenville, North Carolina, USA

Maria Stamelou
Athens, Greece

David Vaillancourt
Gainesville, Florida, USA

Daniel Weintraub
Philadelphia, Pennsylvania, USA

Scientific Perspectives Editor

Dimitri Krainc
Chicago, Illinois, USA

CME & Hot Topics Editor

Vikas Kotagal
Ann Arbor, Michigan, USA

History of Movement Disorders Section Editor

Kalyan Bhattacharyya
Kolkata, India

Gaps & Controversies Editors

Roberto Erro
Salerno, Italy

Alfonso Fasano
Toronto, Ontario, Canada

Francesca Morgante
London, United Kingdom

International 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

Guangwei Du
Hershey, Pennsylvania, USA

Susan Fox
Toronto, Ontario, Canada

Victor Fung
Westmead, Australia

Jennifer G. Goldman
Chicago, Illinois, USA

Zvi Israel
Jerusalem, Israel

Kishore R. Kumar
Sydney, Australia

Simon Lewis
Sydney, Australia

Santiago Perez Lloret
Buenos Aires, Argentina

Katja Lohmann
Luebeck, Germany

Mike McDermott
Rochester, New York, USA

Tiago A. Mestre
Ottawa, Ontario, Canada

Hideki Mochizuki
Osaka, Japan

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

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 ©2020 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 2021

ISSN 1881-901X

© 2021 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

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.9 No.1 February 2021

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
ヒト神経生理学講座 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 脳神経内科 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 順天堂大学大学院医学研究科 神経学 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コホートの経時的な追跡調査における脳脊髄液中ニューロフィラメント軽鎖： 年齢の影響と認知機能の経過	2
■ 眼瞼痙攣患者での反射性瞬目時の異常な神経系の反応：事象関連機能的 MRI 研究	4
■ 大脳脚橋核の微小構造によりパーキンソン病患者の姿勢症状および歩行症状が予測される	6
■ パーキンソン病患者の細菌叢（マイクロバイオータ）の構成および代謝は腸管機能と関連する	8
■ 高頻度の多様体（バリエント）による GBA 遺伝子および修飾遺伝子発現の共同制御が パーキンソン病の発症を遅らせる	10
■ パーキンソン病の体幹症状に対する脳深部刺激術の新規パラダイム：無作為化クロスオーバー試験	12
■ 晩期パーキンソン病では脳深部刺激療法の中止を考慮すべきか	14
■ パーキンソン病において磁化率はドパミン神経機能異常および認知機能と関連する	16
■ パーキンソン症候群に共通するカフェイン代謝プロファイル	18
■ Parkinson Associated Risk Syndrome 研究コホートにおける臨床上およびイメージング上の進行： 長期の追跡調査	20
■ パーキンソン病における腸内細菌叢構成異常（dysbiosis）のメタアナリシス	22
■ 皮膚生検はパーキンソン型多系統萎縮症と起立性低血圧を伴うパーキンソン病との鑑別に役立つ可能性がある	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)】

パーキンソン病患者コホートの経時的な追跡調査における脳脊髄液中ニューロフィラメント軽鎖：年齢の影響と認知機能の経過

CSF NFL in a Longitudinally Assessed PD Cohort: Age Effects and Cognitive Trajectories

Stefanie Lerche, PhD,^{1,2} Isabel Wurster, MD, Benjamin Röben, MD, Milan Zimmermann, MD, Gerrit Machetanz, MD, Sarah Wiethoff, MD, Monique Dehnert, Lea Rietschel, Benjamin Riebenbauer, Christian Deuschle, Elke Stransky, Inga Lieplt-Scarfone, PhD, Thomas Gasser, MD, and Kathrin Brockmann, MD

¹Center of Neurology, Department of Neurodegeneration and Hertie-Institute for Clinical Brain Research, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany
²German Center for Neurodegenerative Diseases, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

Movement Disorders, Vol. 35, No. 7, 2020, pp.1138-1144

背景

ニューロフィラメント軽鎖 (neurofilament light chain protein; NFL) は非特異的な生体液マーカーであるが、ニューロン/軸索障害の程度を反映することから、疾患の重症度および進行のモニタリングに利用可能である。本研究の目的は、運動機能および認知機能の臨床的経過を経時的に評価したパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者において、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中 NFL 濃度を検討することである。

方法

孤発性 PD (PD_{sporadic}) 患者 371 例、家族性 PD 患者 126 例 [GBA 変異 PD (PD_{GBA}) 患者 91 例, LRRK2 変異 PD (PD_{LRRK2}) 患者 8 例, PRKN/PINK1/DJ1 ヘテロ接合型変異 PD (PD_{PRKN/PINK1/DJ1_heterozygous}) 患者 21 例, PRKN/PINK1/DJ1 ホモ接合型変異 PD (PD_{PRKN/PINK1/DJ1_homozygous}) 患者 6 例] および健常対照被験者 (healthy controls; HC) 71 例において CSF 中 NFL 濃度を評価した。最長 8 年間にわたり被験者を経時的に追跡調査した。

結果

本研究開始時、平均 CSF 中 NFL 濃度は、認知機能障害を伴う PD 患者 [Montreal Cognitive Assessment (MoCA) スコア ≤ 25] で最も高かったが (1,207 pg/mL)、正常認知機能の PD 患者 (757 pg/mL) でも HC (593 pg/mL) と比較して高値であった ($p \leq 0.001$) [年齢および性別を共変量とする共分散分析 (analysis of covariance; ANCOVA)]。HC および PD 患者では、年齢が高いことが CSF 中 NFL 濃度の高値と関連した ($p \leq 0.001$) (Pearson 相関)。PD 患者では、男性であること、発症年齢が高いこと、長い罹病期間、Hoehn and Yahr 病期の高値、Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能) (UPDRS-III) スコア高値、MoCA スコア低値が、CSF 中 NFL 濃度と関連した ($p < 0.01$) (Pearson 相関)。本研究期間中に認知機能障害が発現した患者における認知機能障害への進展前の CSF 中 NFL 濃度と、認知機能が正常なままであった患者の CSF 中 NFL 濃度との間に、有意差は認められなかった。

Table 1 孤発性 PD (PD_{sporadic}) 患者、GBA 変異を有する PD (PD_{GBA}) 患者および健常対照被験者 (HC) の初回腰椎穿刺時の背景および臨床的特徴 (初回の NFL 測定値)

	Healthy controls, n = 71	PD _{sporadic} , n = 371	PD _{GBA} , n = 91	P
Sex (male), n (%)	36 (51)	236 (64)	63 (69)	0.046
Age (years)	61 ± 12 ^d	66 ± 9 ^g	64 ± 10	0.035
Age at onset (years)		60 ± 10	56 ± 10	0.002
Disease duration; years		6 ± 5	7 ± 5	0.019
Hoehn&Yahr		2.1 ± 0.7	2.2 ± 0.6	≤ 0.001 ^a
UPDRS-III		26 ± 12	28 ± 11	≤ 0.001 ^a
MoCA	28 ± 2 ^{d,g}	25 ± 4 ^f	24 ± 5	≤ 0.001 ^a
BDI	6 ± 5 ^{7,8}	9 ± 7 ⁱ	10 ± 7	0.022 ^a
CSF NFL (pg/mL)	593 ± 315 ^{d,g}	921 ± 556 ^f	903 ± 613	≤ 0.001 ^a
CI at baseline, n (%)		132 (36)	38 (42)	0.278
New CI during study, n (%)		53 (22%)	15 (28%)	0.358
Follow-up time after first NFL measurement (months)	50 ± 23	50 ± 27	43 ± 28	0.159 ^a

BDI = ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory), CSF = 脳脊髄液, CI = 認知機能障害, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, NFL = ニューロフィラメント軽鎖, PD = パーキンソン病, UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能)。

データは、平均値および標準偏差、または例数および割合 (%) で示す。

^ap 値は、性別、年齢、発症年齢および罹病期間を共変量とする ANCOVA で算出した。^bHC vs PD_{sporadic} 患者, $p \leq 0.05$, ^c同比較, $p \leq 0.01$, ^d同比較, $p \leq 0.001$ 。^eHC vs PD_{GBA} 患者, $p \leq 0.05$, ^f同比較, $p \leq 0.01$, ^g同比較, $p \leq 0.001$ 。^hPD_{sporadic} 患者 vs PD_{GBA} 患者, $p \leq 0.05$, ⁱ同比較, $p \leq 0.01$, ^j同比較, $p \leq 0.001$ 。

結論 -----
 CSF 中 NFL 濃度の高値は、PD における認知機能低下および運動障害と関連する。しかし、この CSF 中 NFL 濃度の上昇は、ごく早期に生じる事象ではないようであり、

これにより認知機能障害への進展を事前に予測することはできない。したがって、予測における有用性については批判的観点から議論する必要がある。

(監訳：坪井 義夫)

● KEY WORD ● CSF, NFL, PD

Table 2 PD_{sporadic} 患者の背景および臨床的特徴

	PD _{sporadic} without CI, n = 186	PD _{sporadic} developing CI, n = 53	PD _{sporadic} with CI at baseline, n = 132	P
Sex (male), n (%)	114 (61)	33 (62)	89 (67)	0.521
Age (years)	62 ± 9 ^{b,g}	66 ± 8 ^l	71 ± 7	≤ 0.001
Age at onset (years)	57 ± 10 ^{b,g}	60 ± 8 ^l	64 ± 9	≤ 0.001
Disease duration (years)	6 ± 4 ^g	5 ± 3 ⁱ	7 ± 5	≤ 0.001
Hoehn & Yahr	2.0 ± 0.6 ^{d,g}	2.1 ± 0.6 ^j	2.4 ± 0.8	≤ 0.001 ^a
UPDRS-III	23 ± 11 ^{d,g}	25 ± 11 ^j	29 ± 13	≤ 0.001 ^a
MoCA	28 ± 1 ^{d,g}	27 ± 1 ^j	21 ± 4	≤ 0.001 ^a
BDI	8 ± 7 ¹⁴	9 ± 8	10 ± 7	0.068 ⁹
CSF NFL (pg/mL)	757 ± 406 ^{d,g}	778 ± 323 ^j	1207 ± 684	≤ 0.001 ^a
Disease duration until CI		9 ± 3		
Follow-up-time after first NFL measurement (months)	49 ± 28 ^{c,g}	59 ± 27 ^j	39 ± 23	≤ 0.001 ^a

BDI = ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory), CSF = 脳脊髄液, CI = 認知機能障害, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, NFL = ニューロフィラメント軽鎖, PD = パーキンソン病, UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能)。

データは、平均値および標準偏差、または例数および割合 (%) で示す。

^ap 値は、年齢、発症年齢および罹病期間を共変数とする ANCOVA で算出した。

^b 認知機能障害を伴わない PD_{sporadic} 患者 vs 本研究期間中に認知機能障害が発現した PD_{sporadic} 患者, $p \leq 0.05$, ^c 同比較, $p \leq 0.01$, ^d 同比較, $p \leq 0.001$ 。

^e 認知機能障害を伴わない PD_{sporadic} 患者 vs 本研究開始時に認知機能障害を伴っていた PD_{sporadic} 患者, $p \leq 0.05$, ^f 同比較, $p \leq 0.01$, ^g 同比較, $p \leq 0.001$ 。

^h 本研究期間中に認知機能障害が発現した PD_{sporadic} 患者 vs 本研究開始時に認知機能障害を伴っていた PD_{sporadic} 患者, $p \leq 0.05$, ⁱ 同比較, $p \leq 0.01$, ^j 同比較, $p \leq 0.001$ 。

Table 3 GBA 多様体 (バリエーション) を保有する PD 患者の背景および臨床的特徴

	PD _{GBA_low_risk} , n = 49	PD _{GBA_mild} , n = 20	PD _{GBA_severe} , n = 22	P
GBA variant (%)	E326K (71) T369M (27) T297S (2)	N370S (95) S271G (5)	L444P (64) L444P + E326K (9) D409H (5) G202R (5) IVS2 + 1g > a (5) L444P + D409H + c.1265_1319 del55bp (5) R359X (5) W184R (5)	
Sex (male), n (%)	35 (71)	13 (65)	15 (68)	0.865
Age (years)	65 ± 9 ^f	64 ± 10 ²¹	60 ± 10	0.050
Age at onset (years)	58 ± 10 ^f	57 ± 9 ²¹	51 ± 10	0.036
Disease duration (years)	7 ± 5	7 ± 4	8 ± 6	0.760
Hoehn & Yahr	2.1 ± 0.6 ^{c,f}	2.5 ± 0.6	2.2 ± 0.7	0.001 ¹⁸
UPDRS-III	27 ± 10 ^c	33 ± 14	26 ± 10	0.031 ¹⁸
MoCA	24 ± 5 ^{d,g}	25 ± 5 ^j	24 ± 5	≤ 0.001 ¹⁸
BDI	10 ± 6	11 ± 8	11 ± 7	0.243 ¹⁸
CSF NFL (pg/mL)	875 ± 432 ^{19,20}	981 ± 900	895 ± 668	0.079 ¹⁸
New cognitive impairment during study, n (%)	8 (16)	2 (10)	5 (23)	0.466
Follow-up time after NFL measurement (months)	42 ± 26	46 ± 35	44 ± 27	0.363 ¹⁸

BDI = ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory), CSF = 脳脊髄液, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, NFL = ニューロフィラメント軽鎖, UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能)。

データは、平均値および標準偏差、または例数および割合 (%) で示す。

^ap 値は、年齢および発症年齢を共変数とする ANCOVA で算出した。

^b 低リスクの多様体 (バリエーション) を保有する PD_{GBA} 患者 (GBA_{low_risk}) vs 軽度の変異を保有する PD_{GBA} 患者 (GBA_{mild}), $p \leq 0.05$, ^c 同比較, $p \leq 0.01$, ^d 同比較, $p \leq 0.001$ 。

^e 同比較, $p \leq 0.001$ 。

^f GBA_{low_risk} vs 重度の変異を保有する PD_{GBA} 患者 (GBA_{severe}), $p \leq 0.05$, ^g 同比較, $p \leq 0.01$, ^h 同比較, $p \leq 0.001$ 。

ⁱ GBA_{mild} vs GBA_{severe}, $p \leq 0.05$, ^j 同比較, $p \leq 0.01$, ^k 同比較, $p \leq 0.001$ 。

眼瞼痙攣患者での反射性瞬目時の異常な神経系の反応： 事象関連機能的 MRI 研究

Abnormal Neural Responses During Reflexive Blinking in Blepharospasm: An Event-Related Functional MRI Study

Phuong Nguyen, MD,¹ Diane Kelly, MD, Amanda Glickman, MD, Salem Argaw, BA, Erika Shelton, BS, David A. Peterson, PhD, and Brian D. Berman, MD, MS

¹School of Medicine, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado, USA

Movement Disorders, Vol. 35, No. 7, 2020, pp.1173-1180

背景

眼瞼痙攣は、瞬目の増加および眼瞼の不随意性筋痙攣を特徴とし、患者の日常生活に影響を与える運動障害であるが、その背景にある神経生理学的障害については、依然として十分に理解されていない。

