



Movement Disorders

日本語版 Vol.5 No.1 March 2017

監 修

水野 美邦

順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一

福島県立医科大学医学部神経内科学講座 教授

梶 龍兒

徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

近藤 智善

医療法人社団友志会

リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔

京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫

福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘

愛媛大学大学院医学系研究科

薬物療法・神経内科 教授

服部 信孝

順天堂大学医学部神経学講座 教授

望月 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本 光利

高松神経内科クリニック



Movement Disorders

Editor-in-Chief

Jose A. Obeso, MD, PhD
CINAC, Hospitales de Madrid
and CEU-San Pablo University
Madrid, Spain
E-mail: jaobeso@movementdisorders.org

Deputy Editor

A. Jon Stoessel
Vancouver, British Columbia, Canada

Assistant Editor

Maria Stamelou
Athens, Greece

Managing Editor

Julie Nash
Phone: 919-267-6831
E-mail: julie@jeditorial.com

Associate Editors

Christopher S. Coffey
Iowa City, Iowa, USA

Christine Klein
Luebeck, Germany

Jeffrey H. Kordower
Chicago, Illinois, USA

Stéphane Lehericy
Paris, France

Connie Marras
Toronto, Ontario, Canada

Olivier Rascol
Toulouse, France

John Rothwell
London, United Kingdom

David G. Standaert
Birmingham, Alabama, USA

Daniel Weintraub
Philadelphia, Pennsylvania, USA

International Editorial Board

Lars Bertram
Luebeck, Germany

Mark Cookson
Bethesda, Maryland, USA

Jean-Christophe Corvol
Paris, France

Mark Edwards
London, United Kingdom

Roberto Erro
Verona, Italy

Susan Fox
Toronto, Ontario, Canada

Victor Fung
Westmead, Australia

Jennifer G. Goldman
Chicago, Illinois, USA

Jeffrey M. Hausdorff
Tel Aviv, Israel

Zvi Israel
Jerusalem, Israel

Marjan Jahanshahi
London, United Kingdom

Andrea A. Kühn
Berlin, Germany

Kishore R. Kumar
Sydney, Australia

Eliezer Masliah
San Diego, California, USA

Mike McDermott
Rochester, New York, USA

CME Editor

Kelly Lyons
Kansas City, Kansas, USA

Brit Mollenhauer
Kassel and Göttingen, Germany

Michael Okun
Gainesville, Florida, USA

Pramod Pal
Bangalore, India

Stella Papa
Atlanta, Georgia, USA

Ron Postuma
Montreal, Quebec, Canada

Maria Rodriguez-Oroz
San Sebastian, Spain

Susanne A. Schneider
Kiel, Germany

Anette Schrag
London, United Kingdom

Andrew Singleton
Bethesda, Maryland, USA

D. James Surmeier
Chicago, Illinois, USA

Ryosuke Takahashi
Kyoto, Japan

Stephane Thobois
Lyon, France

Barbara Tilley
Houston, Texas, USA

David Vaillancourt
Gainesville, Florida, USA

Jerrold Vitek
Minneapolis, Minnesota, USA

Caroline H. Williams-Gray
Cambridge, United Kingdom

WILEY Blackwell

Published by Wiley Publishing Japan K.K.

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from *Movement Disorders*, published monthly by the Movement Disorder Society, 555 East Wells Street, Suite 1100 Milwaukee, WI 53202-3823, U.S.A. Copyright ©2016 by the Movement Disorder Society. This material is published by Wiley Publishing Japan K.K. with the permission of the Movement Disorder Society. The Movement Disorder Society takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner.

Japanese edition 2017

ISSN 1881-901X

© 2017 Wiley Publishing Japan K.K.

Tokyo Office: Frontier Koishikawa Bldg. 4F, 1-28-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan

Telephone: 81-3-3830-1221 Fax: 81-3-5689-7276

Internet site: <http://www.wiley.com/wiley-blackwell>

e-mail: ProductionJapan@wiley.com

Associate Commercial Director: Kimiyoshi Ishibashi

Production Manager: Shintaro Ashika

Project Manager: Yukiko Takahashi

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

本誌の内容につきましてお気付きの点、ご意見等がございましたら、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.5 No.1 March 2017

監 修

水野 美邦 順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一 福島県立医科大学医学部
神経内科学講座 教授

梶 龍兒 徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

近藤 智善 医療法人社団友志会
リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔 京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科
薬物療法・神経内科 教授

服部 信孝 順天堂大学医学部神経学講座 教授

望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本 光利 高松神経内科クリニック

Contents

■ パーキンソン病における起立性低血圧と認知機能障害： 因果関係 (causation) か単なる合併 (association) か？	2
■ 中年期における血清中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度とパーキンソン病のリスク	4
■ パーキンソン病における介在ニューロンと海馬 α -シヌクレイン：ヒトおよびマウスモデルのデータ	6
■ パーキンソン病の新規発症コホート (ICICLE-PD 研究) における血清免疫マーカーと疾患進行	8
■ <i>GBA</i> 変異は若年発症および男性のレビー小体型認知症と関連する	10
■ パーキンソン病における知られざる姉妹の motor fluctuation： nonmotor fluctuation に関するレビュー	12
■ パーキンソン病の情動症状：神経生物学的背景	14
■ パーキンソン病における非運動症状の神経病理学的背景	16
■ アルツハイマー病の脳脊髄液中バイオマーカーはレビー小体型認知症患者の認知機能低下を予測する	18
■ 本態性振戦における小脳機能障害	20
■ パーキンソン病の motor fluctuation に対するレボドパ吸入薬 (CVT-301) の効果に関する無作為化試験	22
■ アポモルヒネ舌下薬 (APL-130277) によるパーキンソン病のオフからオンへの急性転換	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、本誌未収録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)】

パーキンソン病における起立性低血圧と認知機能障害： 因果関係 (causation) か単なる合併 (association) か？

Orthostatic Hypotension and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Causation or Association?

