MOVEMENT DISORDER SOCIETY OF JAPAN（MDSJ） Vol.14 No.2 2021（Winter）ISSN 1883-1354

MDSJ Letters

Founded in 2001

会員数：892名（2021年12月1日現在）

Controversy

ご執筆に際しては、「現時点で結論が出ていない命題」について読者の皆様に深く考察して頂くことを目的として、YesあるいはNoの立場で一貫して論理を構築するようお願いしております。執筆者ご自身の研究仮説やお考えとは一致しない、あるいは対立する場合もあることをご理解頂きますようお願いいたします。

近い将来パーキンソン病の診断についてはAIが脳神経内科医を超える

Yes の立場から

大山 彦光
順天堂大学医学部脳神経内科

近い将来パーキンソン病（PD）の診断については人工知能（AI）が脳神経内科医を超える。答えは、もちろんYESである。なぜならば、脳神経内科医がPDの診断を行うプロセスの全ての段階においてAIによる介入が可能で、各プロセスにおけるAIの精度は格段に進化しているからである。AIは、人間の知能を模すことができるコンピュータープログラムで、機械学習と深層学習の発達により飛躍的に機能が向上した。AIが得意なことは、大量のデータ処理、ルールに沿った作業、画像処理・認識、共通点を見つける作業（分類・推測）である。

我々、脳神経内科医が、PDの診断過程で行うことは何か。まず、問診をし、主訴、現病歴、既往歴、家族歴の情報を得る。次に、神経診察をして、解剖学的診断を行い、病歴と合わせて、臨床診断・鑑別診断をあげる。そして、確定診断に必要な検査、鑑別診断を否定するための検査を行う。その上で、診断基準にあてはめ、診断を確定する。この一連のプロセスの各段階は、個別に行えばAIでも可能である。

最初に、すでにAIの応用が発展している画像検査について述べる。PDにおける画像診断にはMRI、DATスキャン、MIBG心筋シンチが用いられる。いずれにおいてもAI診断は可能であるが、一例として、DATスキャンの研究では、Convolutional Neural Network（CNN）という深層学習の手法を用いたAIプログラムで、PDと健常者の分類を学習させたところ、感度94%、特異度100%、精度96%を達成した。興味深いことに、ヒトが評価する場合は、SBR値が参照できればAIと同等であったが、画像所見だけでは、特異度と精度はAIが上回った[1)]。

No の立場から

飯嶋　睦
東京女子医科大学脳神経内科

1．パーキンソン病（PD）の臨床診断基準による診断精度

1980年代まではPDの臨床診断は特徴的な運動症状からなされてきた。パーキンソニズムを呈する様々な疾患の早期鑑別は臨床症状のみでは困難であることから、英国パーキンソン病協会ブレインバンク臨床診断基準（UKPDSBRC criteria）[12)]が提唱された。Step 1. パーキンソニズムの存在、運動緩慢（必須）、筋強剛、静止時振戦、姿勢保持障害、Step 2. 除外基準、Step 3. 支持する所見から構成された。1988から2014年までのPD臨床診断精度のメタ解析では、初回診察において非専門家が73.8%、専門家が79.6%で、その後の経過で約83%となり、UKPDSBRC criteriaを用いた場合は82%と精度が上昇した[13)]。2015年に国際パーキンソン病・運動障害疾患学会により、運動疾患専門医の診断を臨床診断のゴールドスタンダードとするPD臨床診断基準が構築された[14)]。パーキンソニズムの存在、支持的基準、絶対的除外基準、相対的除外基準からなり、この基準で臨床的に確実なPDと診断した85.0%、ほぼ確実に89.3%にLewy Body病理を認めている[15)]。

2．人工知能（Artificial Intelligence：AI）の医学領域への応用

1956年にAIが命名され、1980年代にデータから規則性や判断基準を学習し、それに基づき未知のものを予測、判断する技術である機械学習が開発され、2010年頃から機械学習技術である深層学習やニューラルネットワークなどの分析手法が拡張し、高精度の分析が可能となり医療への臨床応用が拡がってきた。

次に、脳神経内科医の真髄ともいえる神経学的所見に関してはどうか。AIでも神経学的所見はとれるのである。いわゆるフルスタディを一つのシステムだけで行うことはまだできないが、神経学的所見の診察法を個々の所見に分割し、適切なデバイスを用いてデータを取得することでAIによる神経診察が可能になる。データの取得方法として、一般的に用いられるビデオ撮影による二次元動画でも、振戦および寡動が評価できる。OpenPoseという動画から関節点の動作を解析するソフトを用いた研究ではsupport vector machine（SVM）によるAI自動評価を、専門医をゴールドスタンダードとした場合、トレーニングをしていないヒトによる評価よりも信頼性が高かった[2)]。赤外線センサーを用いた三次元動作解析では、手をかざすだけで98%の高精度で姿勢時振戦が自動評価できた[3)]。動作情報は、ウェアラブルデバイスによっても取得可能である。近年、アップルウォッチで振戦とジスキネジアが評価できたことが報告された[4)]。また、指に装着するウェアラブルデバイスによる寡動の評価が可能であった[5)]。では、接触が必要な筋強剛はどうであろうか。AIを用いた報告はまだないが、他動的に関節を動かし、力やトルクを検知する装置を用いれば、筋緊張データを測定することが可能である[6)]。このように、個々の評価項目に適したデバイスを用いることで、デジタルデータを取得することは理論的に可能である。

「名医は患者が、診察室にはいってから、座るまでに診断の見当つく」と言われている。これは、主に歩行を観察することで診察の見当がつくということであるが、AIでも歩行の解析が可能である[7)]。「名医は問診だけで診断の見当がつく」ともよく言われるが、AIでも問診は可能である。実際、すでに商用化されたAI問診システムがある。AIによる自然言語処理を行うことで、チャットボットによる問診が可能である。全論文解析AIを利用すれば、自動問診した内容から、鑑別診断をあげることはAIの得意とするところである。実際に、全論文解析AIで稀な疾患を診断し得たという事例もある。「名医には、経験に裏付けられた勘がある」のではないか。「勘」が何に起因するものかは科学的に定義することは難しいが、おそらく、表情や雰囲気、細かな動作などの、注意深い観察に基づくとすれば、AIによる評価が可能である。実際、表情や音声などを用いたPDの診断の研究が報告されている[8,9)]。

AIによる診断の精度は飛躍的に向上していて、神経

AIは2つに大別される。一定の領域の業務に特化したAI（弱いAI、特化型AI）では限定された領域の課題に特化して自動的に学習、処理を行う、例えば画像認識、音声認識、自然言語処理などがある。総合的な判断ができるAI（強いAI、汎用型AI）では適切にプログラムされた意識や自我を持ち、様々な思考や検討を行い、初めて直面する状況に対応できる。例えば映画のターミネータのスカイネットが相当するが、医療での臨床応用には至っていない。