目的

機能的 MRI および表面筋電図検査を同時に実施し、健常対照被験者との比較により、眼瞼痙攣患者の反射性瞬目の背景にある神経学的基質について検討する。

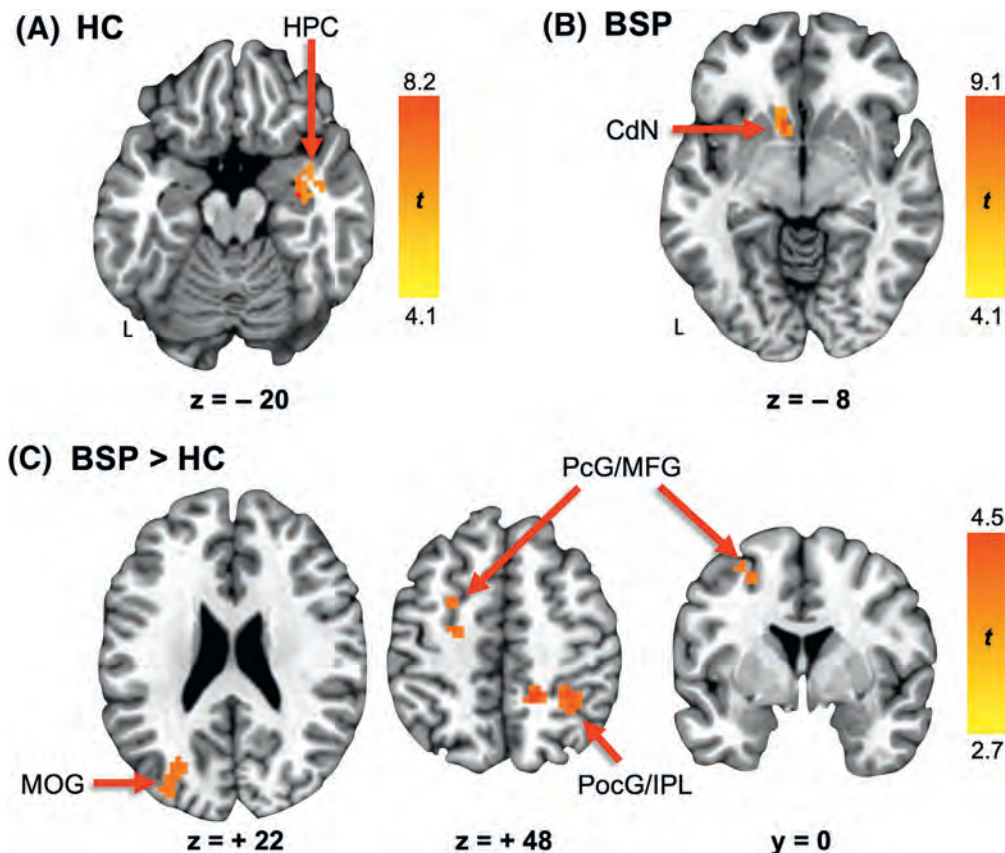


Figure 2 群レベルのボクセル・ベース解析の結果。反射性瞬目に関連する脳活性化の有意なクラスターを示す（事象関連デザインの機能的 MRI 解析）。(A) 健常対照被験者 (healthy control; HC), (B) 眼瞼痙攣 (blepharospasm; BSP) 患者, (C) BSP 患者と HC との対比。CdN = 尾状核 (caudate nucleus), HPC = 海馬 (hippocampus), IPL = 下頭頂小葉 (inferior parietal lobule), MFG = 中前頭回 (middle frontal gyrus), MOG = 中後頭回 (middle occipital gyrus), PcG = 中心前回 (precentral gyrus), PocG = 中心後回 (postcentral gyrus)。

方法 -----
 眼瞼痙攣患者 15 例および健常対照被験者 15 例を登録した。8 分間の機能的 MRI を 2 回実施し、無作為の時間間隔で左眼に空気を吹き付けることで、反射性瞬目を誘発した。連続的な表面筋電図検査およびビデオ記録により、瞬目反応をモニターした。イメージングデータは事象関連デザインにより解析した。

結果 -----
 最終解析対象は眼瞼痙攣患者 14 例(女性:10 例, 61.6 ± 8.0 歳) および対照被験者 15 例 (女性:11 例, 60.9 ± 5.5 歳) であった。反射性瞬目は、対照被験者では右海馬の活性化、眼瞼痙攣患者では左尾状核の活性化と関連した。眼瞼痙攣患者の反射性瞬目時では、対照被験者と比較して、

右中心後回および楔前部、左中心前回、左後頭葉皮質の活性化の亢進が認められた。ジストニアの重症度は、左後頭葉皮質の活動と負の相関を示し、罹病期間と小脳における反射性瞬目関連の活動との間には、負の相関が認められた。

結論 -----
 眼瞼痙攣患者における反射性瞬目は、尾状核および感覚運動野の活性化亢進を伴っており、大脳皮質 - 大脳基底核の感覚運動ネットワーク内の抑制低下が示唆される。小脳における反射性瞬目時の神経反応の低下と罹病期間との間に関連性が認められたことから、小脳が過剰興奮への適応の役割を果たすことが示唆される。

(監訳：宇川 義一)

● KEY WORD ● 眼瞼痙攣, 瞬目反射回路, 機能的 MRI, 反射性瞬目

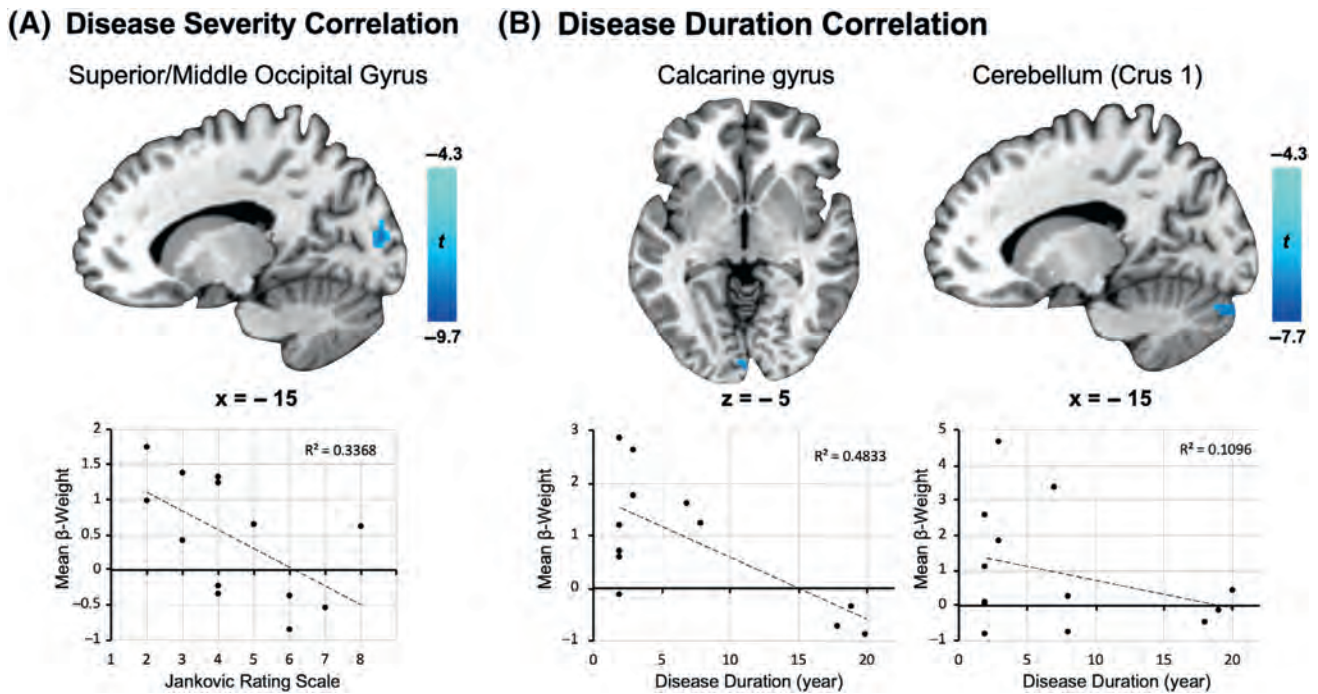


Figure 3 ボクセル・ベース回帰分析の結果。眼瞼痙攣患者の反射性瞬目に関連する活性化と (A) 疾患重症度および (B) 罹病期間との間に負の相関が認められた有意なクラスターを示す (ボクセル・ベース線形回帰分析)。視覚的に把握しやすいよう、各被験者の第 1 レベルのボクセル・ベース解析で得られた回帰係数 (平均 β) を用い、散布図を示す。注: 罹病期間との相関プロットには、鳥距回 (calcarine gyrus) ($X = 8, Y = 1.2297$ および $X = 8, Y = 1.2417$) および小脳 ($X = 2, Y = 0.0411$ および $X = 2, Y = 0.1038$) の両者で、データポイントの重複がある。

大脳脚橋核の微小構造によりパーキンソン病患者の姿勢症状および歩行症状が予測される

Pedunculopontine Nucleus Microstructure Predicts Postural and Gait Symptoms in Parkinson's Disease

Chesney E. Craig, PhD,¹ Ned J. Jenkinson, PhD, John-Stuart Brittain, PhD, Michel J. Grothe, PhD, Lynn Rochester, PhD, Monty Silverdale, MD, Ana T.D.L. Alho, PhD, Eduardo J.L. Alho, PhD, Paul S. Holmes, PhD, and Nicola J. Ray, PhD

¹Health, Psychology and Communities Research Centre, Department of Psychology, Manchester Metropolitan University, Manchester, United Kingdom

Movement Disorders, Vol. 35, No. 7, 2020, pp.1199-1207

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) では、姿勢反射障害・歩行障害とこれらに起因する転倒傾向のリスクが高い患者を特定することが、喫緊の課題である。

目的

姿勢・歩行とコリン作動性大脳脚橋核の変性との間には関連があることが知られている。本研究ではこれを踏まえ、大脳脚橋核の微小構造の完全性に関する指標が、将来の姿勢反射障害・歩行障害の予測において独立した有用性を示すかどうか、また、これらの指標を他のバイオマーカー候補と併用することで、これらの症状の予測を改善できるかどうかを検討した。

方法

Parkinson's Progression Markers Initiative に登録された PD 被験者 147 例と対照被験者 65 例を対象に、本研究開始時、大脳脚橋核の定位マッピングおよび拡散テンソル画像を用いて、大脳脚橋核の拡散に関する指標を得た。また、姿勢および歩行の変化に関するマーカー候補として知られている、尾状核のドパミン減少および脳脊髄液

(cerebrospinal fluid; CSF) 中 β アミロイド 1-42 濃度を本研究開始時に測定し、運動症状の経時的進行を 72 ヶ月間にわたり記録した。

結果

生存分析の結果、尾状核のドパミン減少および大脳脚橋核の軸方向の拡散の上昇が、姿勢反射障害・歩行障害の独立したリスクとなることが明らかになった。60 ヶ月後時点の完全な追跡調査データが得られた被験者 117 例を対象に、バイナリロジスティック回帰分析および受信者動作特性 (ROC) 解析を実施したところ、将来の姿勢反射障害・歩行障害の予測に関する識別能が、臨床変数および背景変数を単独で使用した場合よりも高かったマーカーは、大脳脚橋核の微小構造の指標のみであった。

結論

ドパミン作動性ニューロンおよびコリン作動性ニューロンの脱落は、将来の姿勢反射障害・歩行障害の独立したリスクとなり、大脳脚橋核の微小構造は、これらの症状の予測において PD の早期段階から利用できる。

(監訳：梶 龍児)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 大脳脚橋核, 姿勢反射障害・歩行障害, 予後マーカー

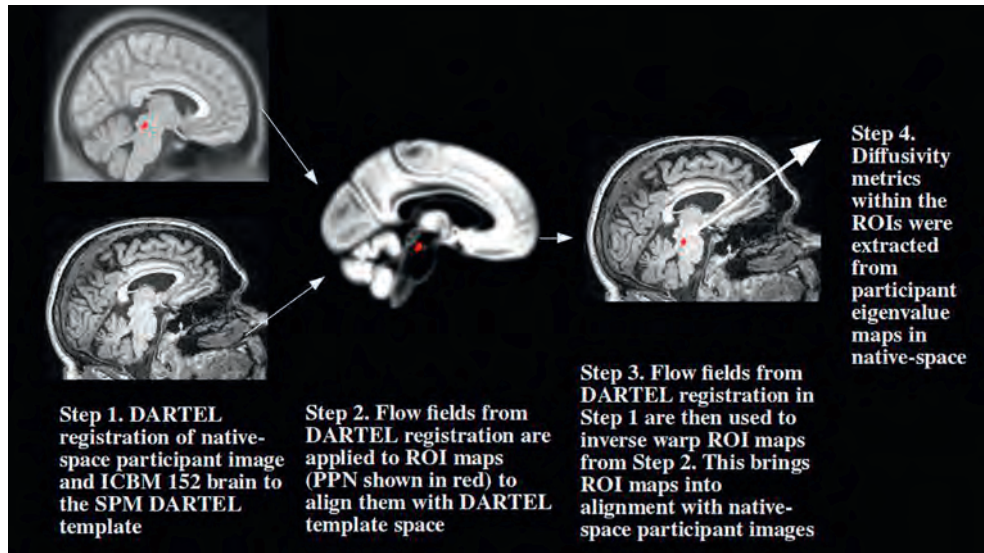


Figure 1 MRI 画像の前処理作業の流れ。T1 画像および MNI 空間 ICBM152 脳¹⁴ を DARTEL に登録した。MNI 空間の ROI マスクを平均テンプレート空間に変換し、その後、ネイティブ空間に逆変換した。PPN = 大脳脚橋核 (pedunculo pontine nucleus), ROI = 関心領域。

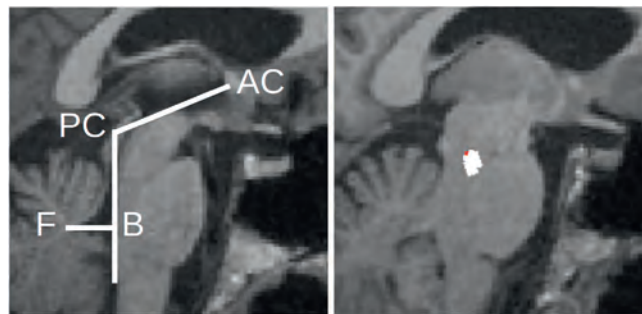


Figure 2 大脳脚橋核のアトラスに基づく位置の特定。現行の自動の方法を用いた大脳脚橋核の位置の特定 (Figure 1 に概要を示した手順により、ボクセルは白色で示している)。大脳脚橋核に属することが特定されたボクセルを、Zrinzo らが報告したアトラスに基づく手動の方法²⁵ で確認した (赤色の点は、Zrinzo らの論文で示されたアトラス座標の吻側極である)。AC = 前部帯状回 (anterior cingulate), PC = 後部帯状回 (posterior cingulate)。

※日本語版注釈：Figure 1 および 2 の参考文献は下記をご参照下さい。Figure 2 の参考文献は、原著者に確認の上、正しい内容に訂正しており、原著とは記載内容が異なります。

14. Kilimann I, Grothe M, Heinsen H, et al. Subregional basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease: a multicenter study. *J Alzheimers Dis* 2014;40:687–700.
25. Zrinzo L, Zrinzo LV, Tisch S, et al. Stereotactic localization of the human pedunculo pontine nucleus: atlas-based coordinates and validation of a magnetic resonance imaging protocol for direct localization. *Brain* 2008;131:1588–1598.

パーキンソン病患者の細菌叢（マイクロバイオータ）の構成および代謝は腸管機能と関連する

Microbiota Composition and Metabolism Are Associated With Gut Function in Parkinson's Disease

Mihai S. Cirstea, BSc,^{1,2} Adam C. Yu, MSc, Ella Golz, BA, Kristen Sundvick, BSc, Daniel Klinger, BA, Nina Radisavljevic, BSc, Liam H. Foulger, Melissa Mackenzie, MD, Tau Huan, PhD, B. Brett Finlay, PhD, and Silke Appel-Cresswell, MD

¹Department of Microbiology and Immunology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

²Michael Smith Laboratories, UBC, Vancouver, British Columbia, Canada

Movement Disorders, Vol. 35, No. 7, 2020, pp.1208-1217

背景

パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）患者の特徴として、消化管の併存症による高い負荷（特に、便秘および大腸通過時間の短縮）と腸内細菌叢（マイクロバイオータ）の変化がみられる。細菌叢が産生する多様な代謝産物は、宿主の健康状態に広く影響を及ぼす。細菌叢の構成および代謝がPD患者の消化管機能とどのように関連するかについては、ほぼ不明である。本研究の目的は、PD患者の細菌叢の構成、便の硬さ、便秘、全身の細菌代謝産物の関連性を評価し、PD患者によくみられる消化管障害に対する腸内細菌の寄与について理解を深めることである。

方法

今回の横断コホート研究に対し、被験者300例（PD患者197例および対照被験者103例）を登録した。被験者から、細菌叢のシーケンス解析用の便検体（300例）および非標的メタボロミクス解析用の血清（125例）を入手した。PDの運動症状および非運動症状、薬剤の使用、食事、背景因子に関するデータを収集した。

結果

PD患者では、消化管機能に関する補正後も、対照被験者との比較において、細菌叢の分類学的な有意差が認められた（多変量線形回帰分析、性別、Bristolスコア、エンタカポンの使用、シーケンス解析の深度で補正）。