****Claire McDonald, PhD, Julia L. Newton, PhD, and David J. Burn, MD**

**Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK*

***Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle, UK*

Movement Disorders, Vol. 31, No. 7, 2016 pp. 937-946

起立性低血圧と認知機能障害は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者によくみられる症状であり、患者の生活の質を大きく低下させる。起立性低血圧と認知機能障害は相互に関連するようである。この関連が因果関係 (causative) であるか、単なる合併 (associative) であるかは不明である。血管仮説では、反復性の一過性低血圧によって脳が低灌流状態となり、虚血に脆弱な領域での無酸素性脳障害が生じ、そのために認知機能障害が生じると考えられている。この仮説の裏付けとして、PD 患者の脳 MRI の検討において、白質の高信号域と起立時の血圧低下との関連が認められている。これに代わる仮説として、PD における起立性低血圧と認知機能低下との合併は、共通の背景としてのシヌクレイン関連病変 (共通の神経解剖学および神経化学的な基質に影響を及ぼす) を反映している可能性がある。心臓画像の検討では、PD 早期におけるノルアドレナリン作動性ニューロンの脱落が実証され、心臓のニューロン脱落が認知機

能低下に関連することが示されている。神経原性起立性低血圧は、起立時における交感神経終末からのノルエピネフリンの放出の障害に起因する。神経病理学的な研究でも、脳内ノルアドレナリンの主な供給源である青斑核においてレビー小体病変の存在が実証されている。青斑核のノルエピネフリン濃度は、認知症を伴わない PD 患者と比較して認知症を伴う PD 患者で低下している。本総説では、PD における起立性低血圧と認知機能障害との関連について、エビデンスを検討する。進行性のノルアドレナリン作動性ニューロンの脱落が、起立性低血圧と認知機能障害の両者の基礎にあるという仮説を支持する文献と、脳の低灌流状態が繰り返されることで PD 患者の認知機能が低下することを示唆する研究について検討する。さらに、血圧とノルアドレナリン作動性神経系の調節により、PD 患者の認知機能が改善する機序について探索する。

(監訳：宇川 義一)

● **KEY WORD** ● 3- ヨードベンジルグアニジン, 自律神経機能障害, 認知機能障害, 起立性低血圧, パーキンソン病

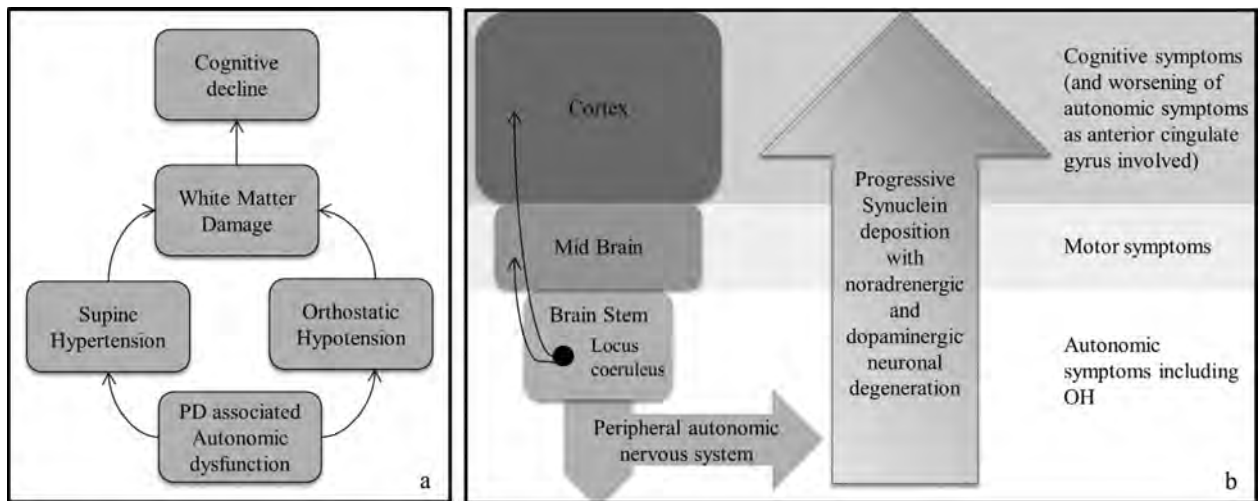


Figure 2 PDにおける起立性低血圧と認知機能低下とを結びつける可能性のある機序。**a**: 血管仮説: 自律神経機能障害の結果として仰臥位高血圧と起立に伴う白質損傷が生じ、これに続いて認知機能が低下する。**b**: シヌクレインは当初、末梢の自律神経系に蓄積される。Braak 仮説によると、その後、脳幹から皮質へと尾側-吻側方向のパターンで上行し、ノルアドレナリン作動性神経およびドパミン作動性神経の進行性的変性が生じ、結果として自律神経系、運動機能および認知機能の進行性障害に至る。

中年期における血清中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度とパーキンソン病のリスク

Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Mid-Adulthood and Parkinson's Disease Risk

*Srishti Shrestha, PhD, Pamela L. Lutsey, PhD, Alvaro Alonso, MD, PhD, Xuemei Huang, MD, PhD, Thomas H. Mosley Jr. PhD, and Honglei Chen, MD, PhD

*Epidemiology Branch, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, North Carolina, USA

Movement Disorders, Vol. 31, No. 7, 2016, pp. 972–978

背景

ビタミン D の低値はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者によくみられる。さらに、実験によるエビデンスから、ビタミン D が PD の予防効果を示す可能性が示唆されている。本研究の目的は、Atherosclerosis Risk in Communities Study のコホートである 12,762 例の被験者において、血清中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度と PD との関連を前向きに評価することである。

方法および結果

1990～1992年に収集した血清検体を用い、25-ヒドロキシビタミン D を液体クロマトグラフィー質量分析法により測定した。2008年12月31日までに計67例のPDの新規発症例が特定された。追跡調査期間の中央値は17年であった。年齢、性別および人種で補正したCox比例ハザードモデルを用い、ハザード比と95%信頼区間を

求めた。血清中 25-ヒドロキシビタミン D のモデル化の方法に関係なく、血清中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度と PD リスクとの間に関連は認められなかった。血清中 25-ヒドロキシビタミン D 濃度が 20 ng/mL 未満の被験者と比較した場合の PD のハザード比は、20～30 ng/mL の被験者では 1.05 (95%信頼区間: 0.58～1.90)、30 ng/mL 以上の被験者では 1.14 (95%信頼区間: 0.59～2.23) であった。白人被験者のみを対象とし、追跡調査期間の長さで層別化した感度解析においても、同様の結果が得られた。

結論

この前向き研究から、ビタミン D が PD のリスクを低下させるという仮説は支持されない。

(監訳: 山本 光利)

● KEY WORD ● パーキンソン病, ビタミン D, コホート研究

Table 3 Atherosclerosis Risk in Communities Study (1990～2008年)における追跡調査期間で層別化した血清中 25(OH)D 濃度 (ng/mL) とパーキンソン病の新規発症との関連^a (12,762例)

	First 10 Years of Follow-up (n = 12,762)					Follow-up Beyond 10 Years (n = 11,335)				
	n (PD)	Total PY	HR (95% CI)	P	P ^T	n (PD)	Total PY	HR (95% CI)	P	P ^T
Serum 25(OH)D ^b			1.06 (0.66–1.68)	0.81				1.15 (0.75, 1.78)	0.52	
Serum 25(OH)D										
<20 ng/mL	8	39,395	Ref	—	0.74	10	61,567	Ref	—	0.82
20–30 ng/mL	15	54,166	1.06 (0.45–2.53)	0.89		16	85,495	1.05 (0.47–2.34)	0.91	
≥30 ng/mL	9	27,866	1.18 (0.45–3.09)	0.74		9	44,303	1.12 (0.44–2.81)	0.82	