3. PD診断におけるAIの応用

AIの画像自動解析については、PDと健常者の鑑別の感度・特異度は、頭部MRIでは80～90%、DaT SPECTでは90%以上であるが、多系統萎縮症や進行性核上性麻痺などのatypical parkinsonismの鑑別では50～60%である[16)]。歩行、振戦、会話、表情、書字などの臨床症状は健常者との比較で80～90%の精度が得られている[16)]。しかし、atypical parkinsonismとの比較は未だ十分に成されていない。

4. AIが困難な神経診察

PDの診断において問診と神経診察はパーキンソニズムの有無を評価する第一段階である。問診については、PD診断に必要な項目、家族歴、既往歴、運動症状（振戦、筋強剛、歩行障害、左右差）、非運動症状などを抽出すればAIが医師の代用となり得る。AIが困難な神経診察には、筋緊張、腱反射、病的反射、感覚および高次脳機能評価が挙げられる。腱反射の評価で最も重要なことは反射に関連する筋および拮抗筋をできるだけ弛緩させることで、精神的な緊張をほぐし、適切な肢位をとり、正確な叩打部位を適切な強さで叩くことが要求される。また評価が主観的で客観的な判定が難しい。筋緊張の評価は受動的に往復運動をした際に関節の可動域と抵抗から伸展性を評価する。患者の筋緊張を和らげることが重要になる。これらの診察に適したAIロボットの開発には受動性往復運動を健常者や多数の患者で学習が必要である。感覚の評価は煩雑である。感覚障害の診察は他覚的に行うが、感覚刺激の認知は自覚的である。従って自覚的な感覚障害があっても他覚的な感覚刺激が正常な場合もあり、また再現性に乏しいこともある。高次脳機能の評価では、簡易スクリーニング検査はAIの代用が期待できる。患者の意欲が検査結果に影響しやすく、検査中の患者の様子や心理状況の把握はAIでは難しい。

5. 医療において重要な信頼関係

医療において重要なことは患者と医師との信頼関係の構築である。信頼関係を築くためには以下の要素が求められる。①観察する：相手がどのような状況に置かれて

所見、画像所見ともにヒトをゴールドスタンダードとした場合に90%前後以上の精度をすでに達成している[10)]。

一方で、ヒトはどこまで信頼ができるのか。オランダのブレインバンクのデータを用いて、後方視的にMDSのPD臨床診断基準による診断を行ったところ15%でαシヌクレイン病理がなく、誤診であった[11)]。AIによる診断はこれまでヒトをゴールドスタンダードとして、ほぼ同等であったが、今後、様々なデバイスなどからの多元的なビックデータ情報を、ヒトではなく病理診断をゴールドスタンダードとして学習させれば、ヒトよりも高い精度で診断ができるようになるであろう。さらに、AI技術の研究は近年飛躍的に加速している。近い将来パーキンソン病の診断については、AIが脳神経内科医を超える。答えはYESである。

いるのかを表情や声のトーンなどの非言語情報を観察し把握する。②合わせる：言葉や体の使い方、話の内容を相手に合わせる。③話を聞く：相手の状況を共有するために話を積極的に聞く。④問いかける：相手が言葉にしていない状況を把握するために問いかけ、聞き出す。PDの診断には臨床評価や検査を含め複数回の診察を要する。患者とのファーストコンタクトから信頼関係を築くことがより正確な診断に結びつく。患者とAIとの信頼関係は果たして築けるであろうか？

6. 結論

AIの発展が予測されるが、複雑な神経診察技術を持つ脳神経内科医を凌駕するAIの開発には費用と時間がかかると考えられる。未だ専門医のPD診断精度は約85%であるが、AIが脳神経内科医を超えるにはもう暫くかかるであろう。

文献

1) Choi H, Ha S, Im HJ, et al. Refining diagnosis of Parkinson's disease with deep learning-based interpretation of dopamine transporter imaging. Neuroimage Clin 2017 ; 16 : 586-594.
2) Park KW, Lee EJ, Lee JS, et al. Machine Learning-Based Automatic Rating for Cardinal Symptoms of Parkinson Disease. Neurology, 2021 ; 96 : e1761-e1769
3) Vivar G, Almanza-Ojeda, DL, Cheng I, et al. Contrast and Homogeneity Feature Analysis for Classifying Tremor Levels in Parkinson's Disease Patients. Sensors (Basel) 2019 ; 19 : 2072
4) Powers R, Etezadi-Amoli M, Arnoldet EM, et al. Sci Transl Med. 2021 ; 13 : eabd7865.
5) Park DJ, Lee WJ, Lee MJ, et al. Evaluation for Parkinsonian Bradykinesia by deep learning modeling of kinematic parameters. J Neural Transm (Vienna) 2021 ; 128 : 181-189.
6) Perera T, Lee WL, Jones M, et al. A palm-worn device to quantify rigidity in Parkinson's disease. Journal of Neuroscience Methods 2019 ; 317 : 113-120.
7) Rehman RZU, Din SD, Shi JQ, et al. Comparison of Walking Protocols and Gait Assessment Systems for Machine Learning-Based Classification of Parkinson's Disease. Sensors (Basel) 2019 ; 19 : 5363.
8) Jin B, Qu Y, Zhang L, et al. Diagnosing Parkinson Disease Through Facial Expression Recognition : Video Analysis. J Med Internet Res 2020 ; 22 : e18697
9) Sajal SR, Ehsan MT, Vaidyanathanet R, et al. Telemonitoring Parkinson's disease using machine learning by combining tremor and voice analysis. Brain Inform 2020 ; 7 : 12.
10) Mei J, Desrosiers C, Frasnelli J. Machine Learning for the Diagnosis of Parkinson's Disease : A Review of Literature. Front Aging Neurosci 2021 ; 13 : 633752.
11) Geut H, Hepp DH, Foncke E, et al. Neuropathological correlates of parkinsonian disorders in a large Dutch autopsy series. Acta Neuropathol Commun 2020 ; 8 : 39.
12) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et.al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992 ; 55 : 181-184.
13) Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease. A systematic review and meta-analysis. Neurology 2016 ; 86 : 566-576.
14) Postuma RB, Berg D, Stern, M, et al. MDS clinical diagnostic Cciteria for Parkinson's disease. Mov Disord 2015 ; 30 :1591-1601.
15) Geut H, Hepp DH, Foncke E, et al. Neuropathological correlates of parkinsonian disorders in a large Dutch autopsy series. Acta Neuropathol Commun 2020 ; 8 : 39.
16) Gautam R, Sharma M. Prevalence and diagnosis of neurological disorders using different deep learning techniques: a meta-Analysis. J Med Syst 2020 ; 44 : 49.