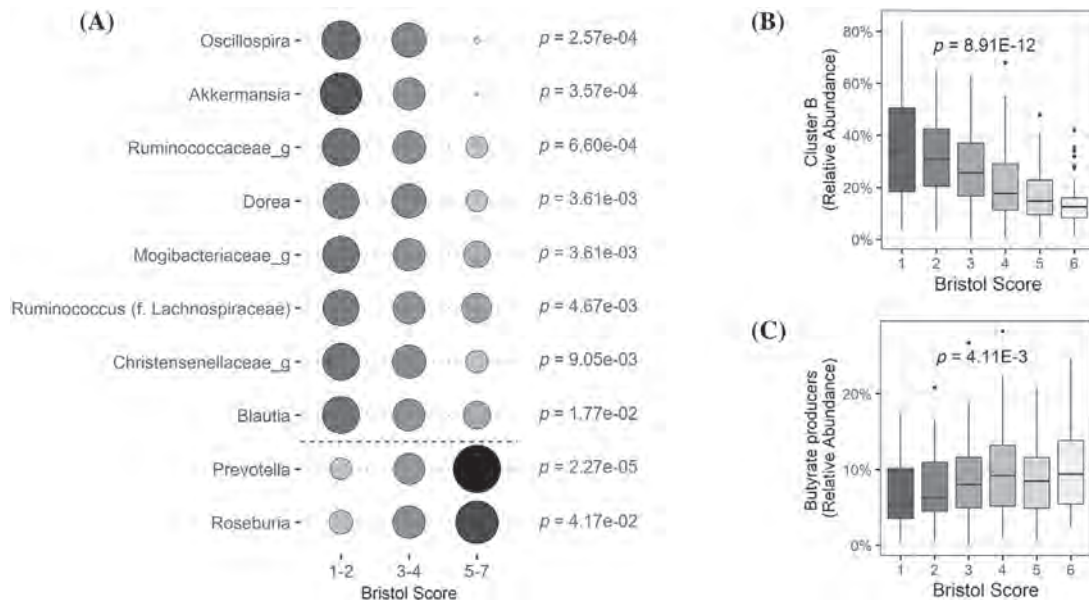


Figure 2 (A) PDにおいて便の硬さとの関連が認められた細菌のBristolスコア別の相対存在量。各細菌属の存在量の値は、視認性を考慮し、対数変換してオートスケールで示す。便の硬さは、(B) クラスタBと正の相関、(C) 酪酸塩産生菌と負の相関を示した。統計学的有意性は、順序ロジスティック回帰分析（性別およびシーケンス解析の深度で補正）で判定した。

PD 患者の細菌叢の特徴として、炭水化物発酵および酪酸塩合成能の減少と、蛋白質分解発酵および有害なアミノ酸代謝産物（p クレゾールおよびフェニルアセチルグルタミンを含む）産生の増加が認められた。PD 患者では、細菌叢の分類学的な変化と蛋白質分解代謝産物の増加が、便の硬さ（大腸通過時間の代理指標）および便秘と強く関連した。

結論 -----

PD 患者の細菌叢における構成および代謝の変化は、腸

管機能と高い関連性を示し、PD における細菌による代謝の変化と腸管の健康状態の低下との間には、妥当な機構的関連があることが示唆された。PD 患者の血清では、蛋白質分解による有害な細菌代謝産物の増加が全身的に検出され、この所見から、細菌叢構成異常（dysbiosis）が疾患の病因および病態生理に寄与する機序が示唆される。

（監訳：高橋 良輔）

● **KEY WORD** ● パーキンソン病, 腸内細菌叢 (マイクロバイオータ), メタボロミクス, 便秘, 大腸通過時間

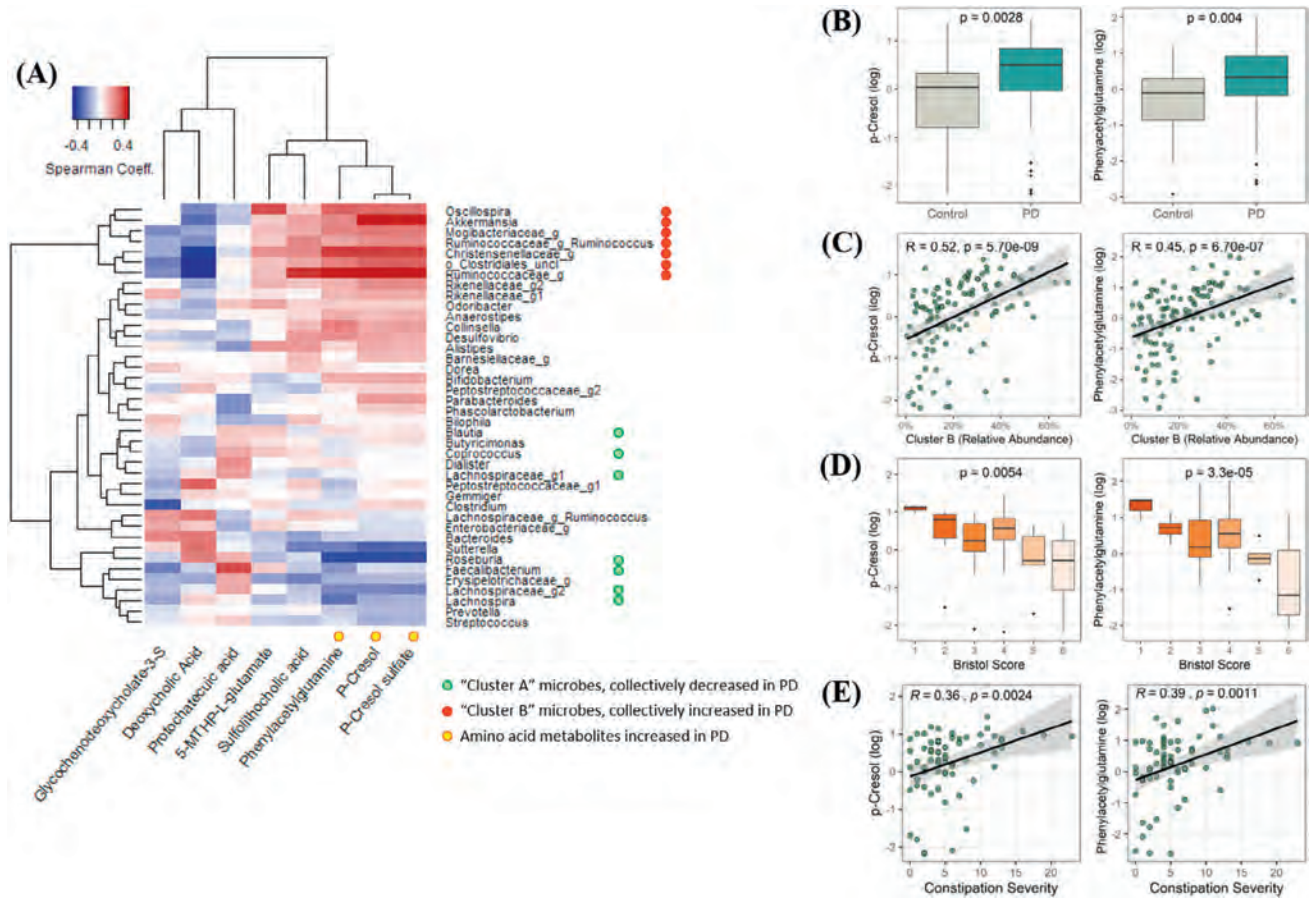


Figure 3 (A) 細菌属と、特定された血清中細菌代謝産物との相関。(B) p クレゾールおよびフェニルアセチルグルタミンは PD で増加しており、(C) 共変関係にある細菌で構成される 1 クラスターと相関を示した。PD 患者においてこれらの代謝産物は (D) 便の硬さ、(E) 便秘の重症度と相関を示した。統計学的有意性は Mann-Whitney U 検定 (B), Spearman 相関 (C, E), 順序ロジスティック回帰分析 (D) により算出した。

高頻度の多様体（バリエーション）による *GBA* 遺伝子および修飾遺伝子発現の共同制御がパーキンソン病の発症を遅らせる

Common Variants Coregulate Expression of *GBA* and Modifier Genes to Delay Parkinson's Disease Onset

William Schierding, PhD,¹ Sophie Farrow, BSc (Hons), Tayaza Fadason, PhD, Oscar E.E. Graham, PgDipSci, Toni L. Pitcher, PhD, Sara Qubisi, MRes, Alan J. Davidson, PhD, Jo K. Perry, PhD, Tim J. Anderson, BSc (Hons), FRACP, MD, Martin A. Kennedy, PhD, Antony Cooper, PhD, and Justin M. O'Sullivan, PhD

¹Liggins Institute, The University of Auckland, Auckland, New Zealand

Movement Disorders, Vol. 35, No. 8, 2020, pp.1346-1356

背景 -----
GBA 遺伝子変異は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における変異頻度率において最も重大な遺伝的リスク因子であるが、*GBA* 変異の浸透率は低く、さらに別の発症機序が存在することが示唆されている。

目的 -----
 本研究の目的は、PD における *GBA* 変異の浸透率が、*GBA* 遺伝子および修飾遺伝子に対する制御効果によって説明できるかを検討することである。

方法 -----
 空間的 *cis*-発現量の形質遺伝子座 (expression quantitative trait locus; eQTL) (クロマチン相互作用により確認) に関し、*GBA* 遺伝子座における 128 の高頻度の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) をスクリーニングし、*GBA* 遺伝子の制御に関連する遺伝的多様体 (バリエーション) を特定した。

結果 -----
GBA 遺伝子内の高頻度のノンコーディング SNP として、(1) 末梢組織の *GBA* 遺伝子発現を調節するもの (これらの末梢組織の一部は α -シヌクレイン病変を示す)、(2) 中枢神経系および/または末梢組織の潜在的な修飾遺伝

子を共同制御するもの、が特定された。これらの SNP のうちの 3 つに基づくハプロタイプにより、PD の発症は 5 年遅延した。また、6 つの異なる染色体上の SNP は、黒質または皮質で特異的に *GBA* 遺伝子発現を共同制御し、これらの複合効果がそれぞれ運動症状および認知機能症状を変化させている可能性が認められた。

結論 -----
 本研究は、*GBA* 遺伝子のハプロタイプ特異的効果および PD の遺伝的病因に関し、新たな視点を示すものである。*GBA* 遺伝子の役割は、 β グルコセブレロシターゼ (glucocerebrosidase; GCase) コード遺伝子から、PD 発症の中心的な制御遺伝子・修飾遺伝子としての役割へと拡大し、また、*GBA* 遺伝子発現自体も遠隔制御を受けている。一部の特発性 PD 患者は、遠隔制御を担う多様体 (バリエーション) により、黒質において *GBA* 遺伝子がコードする GCase 活性が不十分であることが考えられ、*GBA* 遺伝子を標的とする治療法が有益となる可能性がある。*GBA* 遺伝子が中心的役割を果たすゴーシェ病およびレビー小体型認知症でも臨床病型の多様性がみられ、SNP の制御効果により、これらを適切に説明できる。

(監訳：野元 正弘)

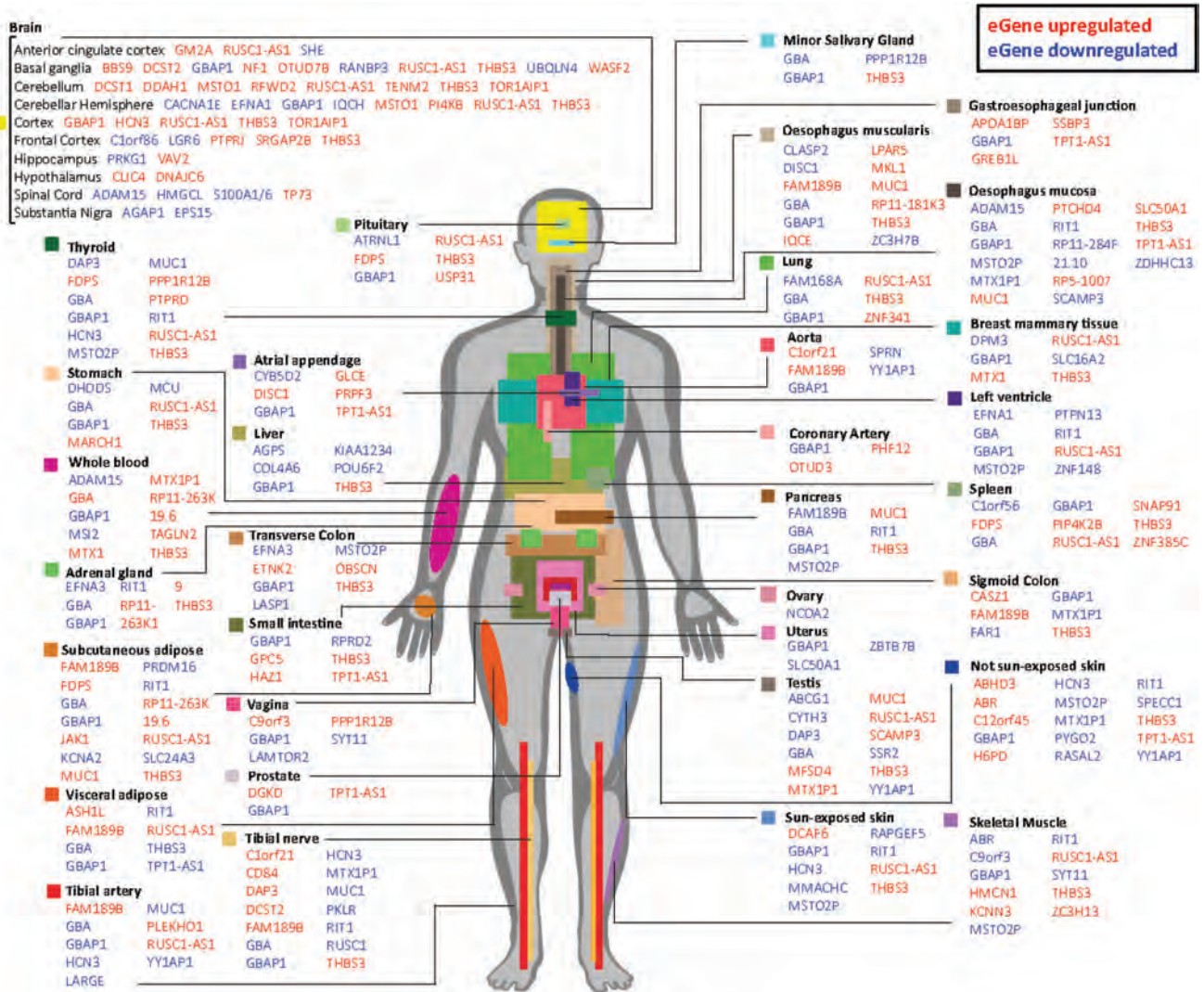


Figure 2 GBA 遺伝子内の SNP は、修飾遺伝子の組織特異的な発現パターンと関連する。GBA 遺伝子内の SNP は、47 の組織を通じ、143 の修飾遺伝子の発現レベルと身体的および機能的に関連する。例えば、黒質において、GBA 遺伝子の SNP は、AGAP1 (第 1 染色体上で GBA 遺伝子から 100 Mb の距離) および EPS15 (第 2 染色体) に対して trans-eQTL の関係にあり、両者が強い神経発達関連機能をもつ。赤色は発現上昇 (標準化したエフェクトサイズが正)、青色は発現低下 (標準化したエフェクトサイズが負) を示す。

パーキンソン病の体幹症状に対する脳深部刺激術の新規パラダイム：無作為化クロスオーバー試験

A Novel DBS Paradigm for Axial Features in Parkinson's Disease: A Randomized Crossover Study

Jessica A. Karl, PhD, MS, PA-C,¹ Bichun Ouyang, PhD, Steven Goetz, and Leo Verhagen Metman, MD, PhD

¹Movement Disorder Section of Neurological Sciences, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, USA

Movement Disorders, Vol. 35, No. 8, 2020, pp.1369-1378

背景 -----
高周波数（130～185 Hz）刺激（high-frequency stimulation; HFS）による視床下核の脳深部刺激術（deep brain stimulation; DBS）は、パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）の体幹症状よりも四肢症状に対して有効

である。低周波数（60～80 Hz）刺激（low-frequency stimulation; LFS）は、PD患者の歩行障害/バランス障害を軽減する可能性があるが、通常は四肢症状の悪化を招く。本稿の著者らは、体幹症状および四肢症状の両者に対応するための「二重周波数」プログラミングパラダイ