25(OH)D = 25-ヒドロキシビタミン D (採血した月で補正), CI = 信頼区間, HR = ハザード比, PD = パーキンソン病, PY = 人・年, Ref = 基準値

^a 年齢, 性別および人種で補正。

^b 連続変数の血清中 25(OH)D 濃度について, 1 四分位範囲 (すなわち 11.2 ng/mL) の増加あたりの HR を示す。

P^T = 傾向検定による p 値

Table 1 Atherosclerosis Risk in Communities Study (1990 ~ 1992 年) におけるパーキンソン病の新規発症の有無別に示した試験参加時の被験者の背景 (12,762 例)

Characteristics	No PD (n = 12,695)	PD (n = 67)	P ^a
Serum 25(OH)D (ng/mL)			0.24
Mean (SD), range	24.2 (8.5), 0.6–109.1	25.6 (8.4), 5.9–47.7	
Median, Q1-Q3	23.7, 18.3–29.5	24.5, 19.6–30.8	
Serum 25(OH)D, n (%)			0.56
<20 ng/mL	4133 (32.6)	18 (26.9)	
20–30 ng/mL	5656 (44.5)	31 (46.2)	
≥30 ng/mL	2906 (22.9)	18 (26.9)	
Age (years)			0.001
Mean (SD), range	57 (5.7), 46–70	59.2 (5.4), 50–68	
Daily caffeine intake (mg) ^b			0.74
Mean (SD), Range	287 (292), 0–1427	281 (309), 0.1–1003	
Sex, n (%)			0.002
Women	7121 (56.1)	25 (37.3)	
Men	5574 (43.9)	42 (62.7)	
Race, n (%)			0.01
Black	3305 (26.0)	8 (11.9)	
White	9390 (74.0)	59 (88.1)	
Smoking status (n (%)) ^c			0.005
Current smoker	2855 (22.5)	4 (6.0)	
Former smoker	4741 (37.4)	29 (43.3)	
Never smoker	5077 (40.1)	34 (50.7)	

25(OH)D = 25-ヒドロキシビタミン D (採血した月で補正), PD = パーキンソン病, Q1 = 第 1 四分位数, Q3 = 第 3 四分位数, 範囲 = 最低値 – 最高値, SD = 標準偏差

^aWilcoxon 検定または χ^2 検定による *p* 値。

^b1 回目の来院時 (visit 1) (1987 ~ 1989 年) に測定。欠測データは 284 例。

^c欠測データは 22 例。

Table 2 Atherosclerosis Risk in Communities Study (1990 ~ 2008 年) における血清中 25(OH)D 濃度 (ng/mL) とパーキンソン病の新規発症との関連 (12,762 例)

Overall	n (PD)	Model: Adjusted for Covariate Set 1 ^a				Model: Adjusted for Covariate Set 2 ^b		
		Total PY	HR (95% CI)	<i>P</i>	<i>P</i> ^T	HR (95% CI)	<i>P</i>	<i>P</i> ^T
Serum 25(OH)D ^c			1.11 (0.81–1.52)	0.53		1.12 (0.81–1.54)	0.50	
Serum 25(OH)D								
<20 ng/mL	18	64,317	Ref	—	0.69	Ref	—	0.66
20–30 ng/mL	31	89,118	1.05 (0.58–1.90)	0.86		1.05 (0.58–1.89)	0.88	
≥30 ng/mL	18	46,022	1.14 (0.59–2.23)	0.69		1.16 (0.60–2.26)	0.66	
Among whites (n = 9449)								
Serum 25(OH)D ^c			1.09 (0.78–1.53)	0.61		1.10 (0.79–1.55)	0.58	
Serum 25(OH)D								
<20 ng/mL	15	37,256	Ref	—	0.75	Ref	—	0.72
20–30 ng/mL	26	71,220	0.90 (0.48–1.71)	0.76		0.89 (0.47–1.70)	0.73	
≥30 ng/mL	18	40,655	1.12 (0.56–2.22)	0.75		1.13 (0.57–2.25)	0.72	

25(OH)D = 25-ヒドロキシビタミン D (採血した月で補正), CI = 信頼区間, HR = ハザード比, PD = パーキンソン病, PY = 人 - 年, Ref = 基準値

^a 共変量セット 1: 年齢, 性別および人種で補正 (白人のみに限定したモデルでは共変量として人種を含まない)。

^b 共変量セット 2: 年齢, 性別, 人種, 1 回目の来院時 (visit 1) における 1 日あたりのカフェイン摂取量 (mg), 喫煙状態 (喫煙未経験者, 元喫煙者, 現喫煙者) で補正。白人のみに限定したモデルでは共変量として人種を含まない。

^c 連続変数の血清中 25(OH)D 濃度について, 1 四分位範囲 (すなわち 11.2 ng/mL) の増加あたりの HR を示す。

P^T = 傾向検定による *p* 値

パーキンソン病における介在ニューロンと 海馬 α -シヌクレイン：ヒトおよびマウスモデルのデータ

Hippocampal α -Synuclein and Interneurons in Parkinson's Disease: Data From Human and Mouse Models

Alicia Flores-Cuadrado, PhD, Isabel Ubeda-Bañon, PhD, Daniel Saiz-Sanchez, PhD, Carlos de la Rosa-Prieto, PhD, and Alino Martinez-Marcos, PhD

Laboratorio de Neuroplasticidad y Neurodegeneración, Facultad de Medicina de Ciudad Real, Centro Regional de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real, Spain

Movement Disorders, Vol. 31, No. 7, 2016, pp. 979–988

背景

認知症はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の非運動症状であり、同種皮質への病変の進行が始まる神経病理学的な第 IV 期において、海馬での病変の発生に関連して出現する。海馬の様々な介在ニューロン集団における α -シヌクレインの関与の違いは、依然として不明である。本研究の目的は、 α -シヌクレイノパチーのマウスモデルおよび PD 患者を対象として、海馬の介在ニューロンにおける α -シヌクレインの関与について分析することである。

方法

16, 30, 43 および 56 週齢の A53T トランスジェニックマウスならびに神経病理学的病期が第 III, IV および V 期の PD 患者において、海馬の歯状回 (dentate gyrus) ならびに CA1, CA2 および CA3 領域の α -シヌクレインの分布を検討した。介在ニューロンのマーカー (マウス：カルビンジン, カルレチニンおよびソマトスタチン, ヒト：パルブアルブミンおよびソマトスタチン) の発現を定量化し、比較した。これらのマーカーと α -シヌクレインの共発現について分析した。

結果

マウスでは、 α -シヌクレインが最も多く発現していたのは歯状回 (dentate gyrus) の顆粒層と多形層ならびに CA2 および CA3 領域であった。発現量は 30 週齢と 43 週齢において有意な増加がみられた後、56 週齢では有意に減少していた。ヒトの脳では、 α -シヌクレイン密度は CA2 領域で有意に高かった。対照マウスとトランスジェニックマウスにおける介在ニューロンマーカーの発現については、43 週齢におけるカルビンジンとソマトスタチンを除き、全般に有意差は認められなかった。 α -シヌクレイン蛋白質について、マウスの海馬ではソマトスタチンおよびカルビンジンとの共局在、ヒトの海馬ではパルブアルブミンとの共局在が認められた。