私たちができる全てを、
待っている人のために

abbvie

アッヴィ合同会社
http://www.abbvie.co.jp/

Otsuka-people creating new products
for better health worldwide

Otsuka 大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

Review

小児の不随意運動の診かた・考えかた

柏井 洋文
東京都立神経病院神経小児科

Keywords：不随意運動、脳性麻痺、遺伝子解析、疾患修飾療法、脳深部刺激療法、precision medicine

はじめに

「子供は大人のミニチュアではない」という言葉は常々言われるが、産まれたばかりでほとんど他人に依存している赤ちゃんから、自分で感じ・考え・行動するという成人へ成長するという点で、神経系ほど劇的に変化をする臓器は他になく、小児の神経所見を診るのに、成人の神経所見の診かたをそのまま当てはめるのは適切ではない。不随意運動に限らず小児神経疾患を診る際には、ほとんどの場合一度神経系として完成した状態からの逸脱を診る成人の神経の診かたとは異なり、完成体に至る過程としての「発達」の視点を持ちつつ「神経」の評価を行うことが必要である。本稿では、小児の不随意運動を診療するにあたり、小児神経領域ならではの特徴を概説する。

小児の不随意運動のアセスメント[1-5]

小児の不随意運動の診療アプローチチャートを**図1**に示す[1]。各段階での小児における留意点を説明する。

①病歴の聴取

図1に記載された項目を含めて病歴を聴取するが、乳幼児などでは自ら表出することが困難であり、保護者からの視点での評価になる。前述のように発達変化も加味すると時に発症時期の特定が難しく、先天性か後天性かの判断が難しいこともあるため妊娠経過・周産期歴も確認しておく。また学童・思春期でも不随意運動を異常と自覚していないことも多いことに留意する必要がある。小児では遺伝性疾患の割合も多いため家族歴の聴取も重要である。

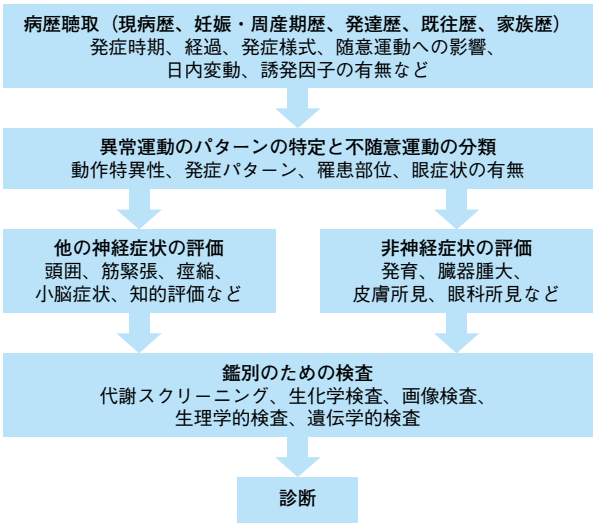


図1　小児の不随意運動診断アプローチ

文献1）より改変

②異常運動パターンの特定と不随意運動の分類

不随意運動の分類は成人の分類と同様に行う[6]。“不随意”運動の評価だが、表出が十分にできない小児の場合、“随意性”の評価ができない。そのため異常運動の同定には、運動観察が主体となるが、可能であれば家族からビデオを提供してもらい経時的な変化も含めて評価を行う。また異常運動の動きの部位、意識との関連、動きの性状、増強因子、抑制因子について評価を行う。一般神経学的診察にあたっては、小児では指示に従えない場合も多く、筋力や感覚、協調運動などの評価が難しいことことに留意する必要がある。不随意運動のタイプとしては、成人に比して小児では常同運動やチックの割合が多く、パーキンソニズムはまれである。また複数の不随意運動が併存している場合があるため、主要な不随意運動を同定することも必要である。

③他の神経学的徴候および非神経徴候の診察

小児では不随意運動の発症時にすでに筋緊張低下や錐体路徴候など他の神経学的徴候も伴っている場合や、非神経系の所見を有している場合も多いため、併せて評価を行う。逆に他の神経徴候が前景に立っている場合、不随意運動の評価が疎かになることも多い。また知的障害の有無の評価も重要である。

④検査

小児の不随意運動では、原疾患として代謝異常症などの先天性疾患の割合が多いため、血液・尿・髄液などの代謝スクリーニングや生化学検査を行う[7]。また生理検査では小児においても表面筋電図を記録することが望ましい。頭部画像では、鉄・カルシウム・銅などの沈着にも注意する。眼科的検査や他臓器に関する検査も必要に応じて行う。また近年は後述するように疾患特異的な治療も進歩してきているため、特に特異的治療のある先天性･遺伝性疾患が疑われる場合には、積極的に遺伝学的解析を行うことがより一層重要となってきている。

⑤診断および鑑別診断

以上を踏まえて診断を行う。確定診断に至らなかった場合も症状の変化および合併する他の症状、画像所

見の変化等を含めて繰り返し診断を再考察する必要がある。

小児期不随意運動各論[4-5)]

鑑別が重要な以下の不随意運動について簡潔に説明する。

①ジストニア

小児期発症の遺伝性のジストニアには、四肢から始まり全身に拡がるDYT1、下肢から発症し症状に日内変動がありL-dopaで改善するDYT5、そして低身長・特異顔貌・知的障害を伴い下肢から始まり上行性に拡がるDYT28がある。発作性疾患では発作性運動誘発性ジスキネジアやGLUT1欠損症がある。その他の遺伝性疾患としては、Wilson病などの代謝性疾患やneurodegeneration with brain iron accumulation（NBIA）などの神経変性疾患がある。その他の後天性ジストニアは、外傷、脳血管障害、感染、自己免疫性疾患、腫瘍、低酸素性脳症などが原因で起こる。脳性麻痺の中にはジストニア主体のものもあるが、痙性徴候も有する混合型も多い。

②コレア

小児期発症の遺伝性コレアには*NKX2-1*遺伝子異常に伴う良性遺伝性舞踏病がある。近年では*ADCY5*遺伝子や*GNAO1*遺伝子異常に伴うコレアを主体とした運動異常症も報告されてきている。成人でみられるハンチントン舞踏病は小児期発症ではむしろ歩行障害やパーキンソニズム、ジストニアが主体である。後天性コレアはSydenham舞踏病、全身性エリテマトーデズ、抗リン脂質抗体症候群などの自己免疫疾患、モヤモヤ病や脳血管障害、低酸素性脳症、感染、代謝性疾患、神経変性疾患、薬剤中毒などが原因で起こる。

③振戦

まず振戦が本当に振戦かどうかを見極める必要がある。小児では成人で見られるパーキンソン病に伴う安静時振戦はまれである。小児では一次性振戦としては生理的振戦、本態性振戦がある。二次性には甲状腺機能亢進症、Wilson病、神経伝達物質病、脆弱X症候群、薬剤性などがある。

④ミオクローヌス

小児では生理的なミオクローヌスが多い。遺伝性ミオクローヌスとしてはDYT11や若年ミオクロニーてんかんなどがある。後天性ミオクローヌスでは、脳症、抗NMDA受容体脳炎、オプソクローヌス・ミオクローヌス・アタキシア症候群、ミトコンドリア病などの代謝疾患、神経変性疾患などがある。成人同様ミオクローヌスの起源を生理検査などで評価する必要がある。

いずれの不随意運動も成人同様に機能性神経障害との鑑別も重要である。

小児期の不随意運動症のトピック

主として乳幼児期に発症する不随意運動症で近年注目されるようになった疾患カテゴリーを2つ示す。

①Epileptic-Dyskinetic Encephalopathies[8-9)]