Table 2 IL-IL と HFS との比較：評価尺度、時間測定による運動試験、Personal KinetiGraph

	IL-IL (n = 20)	HFS (n = 20)	P		IL-IL (n = 20)	HFS (n = 20)	P
Rating scales				Timed motor tests			
CGI-S gait/balance, patient/caregiver ^a	3 (1)	4 (3)	0.01	Better Upper Limb Bradykinesia (BULB) tool — left (turns)	19.5 (9.55)	15.3 (6.32)	0.01
CGI-S appendicular, patient/caregiver ^a	2 (1.5)	3 (1)	0.001	Better Upper Limb Bradykinesia (BULB) tool — right (turns)	22.95 (10.21)	18.0 (5.44)	0.01
CGI-S speech, patient/caregiver ^a	4 (2.5)	4 (2)	0.24	Timed Up-and-Go (TUG) — Time (seconds)	12.7 (4.91)	14.08 (5.67)	0.01
CGI-S gait/balance, blinded clinician ^a	2 (2)	3 (3)	0.01	TUG — number of steps	20.4 (6.09)	23.15 (6.98)	0.001
CGI-S appendicular, blinded clinician ^a	2 (1)	3 (2)	0.18	Hand/arm movement between 2 points — left (seconds)	9.85 (4.44)	10.74 (4.14)	0.2
CGI-S speech, blinded clinician ^a	3 (2)	4 (2)	0.02	Hand/arm movement between 2 points — right (seconds)	9.62 (3.69)	9.65 (3.7)	0.97
MDS-UPDRS-I	8 (4.86)	9.3 (6.12)	0.26	Personal KinetiGraph (PKG) data			
MDS-UPDRS-II	14.9 (6.46)	17.3 (9.17)	0.09	Bradykinesia Score (BKS), higher scores worse	29.88 (5.05)	30.71 (5.63)	0.18
MDS-UPDRS-III	28.89 (10.3)	34.11 (13.44)	0.02	Dyskinesia Score (DKS)	0.69 (0.81)	0.76 (0.88)	0.51
MDS-UPDRS-IV	3.3 (2.45)	5.45 (3.22)	0.003	Motor fluctuation and dyskinesia score (FDS)	8.88 (1.84)	8.55 (2.12)	0.30
Modified Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) ^a	0 (2)	0 (0)	0.09	Percent of time with tremor (PTT), %	0.03 (0.02)	0.04 (0.07)	0.23
Freezing of Gait Questionnaire (FOG-Q)	14.45 (9.5)	18.4 (11.97)	0.04	Percent of time spent immobile (PTI)	0.16 (0.11)	0.15 (0.11)	0.73
Activities-Specific Balance Confidence (ABC) scale, %	0.66 (0.21)	0.63 (0.24)	0.5				
Falls Efficacy Scale (FES)	22.15 (10.66)	26.55 (14.71)	0.19				
Number of at-home falls ^a	0 (1)	0 (3)	0.07				

値は、上付き文字 a で示した中央値〔四分位範囲 (interquartile range; IQR)〕を除き、平均値〔標準偏差 (standard deviation; SD)〕を示す。それぞれの一連のデータを併合し、Wilcoxon 符号付順位検定および対応のある t 検定を用い、interleaving LFS (IL-IL) および従来の HFS の両プログラミングパラダイムを比較した。

評価尺度の範囲：CGI-S のスコア範囲は 0～6 で、スコアが高いほど重症度が高いことを示す。MDS-UPDRS Part I (日常生活における非運動症状) のスコア範囲は 0～52 で、スコアが高いほど重症度が高いことを示す。MDS-UPDRS Part II (日常生活で経験する運動症状の側面) のスコア範囲は 0～52 で、スコアが高いほど重症度が高いことを示す。MDS-UPDRS Part III (運動症状の調査) のスコア範囲は 0～132 で、スコアが高いほど重症度が高いことを示す。MDS-UPDRS Part IV (運動合併症) のスコア範囲は 0～24 で、スコアが高いほど重症度が高いことを示す。Modified Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) のスコア範囲は 0～56 で、スコアが高いほどジスキネジアが高度であることを示す。FOG-Q のスコア範囲は 0～64 で、スコアが高いほど重症度が高いことを示す。Activities-Specific Balance Confidence (ABC) のスコア範囲は 0%～100% で、スコアが高いほど、動作時にバランスを失わない自信が強いことを示す。Falls Efficacy Scale (FES) のスコア範囲は 10～100 で、スコアが高いほど、動作時に転倒しない自信が弱いことを示す。

PKG：寡動スコア (bradykinesia score; BKS)：対照値 18.6、ジスキネジアスコア (dyskinesia score; DKS)：対照値 4.3、振戦を伴う時間の割合 (%) (percent of time with tremor; PTT), motor fluctuation およびジスキネジアスコア (motor fluctuation and dyskinesia score; FDS), 動けない状態度過ぎした時間の割合 (%) (percent of time spent immobile; PTI)。

その他の項目：Better Upper Limb Bradykinesia (BULB) ツール, TUG test, 2 点間の手の運動。

ム〔interleave-interlink (IL-IL) と命名〕を開発した。この IL-IL では、重複する 2 つの LFS プログラムを DBS のリードに適用し、重複刺激領域を最適陰極に集中させている。非重複刺激領域 (LFS) は歩行障害/バランス障害を軽減することが想定され、一方、重複刺激領域 (HFS) は四肢症状のコントロールを目的とする。

方法 -----
無作為化二重盲検クロスオーバー試験を実施し、各患者で事前に最適化した IL-IL と従来の HFS パラダイムとを比較した。各群の試験期間は 2 週間とした。転帰の主要評価項目は、患者/介護者による臨床的全般印象度 - 重症度 (Clinical Global Impression Severity; CGI-S) 修正版とした。転帰の副次評価項目は、盲検下の運動評価、時間測定による運動試験、患者/介護者用質問票、Personal KinetiGraphs (PKG) とした。

結果 -----
患者 25 例を登録し、20 例が試験を完了した。歩行/バランス ($p = 0.01$) および四肢症状コントロール ($p = 0.001$) に関する患者/介護者による CGI-S、盲検下の評価者による Movement Disorder Society Unified Parkinson's

Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part III (運動症状の調査) ($-5.22, p = 0.02$)、歩行/バランスに関する CGI-S ($p = 0.01$)、発話に関する CGI-S ($p = 0.02$) は、HFS 群との比較において、IL-IL 群で良好であった (対応のある t 検定および Wilcoxon 符号付順位検定)。Parkinson's Disease Quality of Life ($p = 0.002$) および Freezing-of-Gait Questionnaires (FOG-Q) ($p = 0.04$) のスコアも、HFS 群との比較において、IL-IL 群で良好であった。Timed-Up-and-Go (TUG) test は、HFS 群との比較において、IL-IL 群で 9.8% 速く ($p = 0.01$)、歩数も 11.8% 減少していた ($p = 0.001$)。PKG の寡動 ($p = 0.18$) または振戦 ($p = 0.23$) について、HFS 群と IL-IL 群との間に差は認められなかった。

結論 -----
本試験の結果は、体幹症状による機能障害を伴う PD 患者のための本新規プログラミングパラダイムについて、体幹症状および四肢症状の両者に対する新たな治療選択肢として考慮するよう促すものである。
(監訳：近藤 智善)

● KEY WORD ● 脳深部刺激術, すくみ足, interleaving 刺激, 低周波数刺激, パーキンソン病

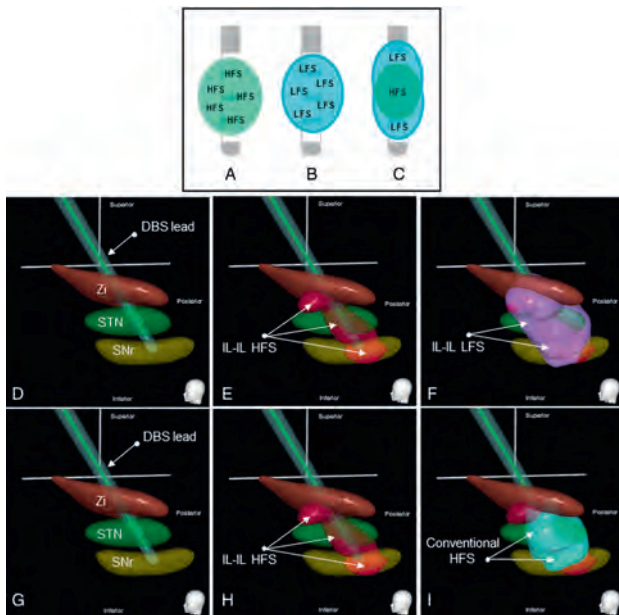
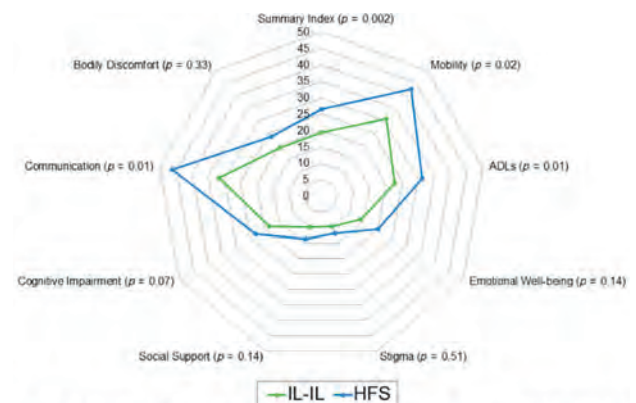


Figure 1 従来の HFS および IL-IL の模式図および Suretune マップ。従来の HFS (A)、LFS (B)、IL-IL (C) の模式図。(D, G) 不確帯 (zona incerta; Zi) (褐色)、視床下核 (subthalamic nucleus; STN) (緑色)、黒質網様部 (substantia nigra reticulata; SNr) (黄色) の Suretune 解剖学的マップ。(E, H) IL-IL の重複 HFS 領域(桃色)。(F) IL-IL の非重複 LFS 領域(紫色)。(I) 従来の HFS 領域 (薄青色)。



値は平均値を示す。それぞれの一連のデータを併合し、対応のある t 検定を用い、IL-IL および従来の HFS の設定を比較した。PDQ-39 のスコア範囲は 0 ~ 156 で、スコアが高いほど生活の質が不良であることを示す。

Figure 3 Parkinson's Disease Quality of Life (PDQ-39) サマリーインデックスおよび個別領域スコア。

晩期パーキンソン病では脳深部刺激療法の中止を考慮すべきか

Should We Consider Deep Brain Stimulation Discontinuation in Late-Stage Parkinson's Disease?

Margherita Fabbri, MD, PhD,^{1,2,3} Maurizio Zibetti, MD, PhD, Mario Giorgio Rizzone, MD, Giulia Giannini, MD, Linda Borellini, MD, Alessandro Stefani, MD, PhD, Francesco Bove, MD, Andrea Bruno, MD, Giovanna Calandra-Buonaura, MD, PhD, Nicola Modugno, MD, PhD, Carla Piano, MD, PhD, Antonella Peppe, MD, Gianluca Ardolino, MD, Alberto Romagnolo, MD, Carlo Alberto Artusi, MD, Paola Berchiolla, MSc, Elisa Montanaro, Pietro Cortelli, MD, PhD, Romito Luigi, MD, PhD, Roberto Eleopra, MD, Brigida Minafra, MD, Claudio Pacchetti, MD, PhD, Tommaso Tufo, MD, PhD, Filippo Cogliamariani, MD, and Leonardo Lopiano, MD, PhD

¹Department of Neuroscience "Rita Levi Montalcini," University of Torino, Turin, Italy

²Center CIC1436, Departments of Clinical Pharmacology and Neurosciences, NS-Park/FCRIN network and NeuroToul Center of Excellence for Neurodegeneration, INSERM, University Hospital of Toulouse and University of Toulouse, Toulouse, France

³Department of Neurosciences, Clinical Investigation Center CIC 1436, Parkinson Toulouse Expert Center, NS-Park/FCRIN Network and NeuroToul COEN Center, Toulouse University Hospital, INSERM, University of Toulouse 3, Toulouse, France

Movement Disorders, Vol. 35, No. 8, 2020, pp.1379-1387

背景

視床下核の脳深部刺激療法 (subthalamic deep brain stimulation; STN-DBS) の効果は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の進行とともに低下する可能性がある。晩期 PD において脳深部刺激療法 (deep brain stimulation; DBS) の中断を考慮すべきかどうか、また、その時期と方法については、これまで示されていない。本研究の目的は、DBS の中止を考慮すべきかどうか、また、その時期を決定するアルゴリズムを策定するため、晩期 PD 患者における「刺激不応例 (poor stimulation responder)」の割合 (%) を検討することである。

方法

5年以上にわたり STN-DBS を受けた晩期 PD 患者 [薬剤オン/刺激オン時において Hoehn and Yahr (HY) 病期 ≥ 4 および Schwab and England (S&E) ADL Scale < 50] を対象に、刺激の急性効果を評価するクロスオーバー、二重盲検、無作為化試験を実施した。医師、介護者および患者には、刺激条件を伏せた状態とした。刺激不応例 [刺激オン/薬剤オフ時と刺激オフ/薬剤オフ時との間の Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part III (運動機能) の変化

$< 10\%$] では、刺激オフ/薬剤オン状態を 1 ヶ月間継続し、非盲検評価を行った。

結果

患者 36 例を対象とした。刺激による有意な急性効果が認められ [MDS-UPDRS Part III (運動機能) の変化: 17%] (Wilcoxon 符号付順位検定, Bonferroni の修正による多重比較), 患者の 80% は「刺激反応例 (good responder)」に分類された。「刺激不応例」に分類された患者は 7 例であった。これらの刺激不応例では刺激をオフとしたが、4 例では、様々な期間の経過後 (最長 10 日間)、パーキンソニズムおよび嚥下障害が悪化し、刺激を「オン」に戻した。刺激をオフとした後、重篤な有害作用は認められなかった。

結論

晩期 PD 患者の大多数 (92%) は、STN-DBS に対し、意義のある反応を示す。STN-DBS の中止後も、刺激効果の消失には数日かかる可能性がある。本研究では、晩期 PD 患者の治療法に関する難しい判断に際し、医師および介護者の指針となりうる、安全かつ有効な決定アルゴリズムを提示する。

(監訳: 高橋 良輔)

● KEY WORD ● 介護者, 脳深部刺激療法, 認知症, 晩期, パーキンソン病

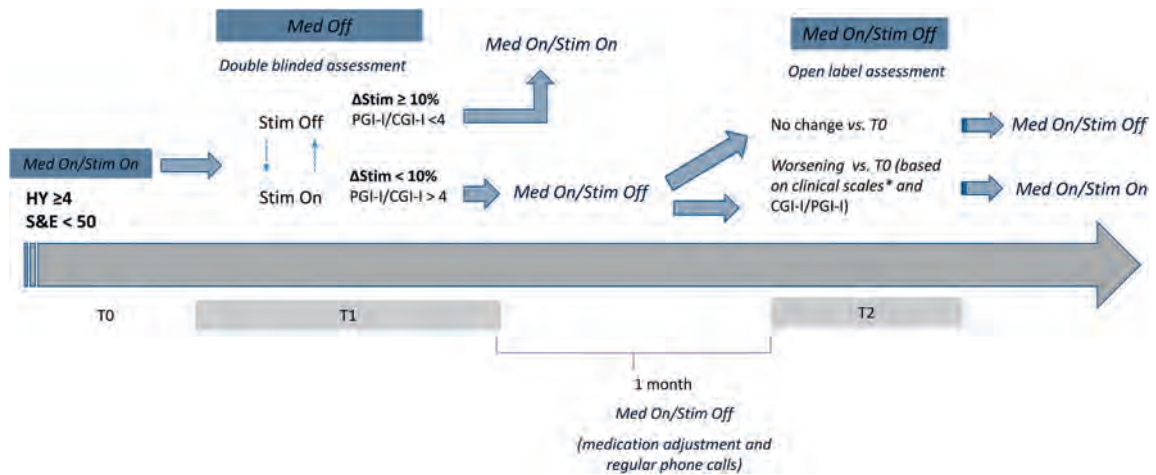


Figure 2 治療法決定アルゴリズムの提案。HY = Hoehn and Yahr 病期, S&E = Schwab and England ADL Scale スコア, PGI-I = 患者の全般印象度・改善 (Patient's Global Impression-Improvement), CGI-I = 臨床的全般印象度・改善 (Clinical Global Impression-Improvement)。* 臨床評価尺度: Euro-Qol-5D の視覚的アナログ尺度 (Visual Analogue Scale of the Euro-Qol-5D; EQ-5D VAS), MDS-UPDRS Part II (日常生活動作) および Part III (運動機能), S&E, HY。

パーキンソン病において磁化率は ドパミン神経機能異常および認知機能と関連する

Magnetic Susceptibility Associates With Dopaminergic Deficits and Cognition in Parkinson's Disease

Yuto Uchida, MD, PhD,^{1,2} Hirohito Kan, PhD, Keita Sakurai, MD, PhD, Shohei Inui, MD, Susumu Kobayashi, MD, Yoshihiro Akagawa, MS, Kazuyoshi Shibuya, MS, Yoshino Ueki, MD, PhD, and Noriyuki Matsukawa, MD, PhD

¹Department of Neurology and Neuroscience, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

²Department of Neurology, Toyokawa City Hospital, Aichi, Japan

Movement Disorders, Vol. 35, No. 8, 2020, pp.1396-1405

目的

本研究の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者において、黒質線条体の磁化率とドパミントランスporter異常ならびに行動障害および認知機能障害との関連性について、評価することである。