結論

海馬の介在ニューロン集団に特異的に認められる α -シヌクレイノパチーの所見は、PD および PD における認知症に関連する蛋白質の凝集や疾患進行のメカニズムの解明に役立つ可能性がある。

(監訳：服部 信孝)

● KEY WORD ● カルシウム結合蛋白質, 認知症, 海馬, 非運動症状, シヌクレイノパチー

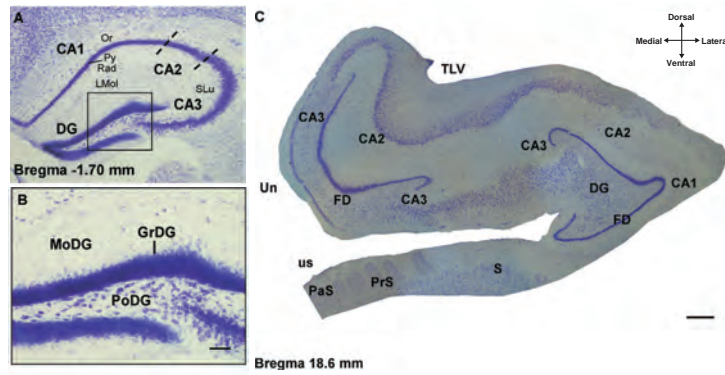


Figure 1 マウス (A, B) およびヒト (C) の海馬の冠状断面における Nissl 染色。スケールバー＝ A : 250 μ m, B : 100 μ m, C : 10,000 μ m。CA1 =海馬 CA1 領域, CA2 =海馬 CA2 領域, CA3 =海馬 CA3 領域, CB =カルビンジン, CR =カルレチニン, DG =歯状回 (dentate gyrus), FD =歯状回 (fascia dentata), GrDG =歯状回の顆粒層, LMol =網状分子層, MoDG =歯状回分子層, Or =上昇層, PaS =傍海馬支脚, PoDG =歯状回の多形層, PrS =前海馬支脚, Py =海馬の錐体細胞層, Rad =放射状層, S =海馬支脚, SLu =透明層, SST =ソマトスタチン, TLV =側脳室側角, Un =海馬鉤, Us =鉤溝。

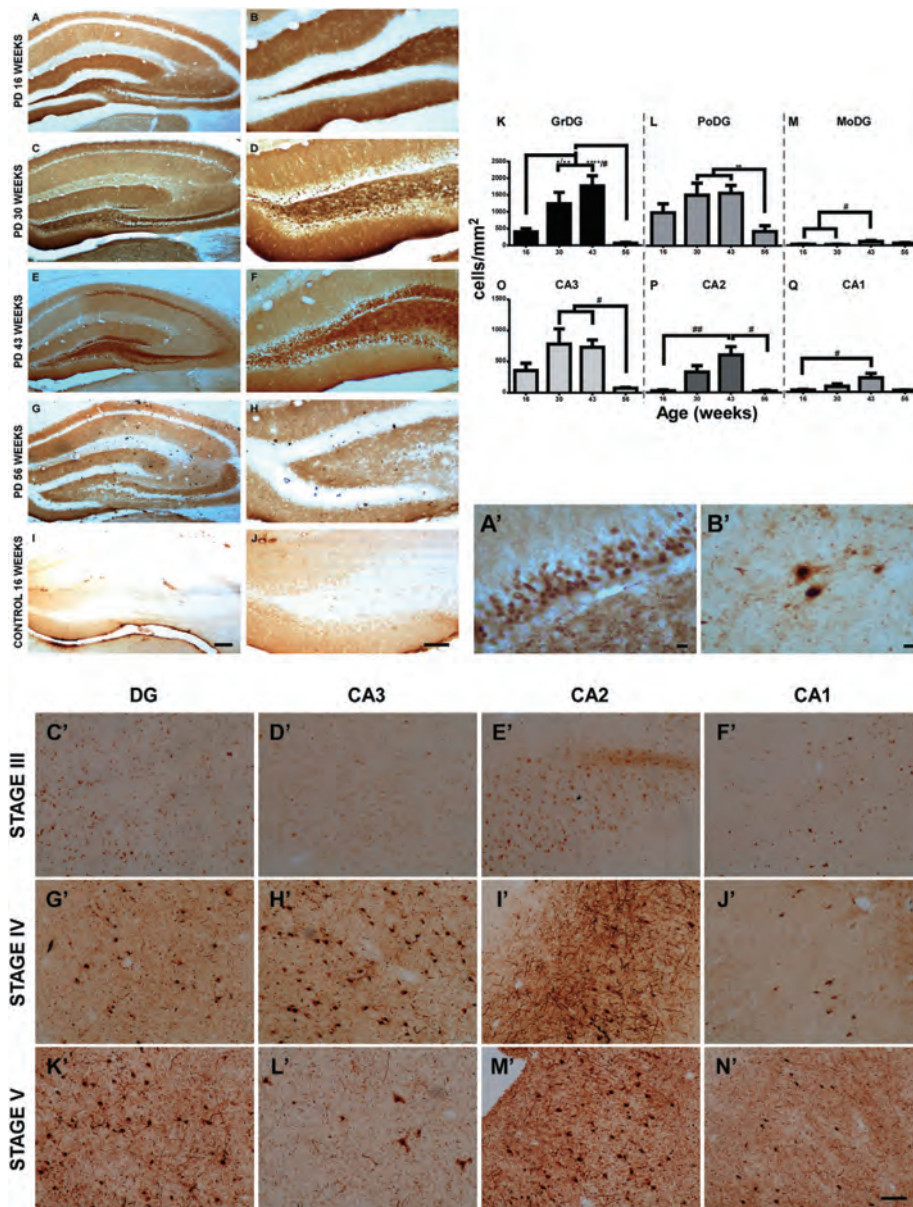


Figure 2 マウス (A ~ J, A') およびヒト (B' ~ N') の海馬の冠状断面における α -シヌクレイン陽性細胞の染色。 α -シヌクレイン陽性細胞の分布の経時的推移 (K ~ Q)。スケールバー＝ A ~ J, C' ~ N': 100 μ m, A', B': 10 μ m。

パーキンソン病の新規発症コホート (ICICLE-PD 研究) における血清免疫マーカーと疾患進行

Serum Immune Markers and Disease Progression in an Incident Parkinson's Disease Cohort (ICICLE-PD)