従来、皮質由来のてんかんと基底核・視床・小脳由来の不随意運動は病変部位が異なることから別疾患カテゴリーと考えられることが多かったが、近年の遺伝子診断技術の進歩によりWest症候群などの発達性てんかん性脳症に加え、ジストニア・コレア・ミオクローヌス・アテトーゼなどの不随意運動も呈する症例が報告されつつあり、epileptic-dyskinetic encephalopathiesと呼ばれている。原因遺伝子としては、*FOXG1*、*GNAO1*、*GRIN1*、*GRIN2B*、*STXBP1*、*GABRA2*、*ARX*、*TBC1D24*、*FRRS1L*、*PCDH12*、*CDKL5*、*SCN2A*、*SETD5*、*ALG13*、*TBL1XR1*、*SCN1A*、*SCN8A*、*GABRA2*、*CYFIP2*などが知られている。

②脳性麻痺類似の不随意運動を呈する疾患[9)]

脳性麻痺は胎児期や周産期に起こった“非進行性”の病態による運動障害で、低緊張や錐体路徴候、筋力低下やジストニアやコレアなどの不随意運動を呈し、非運動症状としては、知的障害やてんかんを伴うものである。明らかな胎児期や周産期のエピソードや画像異常がなくても、運動発達遅滞で痙性徴候や不随意運動を伴っている場合（たとえ症状が進行していても）、原因が判明しないがゆえに“脳性麻痺”と診断されることがあった。近年このような脳性麻痺類似の不随意運動症状を呈する遺伝学素因が同定されてきている（**表1**）。これらの中には後述する疾患修飾療法が存在する疾患もあり、早期の適切な診断が重要視されてきている。

表1　脳性麻痺類似の不随意運動を呈する疾患

疾患	運動症状
神経伝達物質病（TH欠損症、SPR欠損症、AADC欠損症）	hypotonia, oculogyric crises, dystonia
*NKX2-1*関連運動異常症	hypotonia, chorea, dystonia
*ADCY5*関連運動異常症	hypotonia, chorea, ballismus
*GNAO1*関連運動異常症	hypotonia, chorea, ballismus
*FOXG1*関連運動異常症	chorea, dystonia, myoclonus
グルタル酸血症1型	hypotoina, chorea, dystonia
Lesch-Nyhan症候群	hypotonia, chorea, ballismus
脳クレアチン欠乏症	hypotonia, ataxia, dystonia
GLUT1欠損症	ataxia, dystonia

TH：thyrosine hydroxylase,　SPR：sepiapterin reductase,
AADC：aromatic L-amino acid decarboxylase

小児の不随意運動のマネジメント[1-2, 4, 10)]

小児においても成人同様に、原因となる病態を踏まえ、生活機能障害の程度、治療のリスク、治療しなかった場合の将来のリスクなどを考慮して治療を行う。不随意運動の治療は、疾患修飾治療、薬剤による対症療法、合併症予防治療、合併症治療に大別される。小児の不随意運動症においては近年代謝異常症や遺伝性疾患が診断されるようになり、疾患修飾療法の発展が著しい。疾患修飾療法には自己免疫疾性運動異常症に対する免疫修飾療法、運動異常症を呈する先天性代謝異常症に対する原疾患の治療、遺伝性周期性/発作性運動異常症に対する治療、遺伝性運動異常症に対する脳深部刺激療法（DBS）、遺伝子治療が含まれる。治療可能な遺伝性神経疾患に対する診断・治療の手引きが本邦でも出版されている[11)]。また両側淡蒼球内節に対するDBSはDYT1（*TOR1A*）、DYT6（*THAP1*）、DYT11（*SGCE*）、DYT28（*KMT2B*）などの遺伝性ジストニアだけでなく、*ADCY5*関連運動異常症や*GNAO1*関連運動異常症に対しても有効性が報告されてきている。遺伝子治療についてはAADC欠損症に対するアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを用いた治療が行われつつあり、他疾患への応用も検討されつつある。以上のように小児の不随意運動の治療は今後ますますprecision medicine化が進んでいくと思われる。

おわりに

小児の不随意運動はわかりにくいため軽視されやすい傾向がある。まずその存在を認識し観察診察し分類することが肝要である。近年は遺伝子解析のなど診断技術の進歩により正確な診断が可能になりprecision medicineが進みつつある。早期に適切な診断を行い治療につなげることが臨床医には求められている。

文献

1) Koy A, Lin JP, Sanger TD, et al. Advances in management of movement disorders in children. Lancet Neurol 2016 ; 15 (7) : 719-735.
2) Russ JB, Nallappan AM, and Robichaux-Viehoever A. Management of Pediatric Movement Disorders: Present and Future. Semin Pediatr Neurol 2018 ; 25 : 136-151.
3) Silveira-Moriyama L, Lin JP. A field guide to current advances in paediatric movement disorders. Curr Opin Neurol 2015 ; 28 (4) : 437-446.
4) Mohammad SS, Paget SP, Dale RC. Current therapies and therapeutic decision making for childhood-onset movement disorders. Movement Disorders 2019 ; 34 (5) : 637-656.
5) Cardoso F. Movement disorders in childhood. Parkinsonism Relat Disord 2014 ; 20 Suppl 1 : S13-16.
6) Fahn S. Classification of movement disorders. Mov Disord 2011 ; 26 (6) : 947-957.
7) Ortigoza-Escobar JD. A Proposed Diagnostic Algorithm for Inborn Errors of Metabolism Presenting With Movements Disorders. Front Neurol 2020 ; 11 : 582160.
8) Arisaka A, Nakashima M, Kumada S, et al. Association of early-onset epileptic encephalopathy with involuntary movements-Case series and literature review. Epilepsy Behav Rep 2021 ; 15 : 100417.
9) Pearson TS, Pons R, Ghaoui R, et al. Genetic mimics of cerebral palsy. Movement Disorders 2019 ; 34 (5) : 625-636.
10) Soo AKS, Ferrini A, Kurian MA. Precision medicine for genetic childhood movement disorders. Dev Med Child Neurol 2021 ; 63 (8) : 925-933.
11) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班. 治療可能な遺伝性神経疾患診断・治療の手引き. 2020 : 診断と治療社.