方法

今回の症例対照研究のため、PD 患者 41 例および年齢をマッチさせた健常対照被験者 20 例を登録した。すべての被験者に対し、全般的な身体機能および認知

機能の評価、定量的磁化率マッピング (quantitative susceptibility mapping; QSM) (鉄蓄積の評価) を含む 3 テスラ脳 MRI, ¹²³I-N-v-fluoropropyl-2b-carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl) nortropane SPECT (ドパミントランスporterの評価) を実施した。線条体は被殻、尾状核および側坐核に分割し、黒質線条体の QSM 値とドパミントランスporter特異的結合比をアトラスに基づく方法で測定した。

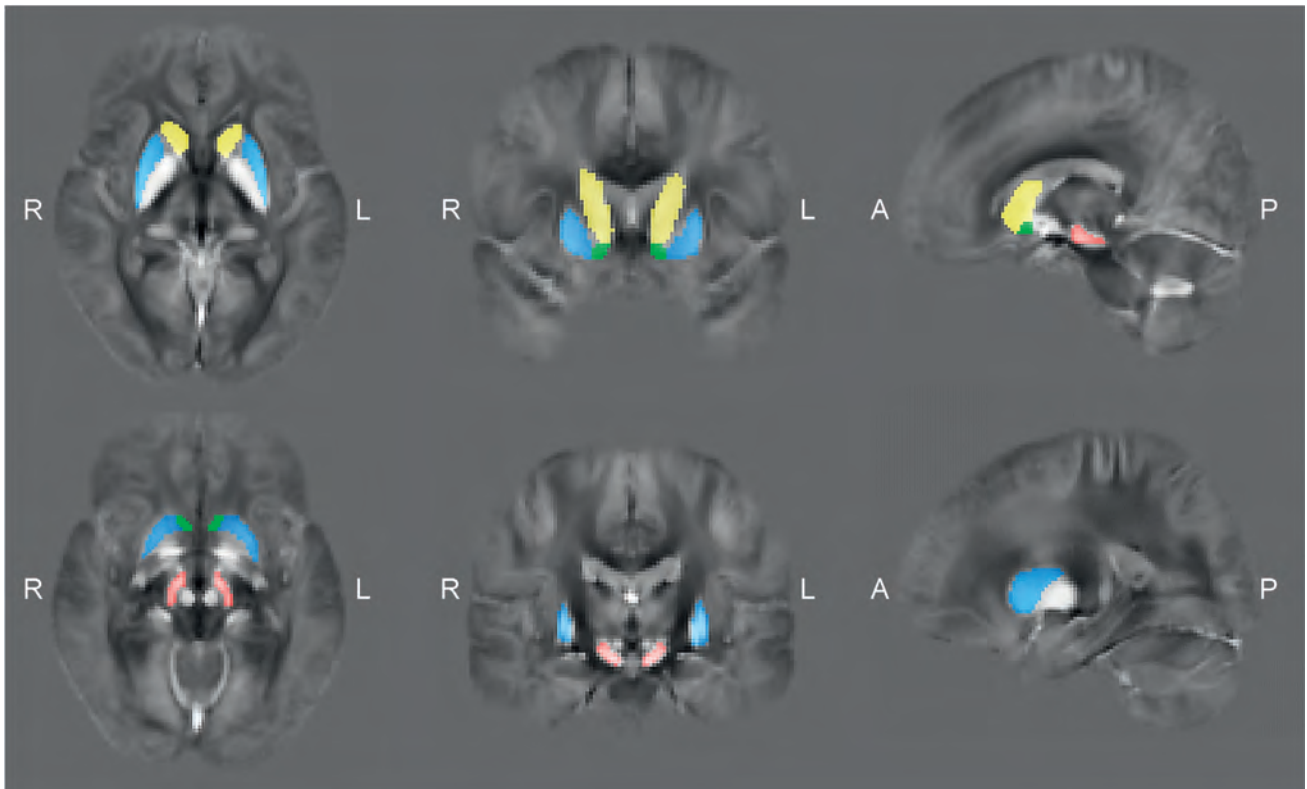


Figure 1 本研究用の磁化率テンプレートマップのアトラス。関心領域は両側被殻 (青色)、尾状核 (黄色)、側坐核 (緑色)、黒質 (赤色) に設定した。各領域は、ITK-SNAP 半自動セグメンテーションツールを用い、横断像、冠状断像および矢状断像において 1 mm 単位で定義した。A = 前、L = 左、P = 後、R = 右。

結果 -----
 PD 患者では、健常対照被験者との比較において、黒質および線条体の各領域の QSM 値が高かった。線条体のドパミントランスポーター特異的結合比は、黒質の QSM 値との相関を示さなかったが、線条体の QSM 値との間には逆相関が認められた（被殻： $r = -0.478$, $p = 0.009$, 尾状核： $r = -0.462$, $p = 0.011$ ）（年齢および性別を共変量とする Spearman の順位相関係数）。被殻の QSM 値は運動機能のパーキンソニズムのスコアと正の相関を示し〔Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPRDS), $r = 0.505$, $p = 0.003$ 〕（年齢、性別および教育を共変量とす

る Spearman の順位相関係数）、尾状核の QSM 値は認知機能障害スコアと負の相関を示した（Montreal Cognitive Assessment, $r = -0.525$, $p < 0.001$ ）（年齢、性別、教育および MDS-UPRDS Part III（運動機能）のオフ時のスコアを共変量とする Spearman の順位相関係数）。

結論 -----
 本研究は、PD 患者における線条体の鉄蓄積がドパミン神経機能異常および神経生理学的徴候と相関を示すことを明らかにするものであり、パーキンソニズムおよび認知機能障害の補助的なバイオマーカーとして、QSM が有望である可能性が浮き彫りとなった。

（監訳：服部 信孝）

● **KEY WORD** ● ドパミントランスポーター, MRI, パーキンソン病, 定量的磁化率マッピング, SPECT

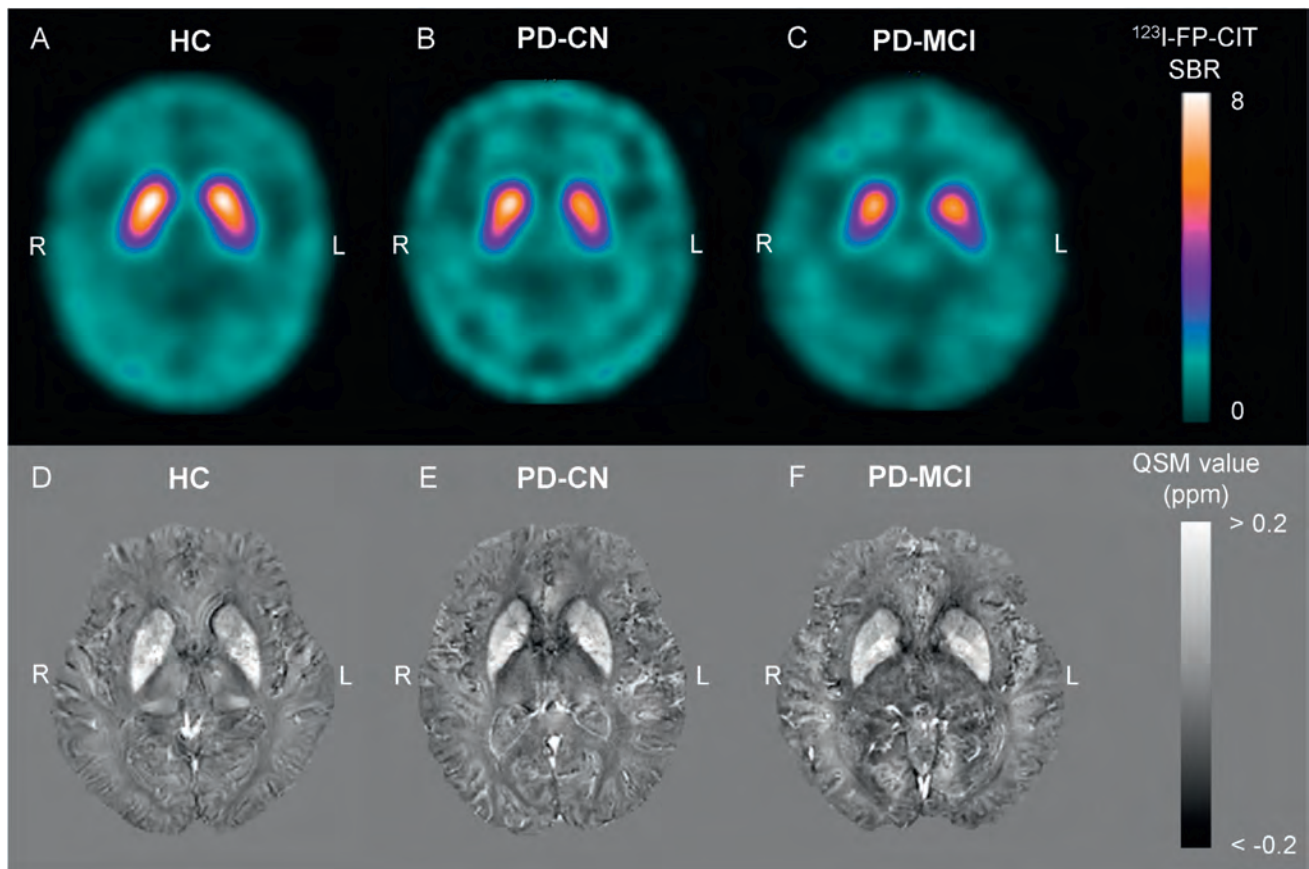


Figure 2 ^{123}I -FP-CIT SPECT (A~C) および対応する QSM (D~F) の代表的画像：71 歳の健常女性 (A, D), 70 歳の PD-CN 女性 (B, E), 71 歳の PD-MCI 男性 (C, F)。 ^{123}I -FP-CIT SPECT = ^{123}I -N-v-fluoropropyl-2b-carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl) nortropane SPECT, HC = 健常対照, L = 左, PD-CN = 認知機能正常のパーキンソン病, PD-MCI = 軽度認知障害を伴うパーキンソン病, QSM = 定量的磁化率マッピング, R = 右, SBR = 特異的結合比。

パーキンソン症候群に共通するカフェイン代謝プロファイル

Shared Metabolic Profile of Caffeine in Parkinsonian Disorders

Haruka Takeshige-Amano, MD,¹ Shinji Saiki, MD, PhD, Motoki Fujimaki, MD, PhD, Shin-Ichi Ueno, MD, PhD, Yuanzhe Li, PhD, Taku Hatano, MD, PhD, Kei-Ichi Ishikawa, MD, PhD, Yutaka Oji, MD, PhD, Akio Mori, MD, PhD, Ayami Okuzumi, MD, PhD, Taiji Tsunemi, MD, PhD, Kensuke Daida, MD, Yuta Ishiguro, MD, Yoko Imamichi, BS, Hisayoshi Nanmo, BS, Shuko Nojiri, PhD, Manabu Funayama, PhD, and Nobutaka Hattori, MD, PhD

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

Movement Disorders, Vol. 35, No. 8, 2020, pp.1438-1447

目的 -----
本研究の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD), 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) および多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) を含むパーキンソン症候群の患者において、血清中カフェインの代謝の変化を包括的に検討することである。

方法 -----
2つの独立したコホートにおいて、PD患者 (111例, 160例), PSP患者 (30例, 19例), MSA患者 (23例, 17例), 健常対照被験者 (43例, 31例) を対象に、液体クロマトグラフィー-質量分析法により、カフェインおよびその下流代謝産物 11種類の血清中濃度を測定した。各代謝産物と臨床パラメータおよび薬剤投与との関連性を検討した。また、カフェイン関連遺伝子の変異を直接シーケンス法で検討した。

結果 -----
両コホートの 50% 超の被験者で検出された代謝産物は計 9 種類あり、これらの代謝産物は、健常対照被験者と比較して 3 つのパーキンソン症候群の患者で低下して

いた。また、これらの代謝産物は、PD患者において、検体採取時の年齢、性別または疾患重症度 [Hoehn and Yahr 分類および Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能)] と有意な相関を示さず、また、PSP患者およびMSA患者では、レボドパ用量またはレボドパ換算用量との有意な相関は認められなかった。検出された 9 種類の代謝産物のうち、PD患者では 8 種類、PSP患者では 5 種類、MSA患者では 3 種類が、1日のカフェイン摂取量で補正後も、両コホートで有意に低下していた [1日のカフェイン摂取量を共変量とする共分散分析 (analysis of covariance; ANCOVA)]。CYP1A2 または CYP2E1 について、対照被験者との比較において、有意な遺伝的変異は検出されなかった。

結論 -----
3つのパーキンソン症候群の血清中カフェイン代謝プロファイルには多くの重複する所見がみられ、小腸からのカフェイン吸収不良、代謝亢進、カフェインのクリアランス上昇、および/またはカフェイン摂取の減少といった共通の機序が存在する可能性が示された。

(監訳: 坪井 義夫)

● **KEY WORD** ● カフェイン, カフェイン代謝産物, 多系統萎縮症, パーキンソン病, 進行性核上性麻痺

Table 3 1つ目のコホートのPD患者, PSP患者, MSA患者, HCにおけるカフェインおよびその下流代謝産物の濃度の変化

Compound Name	PD			PSP			MSA			HC		
	Mean ± SE, μmol/L	LLD	P Value vs. HCs	Mean ± SE, μmol/L	LLD	P Value vs. PD	Mean ± SE, μmol/L	LLD	P Value vs. PD	P Value vs. HCs	Mean ± SE, μmol/L	LLD
Caffeine	2.45 ± 0.241	5	<0.0001	1.49 ± 0.334	8	0.0388	3.81 ± 1.16	3	0.988	0.0670	5.60 ± 0.661	1
Theophylline	0.539 ± 0.0425	4	<0.0001	0.291 ± 0.0558	6	0.0094	0.527 ± 0.115	2	0.869	0.0040	1.04 ± 0.103	1
Theobromine	2.27 ± 0.241	1	0.0024	1.21 ± 0.255	4	0.0169	1.61 ± 0.313	2	0.566	0.0101	3.40 ± 0.453	1
Paraxanthine	2.43 ± 0.182	2	<0.0001	1.51 ± 0.318	5	0.0171	2.58 ± 0.588	2	0.932	0.0036	5.54 ± 0.618	1
1,7-Dimethyluric acid	0.0716 ± 0.00660	11	<0.0001	0.0461 ± 0.0112	13	0.0087	0.0854 ± 0.0193	7	0.995	0.0049	0.180 ± 0.0238	1
1-Methylxanthine	0.0715 ± 0.00609	9	<0.0001	0.0418 ± 0.00805	9	0.0096	0.0615 ± 0.0107	6	0.888	0.0009	0.152 ± 0.0195	1
3-Methylxanthine	0.164 ± 0.0200	7	0.0029	0.0833 ± 0.0200	10	0.0026	0.102 ± 0.0195	3	0.396	0.0008	0.274 ± 0.0478	1
7-Methylxanthine	0.172 ± 0.0148	4	0.0008	0.0880 ± 0.0207	9	0.0013	0.0952 ± 0.0160	3	0.0957	<0.0001	0.295 ± 0.0433	1
AAMU	0.526 ± 0.0410	9	<0.0001	0.290 ± 0.0654	10	0.0023	0.374 ± 0.0705	5	0.291	<0.0001	1.10 ± 0.109	1

p 値は、最初に PD 患者との比較、次に HC との比較について示す。LLD 未満の値は β-substitution 法で算出した。LLD 欄の各数字は LLD 未満の検体数を示す。p 値は Steel-Dwass 検定による。

PD = パーキンソン病, PSP = 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy), MSA = 多系統萎縮症 (multiple system atrophy), HC = 健常対照被験者, SE = 標準誤差, LLD = 検出下限, AAMU = 5-acethylamino-6-amino-3-methyluracil.