*Caroline H. Williams-Gray, MRCP, PhD, Ruwani Wijeyekoon, MRCP, Alison J. Yarnall, MRCP, PhD, Rachael A. Lawson, MSc, David P. Breen, MRCP, PhD, Jonathan R. Evans, MRCP, PhD, Gemma A. Cummins, MRCP, Gordon W. Duncan, MRCP, PhD, Tien K. Khoo, MRCP, PhD, David J. Burn, FRCP, MD, and Roger A. Barker, MRCP, PhD, on behalf of the ICICLE-PD study group

*John van Geest Centre for Brain Repair, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, UK

Movement Disorders, Vol. 31, No. 7, 2016, pp. 995–999

背景

免疫系はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の疾患修飾療法の有望な標的であるが、臨床試験のために患者を層別化し、治療効果を追跡するためには、適切な免疫関連バイオマーカーを特定する必要がある。本研究の目的は、末梢血中の免疫マーカーと PD の進行との関連を明らかにし、これらのマーカーが予後のバイオマーカーの候補となるか否かを検討することである。

方法

PD の新規発症例および年齢をマッチさせた対照被験者から血清検体を採取した。試験開始時および 18 ヶ月後、36 ヶ月後に臨床的な評価を実施した。10 種類のサイトカインおよび C 反応性蛋白質を測定し、主成分分析 (principal-component analysis; PCA) によりデータを削減し、成分スコアと疾患重症度 / 進行に関する運動機能の評価尺度 [Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能)] および認知機能の評価尺度 (Mini Mental State Examination; MMSE) との関連を検討した。

結果

TNF- α , IL1- β , IL-2 および IL-10 は対照群 (93 例) と

比較して PD 患者群 (230 例) で高値であった ($p \leq 0.001$)。対数変換データの PCA の結果、分散の 51% を説明できる 3 成分が得られた。「炎症性」成分のスコアの高値と「抗炎症性」成分のスコアの低値は、36 ヶ月間における運動症状のより急速な進行と関連し ($p < 0.05$)、「炎症性」成分のスコアの高値は、すべての時点で MMSE の低値と関連した ($p < 0.05$)。共変量で調整した重回帰分析の結果、「抗炎症」成分のスコアは、運動症状のより遅い進行に関する最も強い予測因子であることが確認された ($\beta = -0.22, p = 0.002$)。一方、炎症性サイトカインは、試験開始時における MMSE の低値と関連した ($\beta = -0.175, p = 0.007$)。

結論

血清免疫マーカーのプロファイルは PD における疾患進行の予測因子であることから、予後のバイオマーカーとなる可能性がある。しかし、末梢免疫系の変化が PD の進行の原因であるか否かを明らかにするには、介入試験が必要である。

(監訳: 望月 秀樹)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 免疫マーカー, バイオマーカー, 縦断的研究

Table 1 試験登録時の被験者の背景と臨床的特徴

Variable	PD (n = 230)	Controls (n = 93)	P
Age at study enrollment (years)	66.4 (9.5)	68.0 (8.0)	0.118
Disease duration at study enrollment (years)	0.6 (0.5)		
Sex (% male)	61.7	52.7	0.134
Age leaving full-time education (years)	17.8 (3.7)	18.0 (3.4)	0.604
UPDRS-III	27.9 (11.5)		
MMSE	28.8 (1.3)	29.0 (1.2)	0.078
GDS-15	2.9 (2.6)	1.0 (1.6)	< 0.001
LEDD (mg)	194.5 (161.5)		
CIRS systems score, median, (range)	2 (0-7)	3 (0-7)	0.070
Anti-inflammatory drug use (%)	32.6	33.3	0.900

値は特に記載しない限り平均値 (SD)。連続変数は Student の *t* 検定で比較した。カテゴリー変数は適宜、 χ^2 検定または Fisher の直接確率検定で比較した。UPDRS-III = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), MMSE = Mini Mental State Examination, GDS-15 = Geriatric Depression Scale-15 item, LEDD = レボドパ換算 1 日用量, CIRS = Cumulative Illness Rating Scale (疾患の影響がみられる器官系の数)

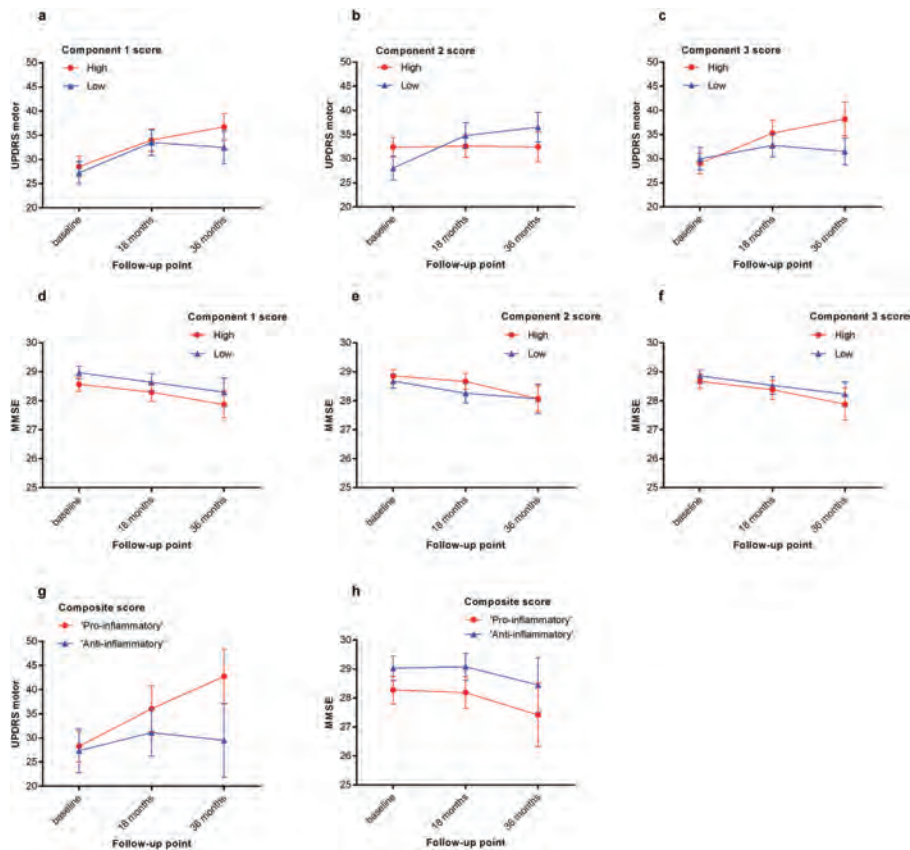


Figure 2 免疫成分スコアにより層別化した PD 患者群における運動機能および認知機能パラメータの経時的変化 (230 例)。UPDRS Part III (運動機能) および MMSE の平均スコアと 95% 信頼区間を示す。成分 1 および 3 を「炎症性」と定め、成分 2 を「抗炎症性」と定めた。(a ~ c) 抗炎症性スコア高値群 (群平均より高値) と低値群 (群平均より低値) における試験開始時、18 ヶ月後および 36 ヶ月後の UPDRS Part III (運動機能) の比較。(d ~ f) 抗炎症性スコア高値群 (群平均より高値) と低値群 (群平均より低値) における各時点の MMSE スコアの比較。(g) および (h) 複合的炎症スコア高値群 (成分 1 および 3 のスコア > 群平均, 成分 2 のスコア ≤ 群平均, 32 例) と複合的抗炎症スコア高値群 (成分 2 のスコア > 群平均, 成分 1 および 3 のスコア ≤ 群平均, 26 例) における UPDRS Part III (運動機能) (g) および MMSE スコア (h) の比較。