第15回MDSJコングレス最優秀演題受賞 基礎部門

アンチセンス核酸による異常αシヌクレインの伝播抑制

佐野 達彦

東京医科歯科大学脳神経病態学分野（脳神経内科）

Keywords：パーキンソン病、αシヌクレイン、アンチセンス核酸、伝播、プリオン

Braakらがパーキンソン病患者剖検例の検討からαシヌクレイン（SNCA）異常病理が解剖学的に一定の順序で伝播する仮説を提唱した[1)]。以後、野生型マウス脳に線維化SNCAをseedとして注射することで神経回路を介したSNCA異常病理の伝播モデルが確立された[2, 3)]。伝播の構成要素として、異常蛋白のseeding、続く内因性のシヌクレインの異常凝集、その後の近傍およびシナプスを介した伝播の可能性が提唱されている（**図1**）。

本研究ではマウスSNCA伝播モデルを用いアンチセンス核酸（ASO）の局所投与による内因性SNCA発現抑制が異常病理伝播に与える効果の評価を目的とし、①seeding以前の投与による凝集予防、②seeding以降の投与による凝集および伝播抑制、③遠隔部位への投与による伝播抑制の3条件で評価を行った。

モデルは野生型C57BL6/Jマウスの左側線条体にmouse SNCA fibrils（seed）10μgを注射し作成した。ASOをseed投与の①同側線条体事前、②同側線条体事後、および③対側線条体事前でそれぞれ投与した。組織学的評価はseed投与30日後に脳冠状断切片で抗p-SNCA（pS129）抗体、抗p62抗体および抗ubiquitin抗体染色で評価した。生化学的評価はsarkosyl不溶性分画を抽出しImmunoblotで行った。

ASO投与部位で最大約90%の*Snca* mRNA発現抑制効果が示された。SNCAタンパク質もASO投与側優位に発現抑制を認めた。①同側事前投与では投与部位および遠隔伝播でp-SNCA陽性凝集体の発症抑制が認められ。p62およびubiquitin陽性凝集体の減少を認めた。生化学評価ではsarkosyl不溶性p-SNCAの有意な減少を認めた。②同側事後投与では組織学的および生化学的にASO投与時期に依存的なp-SNCA進展抑制が観察された。③対側事前投与ではASO投与部位に限局したp-SNCA病理進展抑制が認められた。

以上の結果から、マウスSNCA伝播モデルにおいて各ASO投与条件でSNCA異常病理の進展抑制効果が組織学的、生化学的に示された。①SNCA凝集開始前の投与による発症前予防、②開始後の投与による進展抑制効果、③開始後の遠隔部位での投与による進展抑制効果を認めたことからα-synucleinopathyへの核酸による治療の可能性が示唆された（**図2**）。

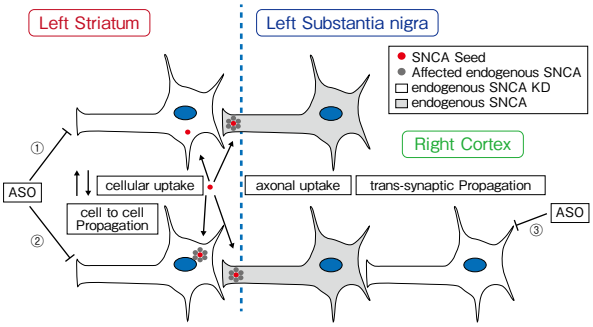


図1　SNCAの伝播様式

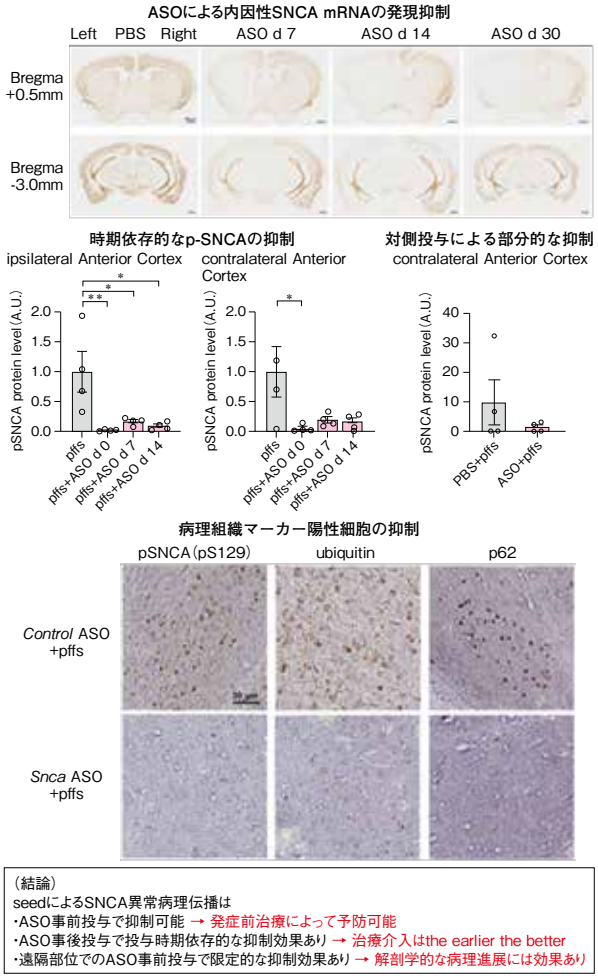


図2　ASOによるSNCA異常病理の進展抑制

文献

1）Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol. Aging 2003 ; 24 : 197–211. DOI: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9
2）Luk KC, Kehm V, Carroll J, et al. Pathological alpha-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. Science 2012 ; 338 : 949–953. DOI: 10.1126/science.1227157
3）Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, et al. Pathological alpha-synuclein propagates through neural networks. Acta Neuropathol Commun 2014 ; 2 : 88. DOI: 10.1186/s40478-014-0088-8

第15回MDSJコングレス最優秀演題受賞 臨床部門（ジュニア）

レビー小体病ハイリスク者コホートの縦断解析

服部　誠、勝野 雅央
名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

Keywords：パーキンソン病、レビー小体型認知症、prodromal症状、DaT SPECT、MIBG

近年、レビー小体病では神経症状の発症10～20年前から便秘やレム期睡眠行動異常症（RBD）、嗅覚障害などのprodromal症状を呈することが注目されているが[1]、日本人の一般人口におけるprodromal症状の保有率は十分に明らかになっていない。本研究の目的は、1）健常者におけるレビー小体病のprodromal症状のスコア分布を明らかにし、発症前のハイリスク者を抽出すること、2）質問紙によって抽出したハイリスク者に対してDaT SPECTやMIBG心筋シンチグラフィを含む二次精査を実施して臨床像を明らかにし、予防的臨床試験へつなげることである。

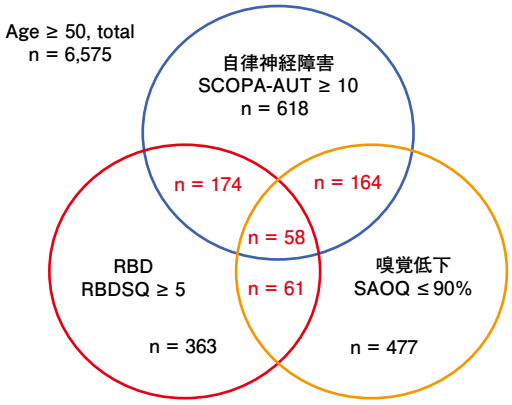
我々は、2017年から共同研究機関（高山久美愛厚生病院、だいどうクリニック、中東遠総合医療センター）の健診センターと連携し、健診受診者を対象にレビー小体病のprodromal症状に関する質問紙調査（PASE、SCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQ、BDI-Ⅱ、ESS）を実施している。これまでにのべ3.6万人の健診受診者にアンケートを配布し、50歳以上の健診受診者6,575名の中からSCOPA-AUT、SAOQ、RBDSQのうち2つ以上で上位10%の異常値を示したハイリスク者457名（7.0%）を同定した（**図1**）[2]。