Table 1 1つ目のコホートにおける被験者の特徴

Characteristic	PD	PSP	P Value vs. PD	P Value vs. HCs	MSA	P Value vs. PD	P Value vs. HCs	HC	P Value vs. PD
Number	111	30 Probable: 29 Possible: 1			23 Probable: 15 Possible: 8			43	
Sex, male:female	57:54	16:14	0.847 ^a	0.244 ^a	7:16	0.0676 ^a	0.464 ^a	17:26	0.188 ^a
Age, y, mean (SD)	67.1 (9.99)	72.9 (6.44)	0.0187 ^b	0.0022 ^b	62.5 (9.07)	0.136 ^b	0.977 ^b	60.0 (14.8)	0.0466 ^b
Daily caffeine consumption, mg/day, mean (SD)	100 (78.4)	65.3 (59.8)	0.0876 ^b	<0.0001 ^b	102 (80.6)	0.996 ^b	0.0740 ^b	150 (84.6)	0.0014 ^b
Constipation, % (Missing)	72.1 (0)	55.2 (1)	0.0809 ^a	0.0246 ^a	86.4 (1)	0.160 ^a	<0.0001 ^a	28.2 (4)	<0.0001
Current smoker, % (Missing)	4.67 (4)	0.00 (0)	0.228 ^a	0.0112 ^a	4.35 (0)	0.946 ^a	0.101 ^a	19.1 (1)	0.0052
Disease duration, y, mean (SD)	6.34 (5.58)	4.70 (2.79)	0.523 ^b		3.26 (1.57)	0.0187 ^b			
LED, mg, mean (SD)	582 (358)	589 (328)	0.984 ^b		454 (463)	0.0955 ^b			
Levodopa, mg, mean (SD)	367 (241)	513 (275)	0.0285 ^b		350 (309)	0.934 ^b			

総カフェイン摂取量は Food Society Commission of Japan ガイドラインを用いて算出した。カフェイン含量は、コーヒー 1 杯あたり 60 mg、紅茶 1 杯あたり 30 mg、緑茶 1 杯あたり 20 mg と想定した。

^ap 値は χ^2 検定による。

^bp 値は Steel-Dwass 検定による。

PD = パーキンソン病, PSP = 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy), HC = 健常対照被験者, MSA = 多系統萎縮症 (multiple system atrophy), SD = 標準偏差, LED = レボドパ換算用量。

Table 2 2つ目のコホートにおける被験者の特徴

Characteristic	PD	PSP	P Value vs. PD	P Value vs. HCs	MSA	P Value vs. PD	P Value vs. HCs	HC	P Value vs. PD
Number	160	19 Probable: 15 Possible: 4			17 Probable: 9 Possible: 8			31	
Sex, male:female	63:97	8:11	0.818 ^b		4:13	0.200 ^b		15:16	0.350 ^b
Age, y, mean (SD)	67.1 (9.17)	70.9 (7.37)	0.410 ^a	0.963 ^a	63.4 (10.2)	0.380 ^a	0.299 ^a	68.6 (11.1)	0.792 ^a
Daily caffeine consumption, mg/day, mean (SD)	104 (69.0)	88.9 (89.0)	0.520 ^b	0.441 ^b	79.4 (69.4)	0.478 ^b	0.431 ^b	116 (77.1)	0.914 ^a
Constipation, % (missing)	68.4 (2)	63.2 (0)	0.647 ^a	0.0017 ^a	82.4 (0)	0.233 ^a	0.0001 ^a	19.4 (0)	<0.0001 ^b
Current smoke, %	2.50	0.00	0.486 ^a	0.103 ^a	0.00	0.510 ^a	0.122 ^a	12.9	0.0081 ^a
Habitual alcohol drinking, %	24.4	10.6	0.404 ^a	0.0544 ^a	5.88	0.0830 ^a	0.0086 ^a	41.9	0.0444 ^a
Disease duration, y, mean (SD)	6.39 (4.53)	4.32 (2.14)	0.180 ^b		3.71 (2.08)	0.0238 ^b			
LED, mg, mean (SD)	599 (318)	583 (395)	0.999 ^b		449 (372)	0.200 ^b			
Levodopa, mg, mean (SD)	394 (209)	511 (344)	0.229 ^b		376 (282)	0.940 ^b			

カフェイン摂取量は Food Society Commission of Japan ガイドラインを用いて算出した。習慣的飲酒は日本厚生労働省のガイドラインに従い、週 3 日以上のエタノール摂取 20 g 以上と定義した。

^ap 値は χ^2 検定による。

^bp 値は Steel-Dwass 検定による。

PD = パーキンソン病, PSP = 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy), HC = 健常対照被験者, MSA = 多系統萎縮症 (multiple system atrophy), SD = 標準偏差, LED = レボドパ換算用量。

Table 4 1つ目のコホートの各群における F 値と p 値の比較 (1 日のカフェイン摂取量で標準化)

Compound Name	PD vs. PSP		PD vs. MSA		PD vs. HCs		PSP vs. HCs		MSA vs. HCs	
	F Value	P Value	F Value	P Value	F Value	P Value	F Value	P Value	F Value	P Value
Caffeine	1.99	0.160	3.35	0.0695	24.8	<0.0001	14.4	0.0003	2.10	0.152
Theophylline	4.92	0.0282	0.0199	0.888	20.8	<0.0001	18.6	<0.0001	7.95	0.0064
Theobromine	4.20	0.0424	1.41	0.238	4.17	0.0429	7.59	0.0075	5.22	0.0257
Paraxanthine	3.37	0.0686	0.0789	0.779	33.3	<0.0001	15.4	0.0002	8.32	0.0054
1,7-Dimethyluric acid	1.40	0.239	0.675	0.413	26.1	<0.0001	9.28	0.0033	4.67	0.0345
1-Methylxanthine	3.68	0.0573	0.533	0.467	20.8	<0.0001	12.4	0.0008	8.48	0.005
3-Methylxanthine	3.79	0.0535	2.83	0.0950	3.75	0.0546	4.01	0.0492	3.97	0.0506
7-Methylxanthine	6.27	0.0135	5.45	0.0210	7.56	0.0067	6.25	0.0147	7.20	0.0093
AAMU	4.83	0.0296	2.71	0.102	25.8	<0.0001	15.04	0.0002	15.3	0.0002

F 値と p 値は共分散分析による。

PD = パーキンソン病, PSP = 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy), MSA = 多系統萎縮症 (multiple system atrophy), HC = 健常対照被験者, AAMU = 5-acethylamino-6-amino-3-methyluracil。

Parkinson Associated Risk Syndrome 研究コホートにおける臨床上およびイメージング上の進行：長期の追跡調査

Clinical and Imaging Progression in the PARS Cohort: Long-Term Follow-up

Andrew Siderowf, MD,¹ Danna Jennings, MD, Matthew Stern, MD, John Seibyl, MD, Shirley Eberly, MS, David Oakes, PhD, and Kenneth Marek, MD, for the PARS Investigators

¹Parkinson's Disease and Movement Disorders Center, Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Movement Disorders, Vol. 35, No. 9, 2020, pp.1550-1557

背景および目的

Parkinson Associated Risk Syndrome (PARS) 研究は、嗅覚障害のスクリーニングとその後のドパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) イメージングにより、臨床的パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) への進展のリスクを特定できるかどうかを検討し、前駆期における進行マーカーを評価することを目的に設計された。

方法

嗅覚障害を伴う被験者を対象に、年1回の臨床評価と2年に1回の ¹²³I-β-CIT SPECT を実施した。各被験者の研究開始時の SPECT に基づき、DAT について、正常例 (年齢から予測されるトレーサ取り込みの80%超, 134例)、不確定例 (65%超~80%, 30例)、異常例 (65%以下,

21例) に被験者を分類し、生存分析を用いて運動症状を伴う PD への進展のリスクを比較した。研究開始時の DAT イメージングの正常例と不確定例において、DAT 異常所見への進行を評価した。

結果

平均6.3 (標準偏差: 2.2) 年の追跡調査期間中、DAT 異常例の67% (14例)、不確定例の20% (6例) および正常例の4% (6例) が PD 診断例へと進展した ($p < 0.0001$, Kaplan-Meier 生存分析およびログランク検定)。研究開始時に DAT 異常がみられなかった被験者のうち、年齢から予測されるトレーサ取り込みの65%以下への低下は、DAT 不確定例30例中12例 (40%)、DAT 正常例134例中7例 (5%) に認められた ($p < 0.0001$, Kaplan-Meier 生存分析およびログランク検定)。追跡調

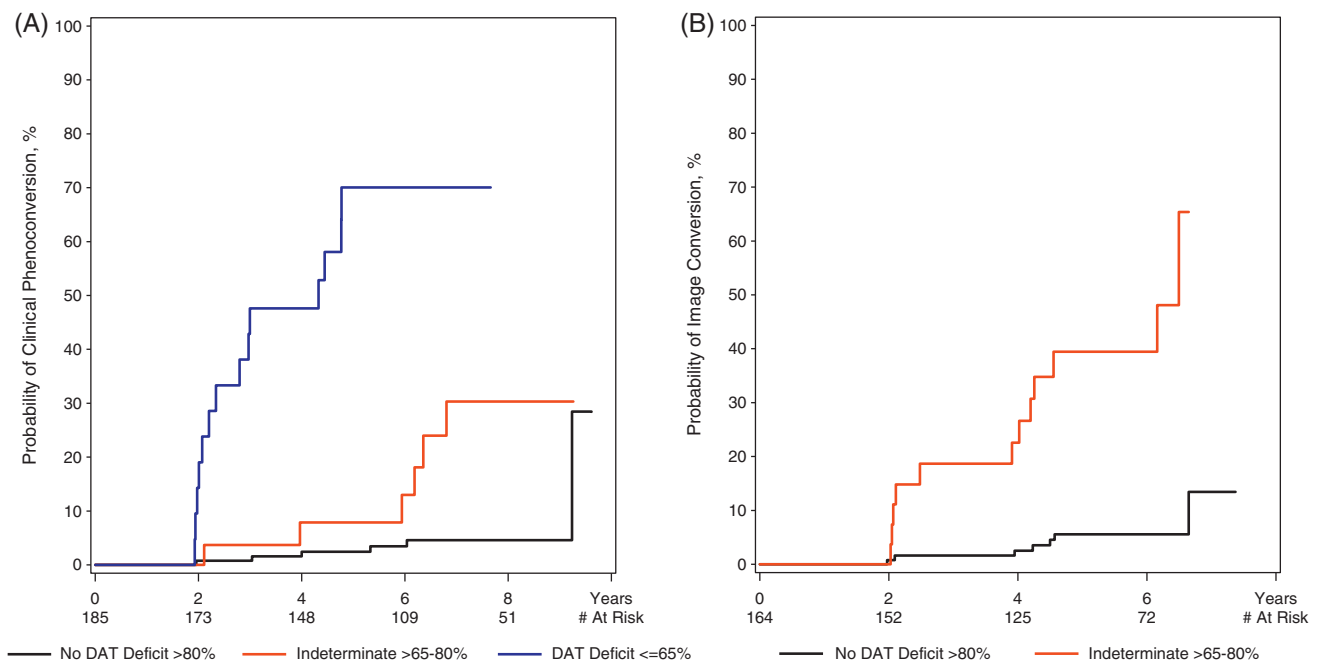


Figure 1 長期の追跡調査期間中における臨床的 PD への進展 (A) とイメージング上の DAT 異常所見への進展 (年齢から予測されるトレーサ取り込みの65%以下への低下) (B) を示す Kaplan-Meier 曲線。最初の4年間の追跡調査における臨床上の進展は主に、研究開始時の DAT イメージングで年齢から予測されるトレーサ取り込みの65%以下 (トレーサ取り込みが最低であった被験者) であった被験者に認められた。DAT イメージングの異常所見への進展は、研究開始時の DAT 不確定例で主に認められたが、研究開始時の「正常例」の一部でも低下が認められた。DAT について各被験者群を以下のように示す：青色：異常例、赤色：不確定例、黒色：正常例。

査期間中におけるイメージング上の所見の進展は、その後の臨床上の進展と関連した（ハザード比：9.6, $p = 0.0157$, Cox 比例ハザードモデル）。

考察および結論 -----
 PARS 研究コホートの長期の追跡調査から、研究開始時に DAT イメージングの異常所見が認められた被験者、または追跡調査期間中にイメージング上の異常所見が生

じた被験者では、臨床的 PD への進展率が高いことが示された。これらのデータは、PARS 研究で得られた以前の知見を拡大するものであり、新規の知見として、イメージング上の異常所見の出現、そしてイメージング上の進行、さらに臨床的变化へと続く前駆期 PD における一連の流れが示された。

(監訳：望月 秀樹)

KEY WORD バイオマーカー、ドパミントランスポーターイメージング、パーキンソン病、前駆期

Figure 2 研究開始時の DAT 不確定例 (30 例) の経時的イメージングにおける、年齢から予測される被殻の取り込みに対する割合。不確定例の 40% (12 例) では、DAT 異常例に分類される範囲への低下がみられ、うち半数 (6 例) は臨床的 PD へと進展した。

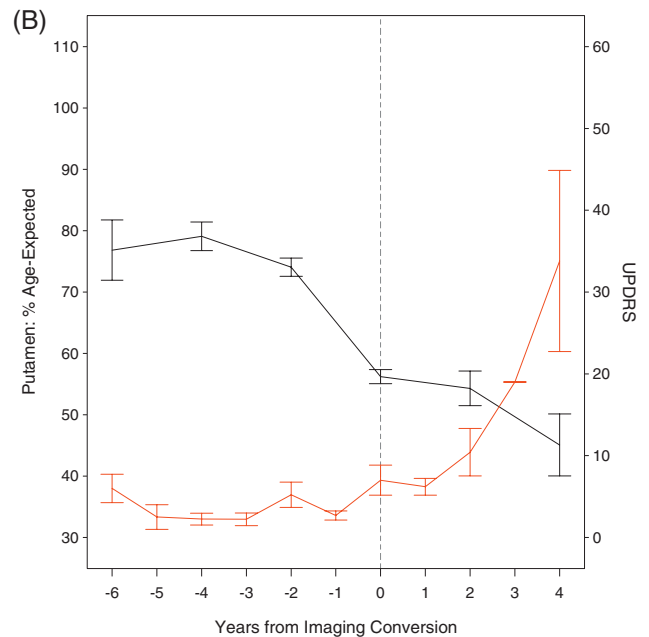
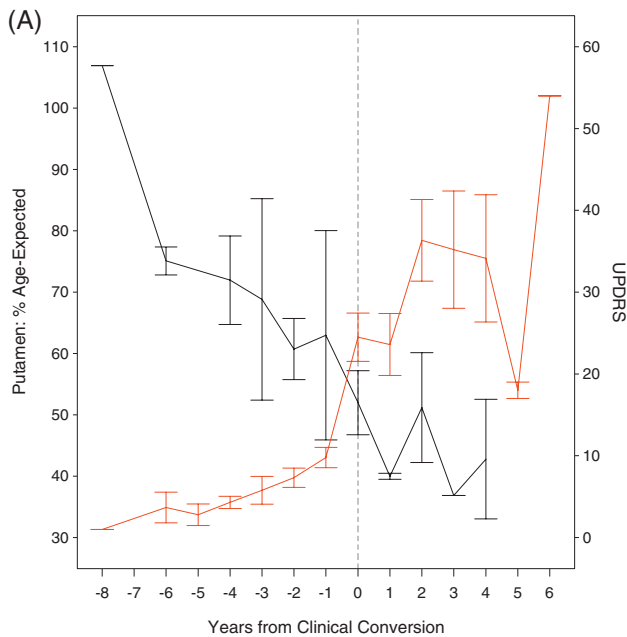
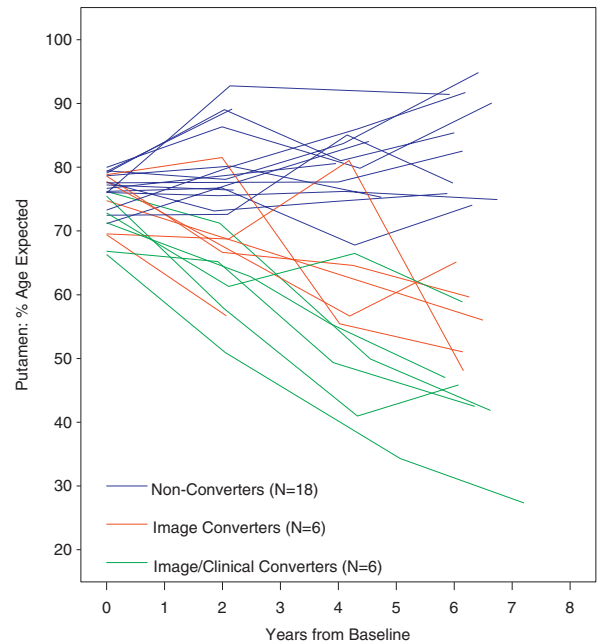


Figure 3 臨床上の進展 (26 例) (A) または DAT イメージング上の進展 (19 例) (B) がみられた被験者において、進展が確認された来院の前後における、年齢から予測される被殻の取り込みに対する割合 (黒色) と Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) 総スコア (赤色) を示す。イメージング上の進展がみられた被験者のうち 6 例は、臨床上の進展も示し、両方の図に含めている。注意すべき点として、進展が確認された (基準の) 来院の時点から、その前後を問わずに時間的に離れるのに従い、被験者数は減少している。

パーキンソン病における腸内細菌叢構成異常 (dysbiosis) のメタアナリシス

Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease

Hiroshi Nishiwaki, MD,¹ Mikako Ito, PhD, Tomohiro Ishida, MS, Tomonari Hamaguchi, MD, PhD, Tetsuya Maeda, MD, PhD, Kenichi Kashihara, MD, PhD, Yoshio Tsuboi, MD, PhD, Jun Ueyama, PhD, Teppei Shimamura, PhD, Hiroshi Mori, PhD, Ken Kurokawa, PhD, Masahisa Katsuno, MD, PhD, Masaaki Hirayama, MD, PhD, and Kinji Ohno, MD, PhD