GBA 変異は若年発症および男性のレビー小体型認知症と関連する

GBA Mutations Are Associated With Earlier Onset and Male Sex in Dementia With Lewy Bodies

***Ana Gámez-Valero, MSc, Patricia Prada-Dacasa, MSc, Cristina Santos, PhD, Cristina Adame-Castillo, BSc, Jaume Campdelacreu, MD, Ramón Reñé MD, Jordi Gascón-Bayarri, MD, Lourdes Ispuerto, MD, Ramiro Álvarez, MD, Aurelio Ariza, MD, and Katrin Beyer, PhD

*Department of Pathology, Hospital Universitari and Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

**IVECAT Group, Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

Movement Disorders, Vol. 31, No. 7, 2016 pp. 1066–1070

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) およびレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) は同様の病理学的特徴を有するレビー小体病である。いくつかの研究により、グルコセブレロシダーゼ遺伝子 (*GBA*) 変異と DLB の発症との関連が示されている。本研究では、スペインの DLB 患者における *GBA* 変異の役割について検討した。

方法

神経病理学的コホート (DLB 患者 50 例, PD 患者 43 例, 対照被験者 34 例の脳) と臨床コホート (DLB 患者 47 例, 認知症を伴わない対照被験者 131 例) において *GBA* の mRNA 配列を解析した。

結果

GBA 変異保有者 16 例が特定され、うち 5 例の脳は、アルツハイマー病関連の病変がみられない純粋型 DLB であった。最も多くみられた変異は E326K であり、純粋型 DLB および認知症を伴う PD との強い相関が認められた。*GBA* 変異は男性に多く認められ、若年発症 DLB と関連した。

結論

GBA 変異は、スペイン人集団において DLB の発症の重要なリスク因子でもあり、若年発症と関連し、男性により多くみられる。

(監訳：近藤 智善)

● KEY WORD ● *GBA* 変異, パーキンソン病, レビー小体型認知症

Table 1 GBA 変異保有者の臨床病型および神経病理学的所見

Mutation	No.	Sex	Phenotype		
			Age	Clinical	Neuropathological
R48W	1	M	72	DLB ^a	NA ^b
N188S/E326K	1	M	42	PDD ^c	LBD Braak 5-6, ^d ARP IV B ^e
T369M	1	F	NA	DLB	Extense neocort ^f LBD ^g
	2	M	56	PD ^h	LBD Braak 4-5, ARP III
E326K	1	M	56	DLB	neocort LBD
	2	M	60	DLB	neocort LBD, ARP II B
	3	M	67	DLB	neocort LBD, ARP II
	4	F	69	PD	LBD Braak 5, ARP IV C
	5	M	73	PDD	LBD Braak 5-6, ARP IV B
	6	M	66	PDD	LBD Braak 5, ARP III C
	7	M	68	DLB	NA
N370S	1	M	77	DLB	neocort LBD
	2	M	NA	DLB	neocort LBD, ARP V C
L444P	1	F	69	PD	LBD Braak 5
	2	M	54	DLB	NA
	3	M	64	DLB	NA

^a DLB = レビー小体型認知症, ^b NA = 入手不能, ^c PDD = 認知症を伴うパーキンソン病, ^d LBD Braak = PD の Braak 病期²⁷, ^e ARP = アルツハイマー病の Braak and Braak 病期, I ~ IV = 神経原線維変化, A ~ C = アミロイド斑², ^f neocort = 新皮質, ^g LBD = DLB コンソーシアムによる α -シヌクレイン関連病変の評価²⁸, ^h PD = パーキンソン病

※日本語版注釈: Table 1 の参考文献は下記をご参照ください。

2. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
27. Braak H, Tredici K Del, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
28. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.

Table 2 神経病理学的コホートおよび臨床コホートにおける GBA 変異保有者と非保有者の臨床的特徴の比較

Disease	Group	GBA mutation carriers		Nonmutation carriers	
		Age at disease onset (range), <i>P</i> ^a	Duration in years (range), <i>P</i> ^a Male:female ratio, <i>P</i> ^b	Age at disease onset (range)	Duration in years (range) Male:female ratio
DLB ^c	All, n = 97		n ^d = 10 65.5 (54-77), <i>P</i> = 0.014 5.0 (4-11), <i>P</i> = 0.431 9:1, <i>P</i> = 0.021	n = 87 72.0 (56-87) 6.0 (1-22) 1.1:1	
	Clinical ^e , n = 47		n = 4 66.0 (54-72), <i>P</i> = 0.033 7.0 (5-11),* <i>P</i> = 0.366 1:0, <i>P</i> = 0.148	n = 43 73.0 (57-87) 6.0 (2-15)** 1.3:1	
		NP ^f , n = 50		n = 6 63.5 (56-77), <i>P</i> = 0.140 4.0 (4-8), <i>P</i> = 0.119 5:1, <i>P</i> = 0.189	n = 44 71.5 (56-83) 7.5 (1-22) 1:1.2
	PD ^g	NP, n = 43		n = 6 67.5 (42-73), <i>P</i> = 0.264 18.5 (11-30), <i>P</i> = 0.869 2:1, <i>P</i> = 0.669	n = 37 55.0 (45-78) 19.5 (3-34) 1:1.1

^a *P* = Mann-Whitney 検定による, ^b *P* = Fisher の直接確率検定による, ^c DLB = レビー小体型認知症, ^d n = 患者数, ^e Clinical = 臨床コホート, ^f NP = 神経病理学的コホート, ^g PD = パーキンソン病, * すべての変異保有者について入手, ** すべての変異非保有者の 53.5% について入手。太字は有意差を示す。

パーキンソン病における知られざる姉妹の motor fluctuation: nonmotor fluctuation に関するレビュー

The Hidden Sister of Motor Fluctuations in Parkinson's Disease: A Review on Nonmotor Fluctuations

*Raul Martínez-Fernández, MD, Emmanuelle Schmitt, MSc, Pablo Martínez-Martin, MD, PhD, and Paul Krack, MD, PhD

*CINAC-Hospital Universitario HM Puerta del Sur, CEU-San Pablo University, Madrid, Spain