ハイリスク者69名とアンケート正常者26名に対して二次精査を実施したところ、運動・認知機能は両群のほとんどの者で正常であり、レビー小体病の神経症状を有する者はいなかった。一方、ハイリスク群では23名（33.3%）でDaT SPECTとMIBGのどちらか1つ以上で集積低下を認め、正常群と比較して画像異常を有する割合が有意に高かった（33.3% vs. 7.7%, p = 0.014）。また、DaT異常はMDS-UPDRS part 3と、MIBG異常はOSIT-JおよびRBDSQとの関連が大きいことが明らかとなった。最長2年間にわたるハイリスク者20例の縦断的検討では、DaT SBR値が急速に低下する例が存在したが、レビー小体病を発症した者はいなかった。

これらの結果をもとに、2021年2月からDaTやMIBGの異常を有するハイリスク者に対し、ゾニサミドを用いた先制治療に関する特定臨床研究を実施しており、2021年8月までに30例の登録を完了した。

文献

1）Kalia LV, Lang AE. Parkinson’s disease. Lancet 2015 ; 386 : 896-912.
2）Hattori M, Tsuboi T, Yokoi Y, et al. Subjects at risk of Parkinson's disease in health checkup examinees: cross-sectional analysis of baseline data of the NaT-PROBE study. J Neurol 2020 ; 267 : 1516-1526.



457名（7.0%）に2つ以上のprodromal症状→“ハイリスク者”と定義

図1　質問紙に基づくハイリスク者の同定
Hattori et al. J Neurol 2020 ; 267(5) : 1516-1526より改変

第15回MDSJコングレス最優秀演題受賞 臨床部門（シニア）

本態性振戦とジストニア性振戦における脳深部刺激療法後の振戦改善効果に関連する脳内ネットワークの相違

坪井 崇[1), 2)]、Wong JK[1)]、Eisinger RS[1)]、Okromelidze L[3)]、Burns MR[1)]、Ramirez-Zamora A[1)]、Almeida L[1)]、Wagle Shukla A[1)]、Foote KD[1)]、Okun MS[1)]、Grewal SS[3)]、Katsuno M[2)]、Middlebrooks EH[3)]

1）フロリダ大学、2）名古屋大学、3）メイヨークリニック・ジャクソンビル

Keywords：本態性振戦，ジストニア性振戦，脳深部刺激療法

本態性振戦（ET）では上肢振戦は対称性で規則的であることが多いのに対し、ジストニア性振戦（DT）では振戦が不規則で左右差があったり、姿勢異常などのジストニアの特徴を伴いうる。これまでの様々な研究の積み重ねからETでは病態基盤が小脳系にあり、それ故に小脳系遠心路が入力する視床中間腹側核（VIM）への脳深部刺激療法（DBS）が有効であるとされている。一方、DTの病態基盤は十分明らかにはされておらず、適切なDBSターゲットもコンセンサスがない。我々は以前にETとDTに対する視床DBSの臨床効果の後方視的検討を行い、長期的な効果がDT群で劣ることを報告した[1)]。この結果は両疾患に対する適切な治療法が異なる可能性を示唆する。さらに、我々のシステマティックレビューでは、視床、淡蒼球、視床下核に対するDBSはいずれもDTを改善したことから、DTは小脳系と大脳基底核系の両者が病態に関わっていることが示唆された[2)]。

今回我々はさらなる病態解明およびDBS治療成績の向上を目指し、フロリダ大学で視床DBSを受けたDTおよびETそれぞれ20例を対象に、視床内の最適なDBS刺激部位および振戦改善に関わる脳内ネットワークの解析を行った。治療開始から6カ月後の最適な刺激設定に基づいて、volume of tissue activated（VTA）をモデリングした。振戦改善と関連する機能的脳結合は両群で類似していたが、群間比較ではETは一次運動野、DTはより高次の運動野・前頭前野との関連が強かった（**図1A**）。振戦改善効果は、両群ともに歯状核赤核視床路への解剖学的結合に有意に相関したが、淡蒼球視床路の有意な相関はDT群のみでみられた。振戦改善効果によって調整した最適な刺激部位の中心は、DT群はET群の4mm前方にあり、DT群では後吻側腹側核（VOp）内、ETはVIM内に位置した（**図1B**）。以上の結果は、ETの病態基盤は主に小脳系にあり、DTの病態基盤は小脳系に加えて大脳基底核系にあるとの近年の仮説に合致し（**図1C**）、最適なDBSターゲットはDTではVIM/VOp境界、ETではVIMと考えられた[3)]。

文献

1） Tsuboi T, Jabarkheel Z, Zeilman PR, et al. Longitudinal follow-up with VIM thalamic deep brain stimulation for dystonic or essential tremor. Neurology 2020 ; 94(10) : e1073-e1084.
2） Tsuboi T, Au KLK, Deeb W, et al. Motor outcomes and adverse effects of deep brain stimulation for dystonic tremor: A systematic review. Parkinsonism Relat Disord 2020 ; 76 : 32-41.
3） Tsuboi T, Wong JK, Eisinger RS, et al. Comparative connectivity correlates of dystonic and essential tremor deep brain stimulation. Brain 2021 ; 144(6) : 1774-1786.

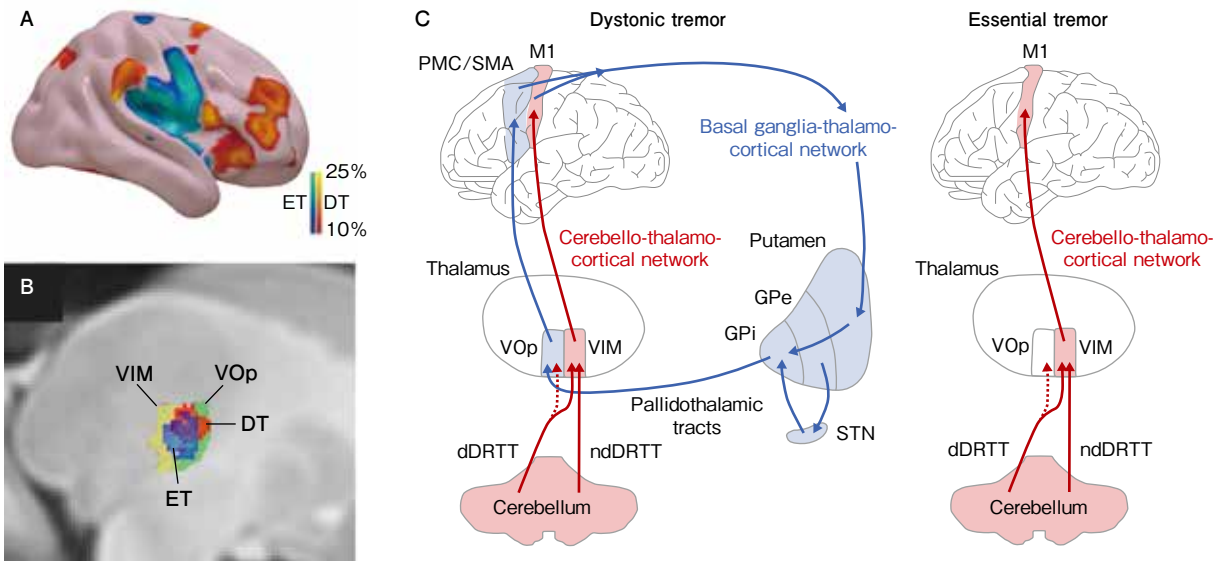


図1　A）DBS後の振戦改善と関連する脳結合の群間比較　B）視床矢状断像におけるDT群、ET群の最適なDBS刺激部位
C）本研究の結果に基づくDTおよびETの病態仮説