¹Division of Neurogenetics, Center for Neurological Diseases and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

Movement Disorders, Vol. 35, No. 9, 2020, pp.1626-1635

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の病態は、腸管での α -シヌクレイン原線維の蓄積から始まる可能性があり、腸内細菌叢構成異常 (dysbiosis) との因果関係が考えられる。腸内細菌叢 (マイクロバイオータ) は各国間で異なり、この変動性が PD に共通する腸内細菌叢構成異常の特定を妨げてきた。

目的

各国の PD 患者を通じた腸内細菌叢構成異常を特定する。

方法

PD 患者 223 例および対照被験者 137 例を対象に、腸内細菌叢の 16S リボソーム RNA 遺伝子シーケンス解析を実施した。本研究で解析したデータセットと、米国、フィンランド、ロシアおよびドイツで以前に報告されている 4 つのデータセットを併合し、腸内細菌叢構成異常のメタアナリシスを実施した。まれな細菌分類群

は本解析対象から除外した。経路解析を目的に、Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) orthology set enrichment analysis を開発した。

結果

交絡因子 [体格指数 (body mass index; BMI), 便秘, 性別, 年齢, カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (catechol-O-methyl transferase; COMT) 阻害薬] で補正後、PD 患者では、*Akkermansia* 属、*Catabacter* 属および *Akkermansiaceae* 科の増加、一方で、*Roseburia* 属、*Faecalibacterium* 属および *Lachnospiraceae* 属 ND3007 群の減少が認められた。COMT 阻害薬の摂取により、*Lactobacillaceae* 科が著明に増加した。メタアナリシスの対象に含めなかった 12 のデータセットでこれらの細菌を検討したところ、*Akkermansia* 属の増加と *Roseburia* 属および *Faecalibacterium* 属の減少が、各国を通じて高頻度に認められた。KEGG orthology set enrichment analysis

Table 1 本研究のデータセットにおける細菌構成全体に対する各因子の効果：並べ替えシミュレーションによる多変量分散分析 (permutational multivariate analysis of variance; PERMANOVA)

	No. of PD	No. of controls	P Value (Chao)	P Value (Weighted UniFrac)	P Value (Unweighted UniFrac)
(A) PD	223	137			
PD			1.00E-07	7.00E-06	1.00E-07
(B) PD, constipation, BMI, sex, and age	219	136			
PD			1.0E-05	1.2E-03	4.0E-05
Constipation			1.3E-04	1.7E-03	1.2E-04
BMI			0.20	0.18	0.17
Sex			5.7E-03	8.2E-03	9.2E-03
Age			1.0E-04	3.0E-04	2.1E-04
(C) Drugs for PD	223	—			
Levodopa/carbidopa			0.87	0.46	0.28
COMT inhibitor			2.00E-06	9.00E-06	0.046
Anticholinergic agent			0.18	0.24	0.31
Dopamine agonist			0.32	0.53	0.55
MAO-B inhibitor			0.46	0.61	0.21
Amantadine			0.13	0.17	0.43

3 つの距離指標 (Chao, 非加重 UniFrac, 加重 UniFrac) の p 値を示す。(A) 他の共変量を考慮せずに、細菌構成全体に対する PD の効果を検討する PERMANOVA。(B) 細菌構成全体に対する PD, 便秘, BMI, 性別および年齢の効果を検討する PERMANOVA。(C) PD における細菌構成全体に対する PD 治療薬 6 種類の効果を検討する PERMANOVA。

では、本研究のデータセットにおける短鎖脂肪酸代謝の変化が明らかになった。

結論

本研究の結果、各国を通じてPD患者では、腸管ムチン

層を分解する *Akkermansia* 属が増加し、短鎖脂肪酸を産生する *Roseburia* 属および *Faecalibacterium* 属が減少していることが明らかとなった。

(監訳：山本 光利)

KEY WORD 交絡因子, 腸内細菌叢 (マイクロバイオータ), メタアナリシス, パーキンソン病, 経路解析

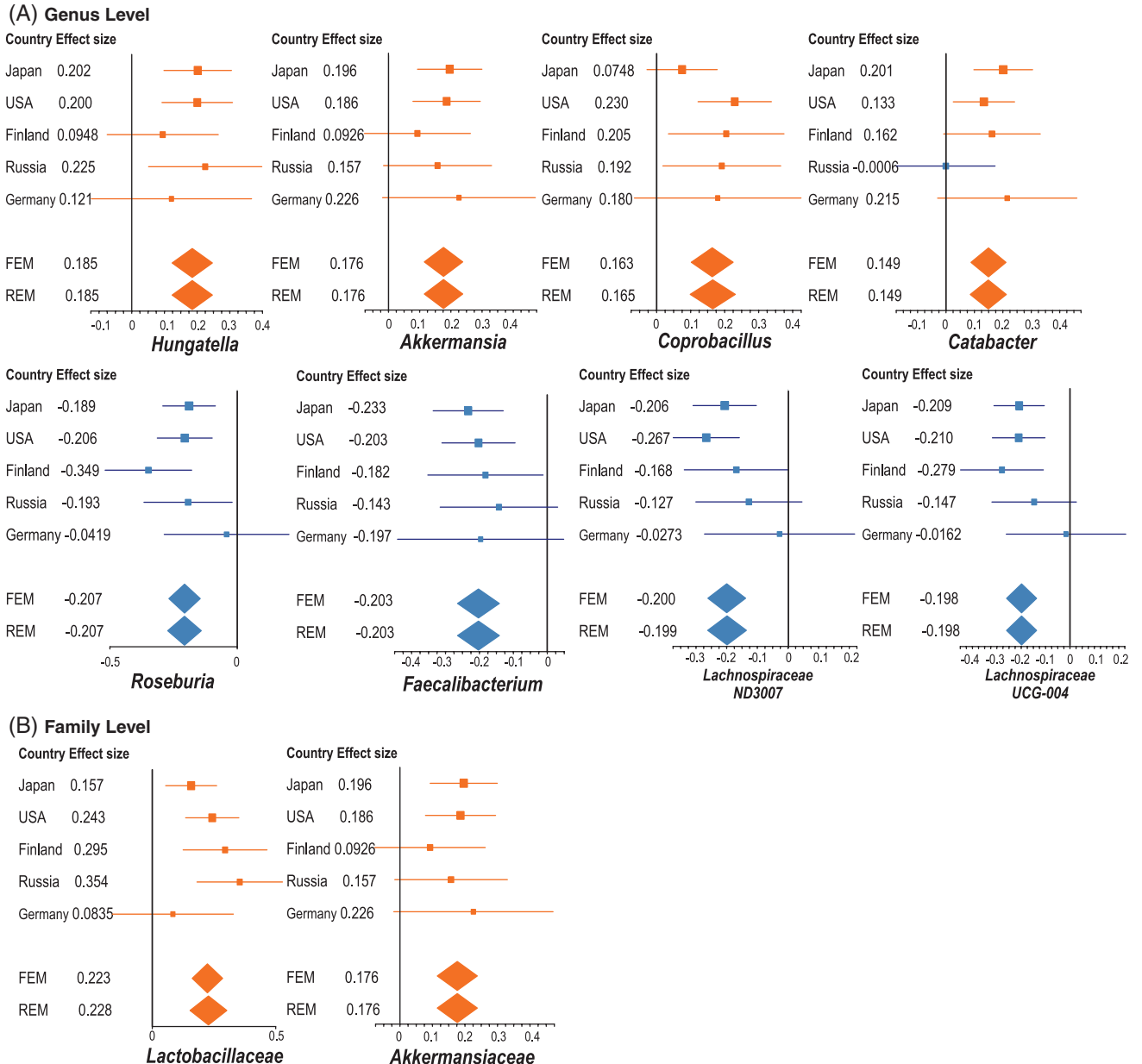


Figure 1 5つのデータセットにおけるPDによる有意かつ均一な変化がみられた8つの属(A)および2つの科(B)のフォレストプロット。各データセットのエフェクトサイズと、固定効果モデル (fixed-effects model; FEM) およびランダム効果モデル (random-effects model; REM) による全体のエフェクトサイズを示す。横線および菱形はともに95%信頼区間を示す。橙色および青色はそれぞれPDでの増加および減少を示す。

皮膚生検はパーキンソン型多系統萎縮症と起立性低血圧を伴うパーキンソン病との鑑別に役立つ可能性がある

Skin Biopsy May Help to Distinguish Multiple System Atrophy–Parkinsonism from Parkinson's Disease With Orthostatic Hypotension

Vincenzo Donadio, MD, PhD,¹ Alex Incensi, BSc, Giovanni Rizzo, MD, Rosa De Micco, MD, PhD, Alessandro Tessitore, MD, PhD, Grazia Devigili, MD, Francesca Del Sorbo, MD, Salvatore Bonvegna, MD, Rossella Infante, MD, Martina Magnani, BSc, Corrado Zenesini, MSc, Luca Vignatelli, MD, PhD, Roberto Cilia, MD, Roberto Eleopra, MD, Giocchino Tedeschi, MD, and Rocco Liguori, MD

¹IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Clinica Neurologica, Bologna, Italy

Movement Disorders, Vol. 35, No. 9, 2020, pp.1649-1657

背景

パーキンソン型多系統萎縮症 (multiple system atrophy parkinsonism type; MSA-P) と起立性低血圧を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with orthostatic hypotension; PD + OH) との鑑別診断は、これらの2疾患の臨床像が類似するため、困難である。本研究の目的は、皮神経のセリン 129 異常リン酸化 α -シヌクレイン (p-syn) の免疫染色により、MSA-P と PD + OH とを鑑別することである。

方法

パーキンソニズムおよび慢性起立性低血圧を呈する患者 50 例を登録した。25 例は MSA-P の臨床基準、25 例は PD + OH の臨床基準を満たした。頸部、大腿部および下腿部の皮膚生検を実施し、皮膚の体性神経支配および自律神経支配ならびに皮神経中 p-syn を分析した。

結果

神経内 p-syn 陽性所見は MSA-P 患者の 72% にみられ、主に遠位皮膚部位に認められた。重要な知見として、

MSA-P における p-syn 沈着は PD + OH の場合とは異なった。すなわち、MSA-P において、p-syn は主に表皮下神経叢の体性神経線維に認められ、自律神経線維では、わずかな病変が患者 3 例に認められたのみであった。PD + OH では、患者全例で近位および遠位皮膚部位の自律神経線維に p-syn 沈着が広範に分布し、体性神経線維では、わずかな病変が患者 4 例に認められたのみであった。皮膚神経支配は p-syn 沈着の状態を反映しており、MSA-P では主に体性神経支配の減少が認められた。PD + OH では、交感神経支配が損なわれており、MSA-P における交感神経支配はますます保たれていた。

結論

皮神経の p-syn により、MSA-P と PD + OH との鑑別が可能である。MSA-P では、主に体性神経線維に障害がみられ、自律神経支配は比較的保たれている。これに対し、PD + OH では、自律神経の節後線維において広範な異常 p-syn 沈着と神経脱落がみられる。

(監訳：望月 秀樹)

● KEY WORD ● 起立性低血圧, パーキンソニズム, 皮膚生検, ミスフォールド α -シヌクレイン, 多系統萎縮症

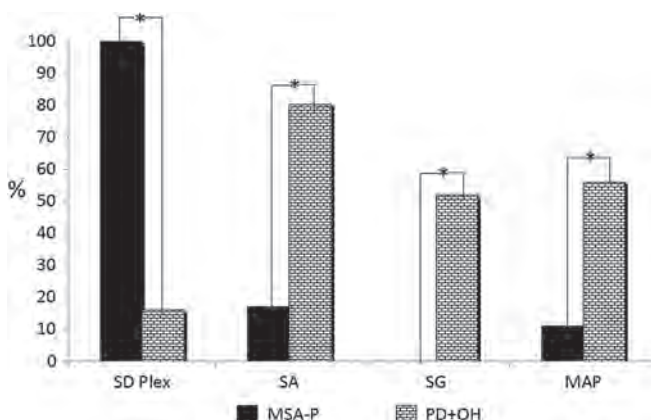


Figure 1 皮膚付属器の p-syn の分布。皮膚付属器の p-syn 分布の解析では、MSA-P と PD + OH との間に有意差が認められた。具体的には、MSA-P では、主に真皮浅層の表皮下神経叢 (subepidermal plexi of the superficial dermis; SD Plex) の体性神経線維に p-syn 沈着がみられたのに対し、PD + OH では、主に皮膚細動脈 (skin arterioles; SA)、汗腺 (sweat glands; SG) および立毛筋 (muscle arrector pilori; MAP) に p-syn 沈着がみられた。* = χ^2 検定: $p < 0.001$ 。

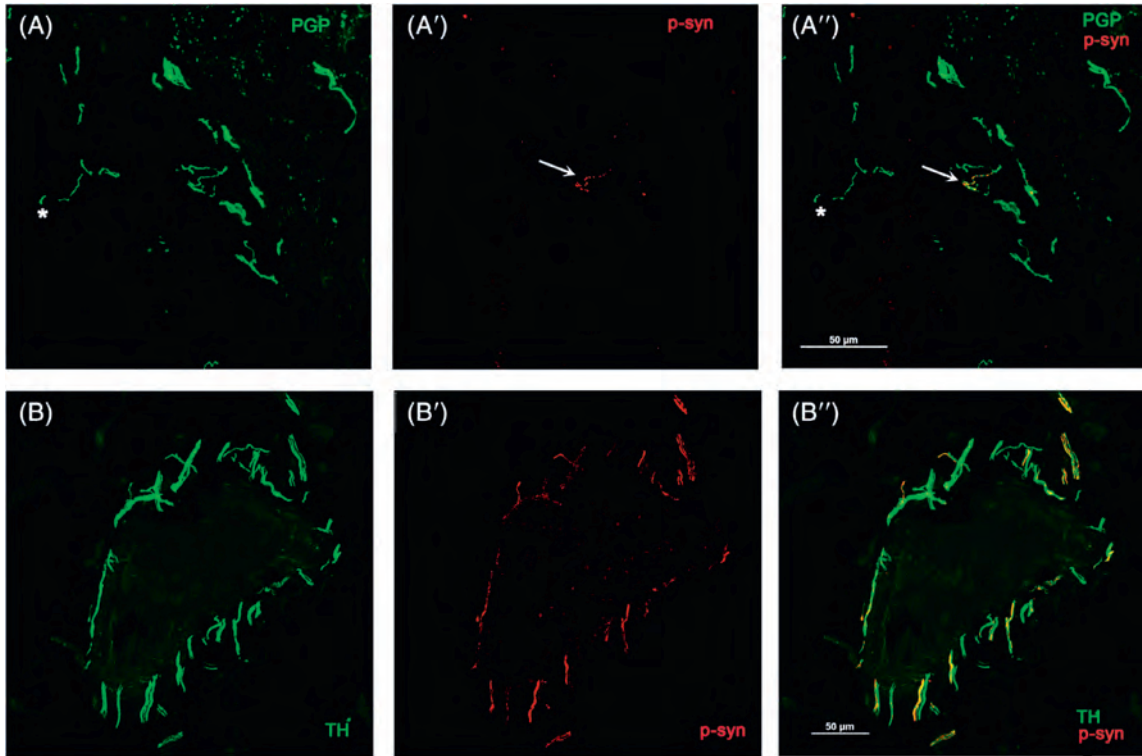


Figure 2 MSA-P および PD + OH における p-syn 沈着。MSA-P 患者 1 例および PD + OH 患者 1 例の皮神経における p-syn 沈着の共焦点顕微鏡像 (400 倍)。(A ~ A'') MSA-P では、SD Plex の体性神経に、異常 p-syn 沈着が特徴的に認められた。これらの神経叢は、汎神経細胞マーカー蛋白質遺伝子産物 (protein gene product; PGP) 9.5 染色により、表皮神経線維 (星印で示す) の近傍において特定された。p-syn (矢印) は、セリン 129 リン酸化の染色により示した (A')。融合画像に示すように (矢印)、異常 p-syn 沈着は神経突起の封入体として、典型的には基底膜直下の表皮に沿って走行する表皮下神経叢に認められた (A'')。(B ~ B'') これとは対照的に、PD + OH では、真皮深層の自律神経線維に異常 α -シヌクレイン凝集体が認められた。チロシンヒドロキシラーゼ (tyrosine-hydroxylase; TH) 染色で示すアドレナリン作動性神経線維が、真皮深層の細動脈の周囲にみられた (B)。TH 免疫反応性線維の大部分が p-syn 陽性であり (B')、融合画像に示すように、神経突起の封入体として認められた (B'')。