Movement Disorders, Vol. 31, No. 8, 2016 pp. 1080–1094

ドパミン補充療法に関連する motor fluctuation とジスキネジアが最初に報告されたのは、レボドパの導入からわずか数年後であった。パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) では、これらの管理に注目が集まり、「レボドパの奇跡」への高揚感はしばらく続いた。その後まもなく、L-ドパの長期投与後には、精神神経症状、自律神経症状および感覚症状も生じやすくなった。しかし、日内変動がみられる非運動症状は多様であり、その大部分が主観的なもので、これらを見抜く知識が欠如していることも多く、こうした nonmotor fluctuation の特定と定量化は困難であった。非運動症状は患者の自主性と生活の質に大きな影響を及ぼすにもかかわらず、nonmotor fluctuation の評価が臨床で日常的に行われない理由は、こうした点にあると考えられる。妥当性が証明された特異的な評価法がないことを考慮すると、理想的には、詳細な既往歴の聴取と薬効オン時およびオフ時の評価を併用すべきである。Nonmotor

fluctuation の発症機序はよくわかっていない。シナプス前の薬物動態学的な機序とシナプス後の薬力学的な機序については古典的な運動合併症と共通しているが、関与する神経経路は異なると考えられる。症状の変動はドパミン補充療法によってみられるが、こうした症状の多様性には、神経伝達物質系間の相互作用とともに、セロトニン作動性ニューロンおよびノルエピネフリン作動性ニューロンの脱落もおそらく寄与している。これらの現象については、妥当性が証明された評価法がなく、治療に関する研究はほとんど行われていない。主に専門家の意見に基づいた管理法としては、精神医学的な経過観察、非ドパミン作動性薬剤の投与、薬物送達ポンプや脳深部刺激術 (deep brain stimulation; DBS) を含めた先進的なドパミン補充療法等がある。本総説の目的は、nonmotor fluctuation の理解、診断および管理の出発点となることである。

(監訳：梶 龍児)

● KEY WORD ● パーキンソン病, nonmotor fluctuation, 非運動症状, ドパミン

Table 1 Nonmotor fluctuation (NMF) として認められた非運動症状 (NMS)

Category	Symptom	Distribution in Motor State	Category	Symptom	Distribution in Motor State
Neuropsychiatric	Depression/sadness	OFF > ON ^a	Autonomic	Constipation	OFF > ON
	Apathy	OFF > ON ^a		Nausea	OFF > ON
	Fatigue	OFF > ON ^a		Pyrosis	OFF > ON
	Anxiety	OFF > ON ^a		Hunger	OFF
	Panic attack	OFF		Sexual disorders	OFF > ON ^a
	Attention problems	OFF > ON ^a		Drenching sweats	OFF > ON ^a
	Forgetfulness	OFF > ON ^a		Facial flushing	OFF > ON
	Slowness of thinking	OFF > ON		Bladder dysfunction	OFF > ON ^a
	Mental emptiness	OFF > ON		Belching	OFF > ON
	Elevated mood	ON > OFF ^a		Drooling	OFF > ON
	Hallucination	OFF < ON	Swallowing trouble	OFF > ON	
	Mental hyperactivity	OFF < ON	Chilling	OFF > ON	
	Mutism	OFF	Cough	OFF > ON	
	Irritability	OFF > ON	Stridor	OFF	
	Aggressive behavior	OFF > ON	Visual disorder	OFF > ON	
	Moaning and screaming	OFF	Diffuse pain	OFF > ON ^a	
	Confusion	OFF	Neuralgic pain	OFF > ON	
	Drowsiness	OFF	Dysesthesia	OFF	
	Autonomic	Light-headedness	OFF > ON ^a	Akathisia	OFF > ON ^a
		Limb edema	OFF > ON	Burning sensation	OFF > ON
Abdominal pain		OFF	Sensory dyspnea	OFF	
Abdominal bloating		OFF > ON	Restless legs	OFF	
			Sensory		

^a オン時とオフ時で出現頻度に有意差がみられたもの (Storch らによる)。

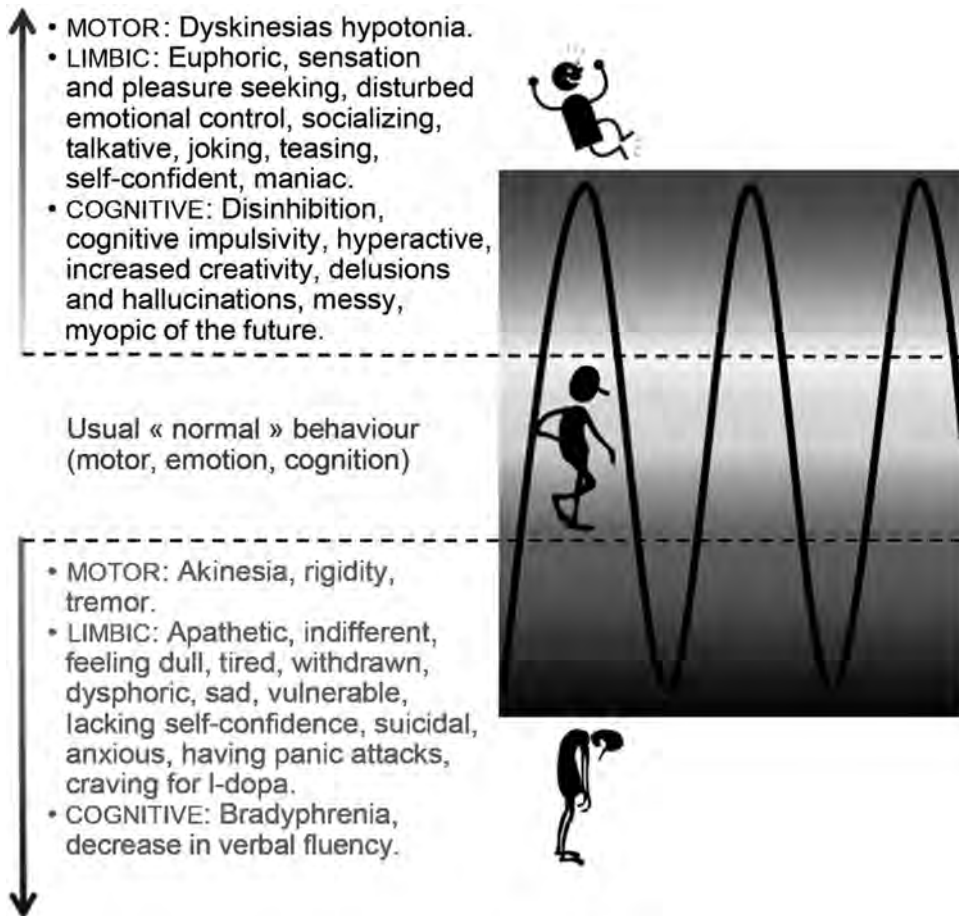


Figure 1 オン時の幸福感を維持し、オフ時の不快気分を避けようとする患者サブグループでは、神経精神医学的な nonmotor fluctuation がドパミン作動性薬剤への依存につながる可能性がある。ドパミンアゴニストによって誘発される行動嗜癖 (ギャンブル, 性欲過剰, 買い物など) もしばしばみられる。出典: Lhommée 2012