Message

第15回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス（MDSJ-15）を終えて

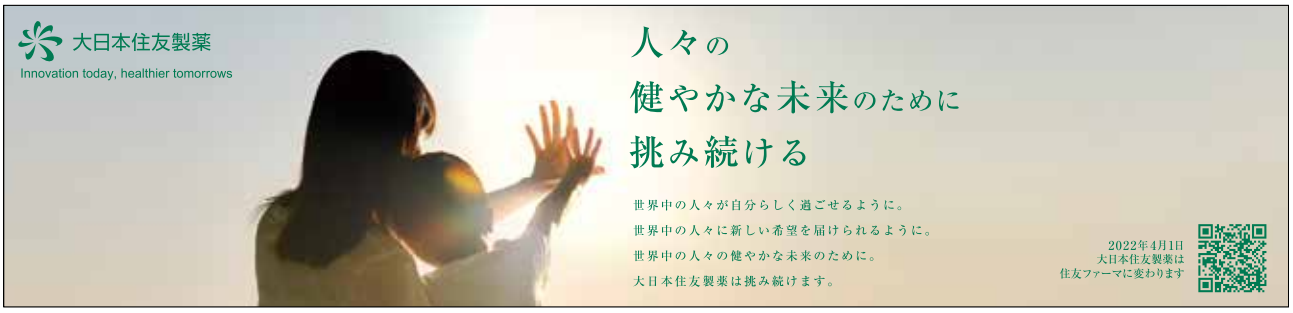
2021年7月1～3日の3日間、仙台国際センターを主会場として第15回パーキンソン病・運動障害疾患コングレスをハイブリッド形式で開催した。伝統的に東京と京都で交互に開催して来た本学会として前回の福岡に続いて2回目の東京・京都以外の都市でも開催となった。昨年来のcovid-19のパンデミックにより多くの学術集会も開催延期を余儀なくされるなど大きな影響を受けて来たが、幸い今回は第4波が落ち着き、未だ第5波が本格的に訪れる前の波と波の間の狭間に開催できた。covid-19の影響で延期となった第14回大会開催から半年以内での開催となったが、最終的に154題の一般演題をご応募頂き、現地参加308名、リモート参加612名、総参加者数920名の参加者を得た。会場では収容人員を半分以下にして座席間を十分に空けるなど感染対策に万全の準備を行ったが、幸いクラスター等の発生もなく安全に開催できたことは幸いであった。

今回は当初よりリモート参加が多くなると予想されたこともあり、本会場のメインプログラム以外に、ポスター発表についてもリモート配信を行った。また第14回大会からサブプログラム企画も引き継ぎ、「若手PDの会」、「遠隔リハビリテーション研究会」、「PD診療センターの集い」の3つの会をハイブリッド開催した。このため配信は3チャンネルとなり、リモート参加者にも満足頂ける内容となったのではないかと自負している。演者や座長等の役割者についてもリモートでご登壇頂ける様に準備したが、多くの演者・座長の先生方に現地参加頂けたことは有り難いことであった。如何にVRやAR等の技術が進歩してもヒトとヒトの直接のコミュニケーションに勝るものではない。今回久しぶりに多くの友人、先輩、仲間と仙台でご一緒できたことは大きな喜びであった。

大会後の参加者アンケートを拝見するとリモート配信とともに大会後のオンデマンド配信の充実を求めるご意見が多い。確かに職場で、あるいは自宅で手軽に学会参加ができて最新の情報を得ることができる様になったことは技術的に大きな進歩であり、その意義は大きい。しかしながらリモート開催のみでは直接のディスカッションの場が失われ、一方的な講義の場になってしまうとの危惧を感じる。教育講演のみであれば良いかもしれないが、最新の研究成果をオンデマンドで繰り返し配信されることに抵抗感を感じる演者も少なくないことも考慮する必要がある。最新の情報を持ち寄って情報交換・議論を行い学問の発展に寄与することが学術集会の中心的な目的であることを考えるときに、やはりリモート開催のみでそれを達成できるとは思えない。それでは現地開催とリモート開催を併用するハイブリッド開催が一番良いかと言うとこれも大きな課題がある。多くの参加者を収容できる会場を借用するには費用が掛かるが、リモート配信もまた大きな費用を要する。実際今回の3チャンネル配信とオンデマンド配信に数百万円の経費を要している。ハイブリッド開催すると言うことは会場費に2倍の経費が掛かると言うことになる。

今後のcovid-19の推移がどの様になるか未だ見通せないが数年以内には収束できるとして、その後の学術集会はどの様な形として行くべきなのか、今後議論を進めて行かなくてはならないと考えている。

第15回パーキンソン病・運動障害疾患
コングレス大会長
国立病院機構仙台西多賀病院
武田　篤



Message

第16回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス（MDSJ-16）へのお誘い

2022年7月21日～23日（木・金・土）の3日間、東京の浜松町コンベンションホールにおいて第16回パーキンソン病・運動障害疾患コングレスを開催致します。大会長（織茂智之、上用賀世田谷通りクリニック）、副大会長（横田隆徳、東京医科歯科大学脳神経内科）、事務局長（高橋真、関東中央病院脳神経内科）の体制で、鋭意準備を進めております。

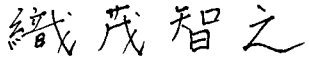
大会テーマは「科学者の目と赤ひげの心 -bedside to bench to bedside-」としました。病気の原因、病態、治療法を追求する科学者の目をもつと同時に、次第に症状が進行していく患者さんに寄り添う心ももって研究・診療に取り組むことができたら、また、患者さんの症状・診察所見からヒントを得て研究をし、その成果を患者さんに還元する、このようなリサーチマインドをもって診療することができたら、患者さんやその家族のためになると思っているからです。