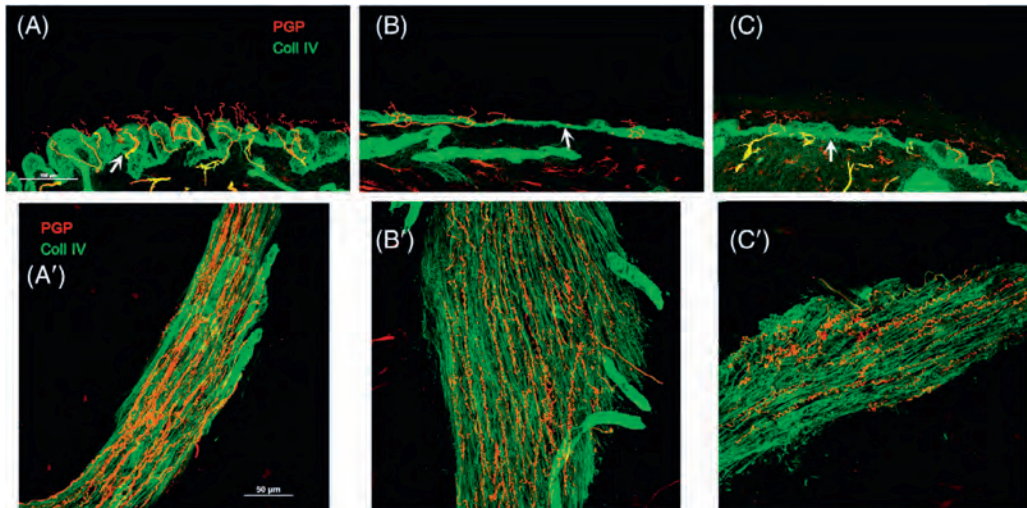


Figure 3 MSA-P 患者、PD + OH 患者および健常対照被験者における体性神経支配および自律神経支配のパターン。年齢をマッチさせた健常対照被験者 (A, A'), MSA-P 患者 (B, B') および PD + OH 患者 (C, C') の共焦点顕微鏡像 (400 倍) による表皮および立毛筋の自律神経支配。神経線維は汎神経細胞マーカー PGP 9.5 により赤色、コラーゲン (collagen IV; Coll IV) は緑色に染色されている。(A ~ C) 健常対照被験者の表皮では、自由終末の PGP 免疫反応性侵害受容線維が明確に認められる (A)。表皮と真皮を隔てる基底膜は Coll IV 染色で示されている (矢印)。侵害受容線維は MSA-P 患者で著明に減少し (B)、PD + OH 患者における減少程度はより軽度であった (C)。(A' ~ C') 健常対照被験者の立毛筋では、縦方向および波状に走行する高密度の線維が認められるが (A'), PD + OH 患者では、これらの線維が少なく、神経支配パターンも乱れていた (C')。MSA-P 患者の神経支配パターンでは、わずかな線維減少が認められた (B')。

Movement Disorders Vol. 35 No. 7**Special COVID-19 Articles****Brief Report**

COVID-19 in Parkinson's Disease Patients Living in Lombardy, Italy
Alfonso Fasano, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1089–1093

Letters: New Observations

A Post-COVID-19 Parkinsonism in the Future?
Aliaksandr V. Boika
Movement Disorders July 2020 35: 1094

Incidence of Anxiety in Parkinson's Disease During the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic
Mehri Salari, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1095–1096

Mental Health, Physical Activity, and Quality of Life in Parkinson's Disease During COVID-19 Pandemic
Ali Shalash, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1097–1099

Olfactory Dysfunction in Recovered Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients
Jingwen Li, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1100–1101

Letters: Published Articles

Can the 2019 Novel Coronavirus Cause Parkinson's Disease?
Abderrahmane Achbani, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1102–1103

SARS-CoV-2 as a Potential Trigger of Neurodegenerative Diseases
Ulises Gomez-Pinedo, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1104–1105

Reply to: SARS-CoV-2 as a Potential Trigger of Neurodegenerative Diseases
Tiago F. Outeiro and Anita Krisko
Movement Disorders July 2020 35: 1106–1107

Regular Issue Articles**Editorials**

What Matters in Parkinson's Disease: Sex, Number of Children, or Birth Cohort?
Rita A. Popat and Lorene M. Nelson
Movement Disorders July 2020 35: 1108–1110

Is There a Value of Neurofilament Light as a Biomarker for Neurodegeneration in Parkinson's Disease?
Henrik Zetterberg
Movement Disorders July 2020 35: 1111–1112

Review

Dysregulated Brain Cholesterol Metabolism Is Linked to Neuroinflammation in Huntington's Disease
Edith González-Guevara, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1113–1127

Viewpoints

Biofluid Biomarkers in Parkinson's Disease: Clarity Amid Controversy
Sophia R.L. Vieira, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1128–1133

Precision Medicine for Parkinson's Disease: Ambroxol for Glucocerebrosidase-Associated Parkinson's Disease, First Trial Completed
Susanne A. Schneider and Roy N. Alcalay
Movement Disorders July 2020 35: 1134–1135

Hot Topics

LRPI: A Novel Mediator of Tau Uptake
Amir T. Marvian, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1136

Timing Is Everything: The T-Cell Response to α -Synuclein Is Maximal in Early Parkinson's
Antonina Kouli and Caroline H. Williams-Gray
Movement Disorders July 2020 35: 1137

Research Articles

★CSF NFL in a Longitudinally Assessed PD Cohort: Age Effects and Cognitive Trajectories
Stefanie Lerche, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1138–1144

Usability of the Experience Sampling Method in Parkinson's Disease on a Group and Individual Level
Anne E.P. Mulders, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1145–1152

Multomics Analyses Identify Genes and Pathways Relevant to Essential Tremor
Calwing Liao, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1153–1162

Nilotinib Fails to Prevent Synucleinopathy and Cell Loss in a Mouse Model of Multiple System Atrophy
Miguel Lopez-Cuina, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1163–1172

★Abnormal Neural Responses During Reflexive Blinking in Blepharospasm: An Event-Related Functional MRI Study
Phuong Nguyen, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1173–1180

Structural Correlates of the Sensorimotor Cerebellum in Parkinson's Disease and Essential Tremor
Alexander M. Lopez, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1181–1188

Chronic Neuroleptic-Induced Parkinsonism Examined With Positron Emission Tomography
Manon Galoppin, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1189–1198

★Pedunculopontine Nucleus Microstructure Predicts Postural and Gait Symptoms in Parkinson's Disease
Chesney E. Craig, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1199–1207

★Microbiota Composition and Metabolism Are Associated With Gut Function in Parkinson's Disease
Mihai S. Cirstea, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1208–1217

Minimal Clinically Important Differences for Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale and 36-Item Short-Form Health Survey
Dávid Pintér, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1218–1223

The *GRIA3* c.2477G > A Variant Causes an Exaggerated Startle Reflex, Chorea, and Multifocal Myoclonus
Juliette Piard, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1224–1232

Brief Reports

Intraindividual Neurofilament Dynamics in Serum Mark the Conversion to Sporadic Parkinson's Disease
Carlo Wilke, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1233–1238

Age-Related Parkinsonian Signs in Microdeletion 22q11.2
Erik Boot, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1239–1245

Rare Variants in Specific Lysosomal Genes Are Associated With Parkinson's Disease
Franziska Hopfner, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1245–1248

A Possible Modifying Effect of the G2019S Mutation in the *LRKK2* Gene on *GBA* Parkinson's Disease
Nurit Omer, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1249–1252

Progressive Supranuclear Palsy and Statin Use
Ece Bayram, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1253–1257

Alcohol Consumption and Risk of Parkinson's Disease: Data From a Large Prospective European Cohort
Susan Peters, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1258–1263

Timed Up and Go Test and the Risk of Parkinson's Disease: A Nation-wide Retrospective Cohort Study
Jung Eun Yoo, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1263–1267

Childbirth and Delayed Parkinson's Onset: A Reproducible Nonbiological Artifact of Societal Change
Michael R. MacAskill, et al.
Movement Disorders July 2020 35: 1268–1271

Movement Disorders Vol. 35 No. 8**Special COVID-19 Articles****Brief Report**

Effects of COVID-19 on Parkinson's Disease Clinical Features: A Community-Based Case-Control Study
Roberto Cilia, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1287–1292

Letters: New Observations

The Possible Protective Role of α -Synuclein Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections in Patients With Parkinson's Disease
Softiane Ait Wahmane, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1293–1294

Phenomenology and Outcomes of In-Patients With Parkinson's Disease During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic
Christopher Kobylecki, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1295–1296

Letters: Published Articles

Concerns Raised by Publication of Antonini et al., "Outcome of Parkinson Disease Patients Affected by Covid-19"
Karen G. Raphael
 Movement Disorders August 2020 35: 1297

Reply to: "Concerns Raised by Publication of Antonini et al., 'Outcome of Parkinson Disease Patients Affected by Covid-19'"
Angelo Antonini, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1298

Regular Issue Articles**Editorial**

A Failed Future
Roger L. Albin and Jeffrey H. Kordower
 Movement Disorders August 2020 35: 1299–1301

Review

A Critical Review of White Matter Changes in Huntington's Disease
Chiara Casella, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1302–1311

Viewpoints

Stem Cells: Scientific and Ethical Quandaries of a Personalized Approach to Parkinson's Disease
Joseph Jankovic, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1312–1314

The Nigeria Parkinson Disease Registry: Process, Profile, and Prospects of a Collaborative Project
Oluwadamilola O. Ojo, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1315–1322

Research Articles

Human Fetal Cell Therapy in Huntington's Disease: A Randomized, Multicenter, Phase II Trial
Anne-Catherine Bachoud-Lévi, on behalf the Multicentric Intracerebral Grafting in Huntington's Disease Group
 Movement Disorders August 2020 35: 1323–1335

Haploinsufficiency of the Primary Familial Brain Calcification Gene *SLC20A2* Mediated by Disruption of a Regulatory Element
Kévin Cassinari, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1336–1345

★Common Variants Coregulate Expression of *GBA* and Modifier Genes to Delay Parkinson's Disease Onset
William Schierding, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1346–1356

DNAJC6 Mutations Disrupt Dopamine Homeostasis in Juvenile Parkinsonism-Dystonia
Joanne Ng, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1357–1368

★A Novel DBS Paradigm for Axial Features in Parkinson's Disease: A Randomized Crossover Study
Jessica A. Karl, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1369–1378

★Should We Consider Deep Brain Stimulation Discontinuation in Late-Stage Parkinson's Disease?

Margherita Fabbri, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1379–1387

Magnetic Resonance Imaging and Neurofilament Light in the Differentiation of Parkinsonism

Derek B. Archer, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1388–1395

★Magnetic Susceptibility Associates With Dopaminergic Deficits and Cognition in Parkinson's Disease

Yuto Uchida, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1396–1405

Magnetic Resonance Imaging Biomarkers Distinguish Normal Pressure Hydrocephalus From Progressive Supranuclear Palsy

Andrea Quattrone, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1406–1415

Mitochondrial Complex 1, Sigma 1, and Synaptic Vesicle 2A in Early Drug-Naive Parkinson's Disease

Heather Wilson, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1416–1427

The Phenotypic and Genetic Spectrum of Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia in China

Xiao-Jun Huang, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1428–1437

★Shared Metabolic Profile of Caffeine in Parkinsonian Disorders

Haruka Takeshige-Amano, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1438–1447

Fragile X Gray Zone Alleles Are Associated With Signs of Parkinsonism and Earlier Death

Deborah A. Hall, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1448–1456

Brief Reports

Novel Phenotype of 6p25 Deletion Syndrome Presenting Juvenile Parkinsonism and Brain Calcification

Sung-Pin Fan, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1457–1462

Lower Vitamin B12 Level at Multiple System Atrophy Diagnosis Is Associated With Shorter Survival

Stuart J. McCarter, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1462–1466

Relationship of Cerebrospinal Fluid Vitamin B12 Status Markers With Parkinson's Disease Progression

Chadwick W. Christine, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1466–1471

A New Stimulation Mode for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Theta Burst Stimulation

Martin A. Horn, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1471–1475

Changes in Regional Cerebral Perfusion Over Time in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder

Andrée-Ann Baril, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1475–1480

A Pooled Analysis From Phase 2b and 3 Studies in Japan of Istradefylline in Parkinson's Disease

Nobutaka Hattori, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1481–1487

Movement Disorders Vol. 35 No. 9**Special COVID-19 Articles****Letters: New Observations**

Gut Microbiome Imbalance and Neuroinflammation: Impact of COVID-19 on Parkinson's Disease

Cristian Follmer
 Movement Disorders August 2020 35: 1495–1496

Letters: Published Articles

Standardized 25-Hydroxyvitamin D Measurements in Parkinson's Disease Patients With COVID-19

Marijn M. Speeckaert, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1497

Reply to: Standardized 25-Hydroxyvitamin D Measurements in Parkinson's Disease Patients With COVID-19

Emanuele Cereda, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 1498

Regular Issue Articles**Editorial**

Precision Neurology for Parkinson's Disease
Rimona S. Weil
Movement Disorders August 2020 35: 1499–1501

Scientific Perspectives

Precision Neurology for Parkinson's Disease: Coupling Miro1-Based
Diagnosis With Drug Discovery
Vinita Bharat and Xinnan Wang
Movement Disorders August 2020 35: 1502–1508

MDS Commissioned Review

Integrated Care in Parkinson's Disease: A Systematic Review and
Meta-Analysis
Roopa Rajan, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1509–1531

Research Articles

Visual Acuity and Development of Parkinson's Disease: A Nationwide
Cohort Study
Gyule Han, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1532–1541

Visual Impairment Is More Common in Parkinson's Disease and Is a
Risk Factor for Poor Health Outcomes
Ali G. Hamedani, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1542–1549

★Clinical and Imaging Progression in the PARS Cohort: Long-Term
Follow-up
Andrew Siderowf, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1550–1557

Hypertension Is Associated With an Earlier Age of Onset of
Huntington's Disease
Jordan L. Schultz, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1558–1564

Ropinirole Patch Versus Placebo, Ropinirole Extended-Release Tablet
in Advanced Parkinson's Disease
Nobutaka Hattori, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1565–1573

Online Mapping With the Deep Brain Stimulation Lead: A Novel
Targeting Tool in Parkinson's Disease
Luka Milosevic, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1574–1586

Item Response Theory Analysis of the MDS-UPDRS Motor
Examination: Tremor vs. Nontremor Items
Michelle Hyczy de Siqueira Tosin, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1587–1595

The Neural Signature of Impaired Dual-Tasking in Idiopathic Rapid
Eye Movement Sleep Behavior Disorder Patients
Kaylena A. Ehgoetz Martens, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1596–1606

A Randomized, Controlled Trial of Exercise for Parkinsonian
Individuals With Freezing of Gait
Carla Silva-Batista, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1607–1617

Subjective Cognitive Complaint in Parkinson's Disease Patients With
Normal Cognition: Canary in the Coal Mine?
Rachael Purri, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1618–1625

★Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease
Hiroshi Nishiwaki, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1626–1635

Diabetes Causes Dysfunctional Dopamine Neurotransmission
Favoring Nigrostriatal Degeneration in Mice
Iara Pérez-Taboada, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1636–1648

★Skin Biopsy May Help to Distinguish Multiple System Atrophy–
Parkinsonism from Parkinson's Disease With Orthostatic Hypotension
Vincenzo Donadio, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1649–1657

Brief Reports

Application of a Simple Parkinson's Disease Risk Score in a
Longitudinal Population-Based Cohort
Kathrin Marini, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1658–1662

Recessively-Inherited Adult-Onset Alexander Disease Caused by a
Homozygous Mutation in the *GFAP* Gene
Mu-Hui Fu, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1662–1667

A Large-Scale Full *GBA1* Gene Screening in Parkinson's Disease in
the Netherlands
Jonas M. den Heijer, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1667–1674

Rapid Diagnosis of Spinocerebellar Ataxia 36 in a Three-Generation
Family Using Short-Read Whole-Genome Sequencing Data
Haloom Rafahi, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1675–1679

A 5-Year Longitudinal Clinical and Magnetic Resonance Imaging
Study in Spinocerebellar Ataxia Type 3
Camila Callegari Piccinin, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1679–1684

Infections or Sepsis Preceding Clinically Diagnosed
 α -Synucleinopathies: A Case-Control Study
Shemonti Hasan, et al.
Movement Disorders August 2020 35: 1684–1689

Movement Disorders

日本語版 Vol. 9 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、その情報の完全な正確さを保証するものではありません。
また、掲載されている記事には本邦における未承認薬および適応外、用法・用量外の情報が
含まれる場合があります。薬剤の使用については製品添付文書をご参照ください。
本書の内容を無断で複写・転載・修正することを禁じます。