本大会では、基礎科学的な領域から在宅医療や終末期医療を含めた幅広いテーマを取り扱いたいと考えております。αシヌクレインってどうやって伝播していくの？　それって見えるの？　運動障害疾患の鑑別に画像診断はどのように使えばいいの？　在宅医療を行っているパーキンソン病の治療はどうすればいいの？　などのさまざまな疑問をとりあげて解決します。従来から継続しているイブニングビデオセッション（投稿していただいた動画を見てみんなで症候と診断を考える）、パーキンソン病道場（パーキンソン病を一から勉強し直す）、症例検討会、Controversy（ある命題に対しYesとNoの立場で議論していただく）、若手PD患者さんの集い、PDナース・メディカルスタッフ研修会（看護師やその他のメディカルスタッフを中心とした勉強会）も予定しております。一般演題は全てポスター発表になります。是非とも、多くの先生やメディカルスタッフの方々に参加していただきたいと思います。

会場となる浜松町コンベンションホールは、都営地下鉄大江戸線・浅草線大門駅直結、JR・東京モノレール浜松町から徒歩2分と非常にアクセスがよく、また築3年の新しいビルの中にあり、とてもきれいなところです。一昨年の本大会が行われたところでもあります。近くに飲食店もたくさんあり食事には事欠きません。

昨年から始まったCOVID-19のパンデミックはまだ予断を許さない状況ですが、ワクチン接種も進み患者数も減少し、来年には収束に向かってくれていると信じております。来年の本大会は現地参加を考えておりますが、webも併用するハイブリッドで進めております。来年のCOVID-19の状況にもよりますが、是非とも東京に来ていただき、あるいはwebで参加していただき、皆様と共にパーキンソン病やその他の運動障害疾患関連の勉強をしたいと思います。

第16回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス
大会長
上用賀世田谷通りクリニック
織茂 智之



会務報告

高橋 一司　総務

前回のMDSJレターから現在までの学会事務報告を致します。

1. MDSJ年次集会

第15回パーキンソン病・運動障害疾患コングレスは2021年7月1日（木）～3日（土）、会長：武田篤先生のもと、宮城県：仙台国際センターにてハイブリッド形式にて開催された（現地来場者数308名、リモート参加者数612名、総参加者数920名）。

第16回パーキンソン病・運動障害疾患コングレスは2022年7月22日（木）～23日（土）、会長：織茂智之先生のもと、東京都：浜松町コンベンションホールにてハイブリッド形式にて開催予定である。

2. MDSJ教育研修会

第11回日本パーキンソン病・運動障害疾患大会（MDSJ）教育研修会は2022年2月20日に会長：高橋一司のもと、東京都：浜松町コンベンションホールにて開催予定である（開催形式は未定）。

3. PDナース研修会

第19回PDナース研修会は2021年9月18日（土）に会長:高橋牧郎先生のもと、オンラインにて開催された（参加者数54名）。

第20回PDナース研修会は2021年11月21日（日）に会長：渡辺宏久先生のもと、オンラインにて開催された（参加者数107名）。

4. 国際MDSコングレス

第25回国際コングレスは2021年9月17日～22日にvirtualで開催された。

5. お悔やみ

鈴鹿医療科学大学教授、三重大学名誉教授で、元日本神経学会代表理事の葛原 茂樹 先生におかれましては、かねて病気療養中のところ、2021年11月28日未明にご逝去されました。

先生は、本会の初代実行委員として学会の発展に大きく貢献され、さらに我が国の脳神経内科領域における偉大な指導者として活躍し続けてこられました。

先生のご遺徳とご功績を忍び、ここに謹んで哀悼の意を表し、ご冥福をお祈り申し上げます。

Contents

1．Controversy：近い将来パーキンソン病の診断については AIが脳神経内科医を超える
Yesの立場から：大山 彦光／Noの立場から：飯嶋　睦 …… 1
2．Review：小児の不随意運動の診かた・考えかた
柏井 洋文 …… 4
3．最優秀演題受賞 基礎部門：アンチセンス核酸による異常αシヌクレインの伝播抑制
佐野 達彦 …… 7
4．最優秀演題受賞 臨床部門（ジュニア）：レビー小体病ハイリスク者コホートの縦断解析
服部　誠、勝野 雅央 …… 8
5．最優秀演題受賞 臨床部門（シニア）：本態性振戦とジストニア性振戦における脳深部刺激療法後の振戦改善効果に関連する脳内ネットワークの相違
坪井　崇、Wong JK、他 …… 9
6．Message：第15回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス（MDSJ-15）を終えて
武田　篤 …… 10
7．Message：第16回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス（MDSJ-16）へのお誘い
織茂 智之 …… 11
8．会務報告：高橋 一司 …… 11

編集後記

今回から飯嶋睦先生と一緒に編集委員をさせていただきます。よろしくお願いします。第15回MDSJコングレスは前回大会から短い期間で開催されましたが、多くの仲間が現地で集い、充実した会になりました。また、第15回MDSJコングレスの最優秀賞受賞演題は素晴らしい内容であり、寄稿していただくことに致しました。楽しんで読んでいただけたらと思います。今後も最優秀演題の寄稿をお願いしていきたいと思います。（TH）

コロナ感染の第4波が収束し、緊急事態宣言が解除された奇跡的なタイミングで、第15回MDSJコングレスが7月1～3日に仙台で開催されました。大会長の念力かもしれません。久しぶりに対面も出来て、多くの先生方が学会を満喫されたことと思います。沢山の興味深いご発表があり、その一部ですがニュースレターに掲載させて頂きました。（MI）

MDSJ役員

代表理事（President）
武田　篤　A. Takeda

理事

総務（Secretary）
高橋　一司　K. Takahashi

財務（Treasurer）
冨山　誠彦　M. Tomiyama

次期代表（President-elect）
望月　秀樹　H. Mochiduki

次期総務（Secretary-elect）
熊田　聡子　S. Kumada

次期財務（Treasurer-elect）
渡辺　宏久　H. Watanabe

前代表（Past president）
服部　信孝　N. Hattori

戸田　達史　T.Toda
前田　哲也　T. Maeda
永井　将弘　M. Nagai
市川　　忠　T. Ichikawa
高橋　牧郎　M. Takahashi
飯嶋　　睦　M. Iijima

監事（Auditor）
宇川　義一　Y. Ugawa
髙橋　良輔　R. Takahashi

広報委員会
前田　哲也　T. Maeda
西川　典子　N. Nishikawa
木村　活生　K. Kimura
濱田　　雅　M. Hamada

編集委員会
波田野　琢　T. Hatano（2019-2023）
飯嶋　　睦　M. Iijima

ホームページ作成委員会
Editor
熊田　聡子　S. Kumada

Editor-elect
西川　典子　N. Nishikawa

MDSJ *Letters*
Co-Editors：波田野　琢　T. Hatano
飯嶋　　睦　M. Iijima
発行日：2021年12月15日
発行者：一般社団法人日本パーキンソン病・運動障害疾患学会（MDSJ）©

MDSJ事務局　〒102-0075 東京都千代田区三番町2　三番町KSビル（株）コンベンションリンケージ内
Tel：03-3263-8697　Fax：03-3263-8687　E-mail：mdsj@secretariat.ne.jp