パーキンソン病の情動症状：神経生物学的背景

Emotional Manifestations of PD: Neurobiological Basis

****Anna Castrioto, MD, PhD, Stéphane Thobois, MD, PhD, Sebastien Carnicella, PhD, Audrey Maillet, PhD, and Paul Krack, MD, PhD

*Univ. Grenoble Alpes, Grenoble Institut des Neurosciences, GIN, Grenoble, France

**Inserm, U1216, Grenoble, France

***Movement Disorders Unit, Neurology Department, CHU de Grenoble, Grenoble, France

Movement Disorders, Vol. 31, No. 8, 2016, pp. 1103-1113

精神症状はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者によくみられ、煩わしい症状である。こうした症状の神経生物学的背景は複雑で、疾患自体によるものとドパミン補充療法の両者が原因となる。本総説では、神経変性過程自体に由来する情動症状に焦点を当て、抑うつ、不安、apathy および疲労を取り上げる。これらの症状はいずれも、運動症状発現以前 (premotor) のPDにみられる臨床的スペクトラムの一部であり、疾患の進行に伴い、運動症状や精神症状に対する薬物療法により、改善されたりマスクされたりする可能性がある。臨床試験、神経画像検査および動物試験の知見から、これらの煩わしい症状の病態生理には、ドパミン作動系が大きく関与

することが明らかになった。同時にノルアドレナリン作動性およびセロトニン作動性投射系の変性も、PDの精神症状に影響を及ぼす。これまでの文献的レビューにおいて、これらのモノアミン作動系がそれぞれどの症状に寄与するかは明らかではない。上記のすべての症状をまとめて hypodopaminergic behavioral syndrome (ドパミン神経機能低下による行動異常症候群) とする実用上の分類は、臨床的に有用と思われる。この分類によって、神経生物学的基礎背景にはドパミン作動系の関与がすべてではないとはいえ、重要な視点であり、PDの臨床的な治療においても重要な影響を与えると考えられる。

(監訳：坪井 義夫)

● KEY WORD ● パーキンソン病, ドパミン, apathy, 抑うつ, 不安

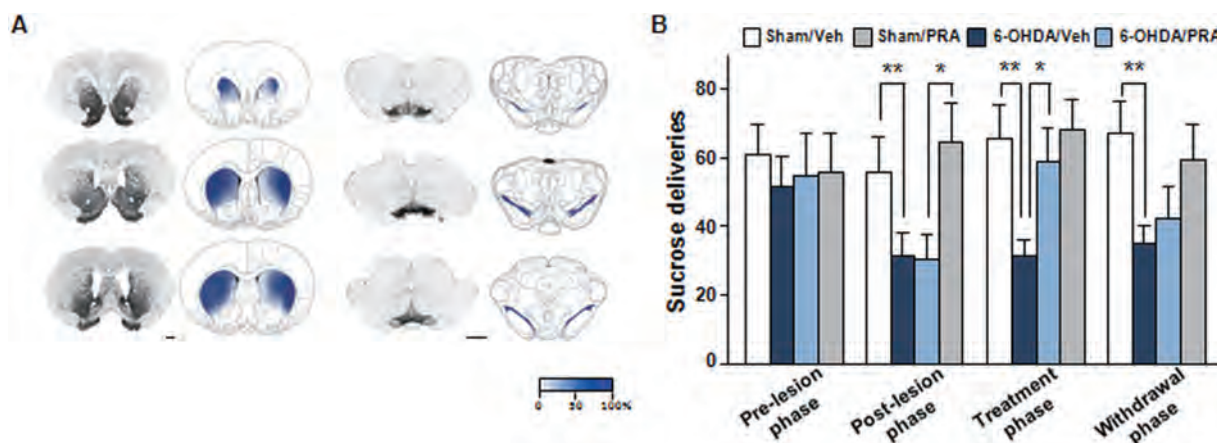


Figure 1 両側性および部分的な黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta; SNc) のドパミン神経病変は、意欲の低下を誘発し、これはプラミベキソール投与により改善する。(A) 6-hydroxydopamine (6-OHDA) の定位注入により、背側線条体 (主に外側部) におけるドパミン作動性神経が減少する。線条体 (ブレグマ前方 1.7 ~ 0.7 mm) および中脳 (ブレグマ前方 -5 ~ -5.8 mm) 領域におけるチロシンヒドロキシラーゼ (tyrosine hydroxylase; TH) 染色した冠状断面の代表的な顕微鏡写真 [Paxinos and Watson の定位アトラス (1998 年) による]。バー = 1 mm。断面図の色の輝度勾配 (白色 ~ 青色) は、測定したドパミン神経病変領域に対応する。すなわち、最も濃い青色 (100%) は、すべての動物で本領域に病変が存在することを示す。最も薄い白色 (0%) は、病変のない領域または神経脱落領域を示す。(B) SNc のドパミン神経病変は (動作緩慢を誘発しないが)、病変作成後に自発的なショ糖の摂取行動を大きく抑制するが [病変作成期 (postlesion phase)], 低用量 (0.2 mg/kg) プラミベキソールの長期間の腹腔内投与により回復する [投与期 (treatment phase)]。このプラミベキソールによる有益な効果は、投与を中断すると消失する [投与中止期 (withdrawal phase)]。データは、ショ糖を取得した平均回数 ± SEM。各相 (phase) のデータは、最終 6 回のオペラント行動セッションから得た。出典: Drui et al, 2014 および Favier et al, 2014。PRA = プラミベキソール

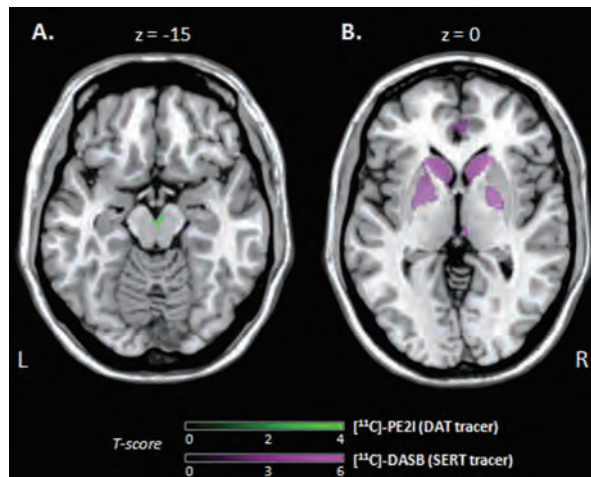


Figure 2 (A) ドパミントランスポーターリガンド [¹¹C]-PE2I (緑色) でドパミンの枯渇を評価した PET 検査。(B) セロトニントランスポーターリガンド [¹¹C]-DASB (紫色) でセロトニンの枯渇を評価した PET 検査。これらの所見から、薬剤未投与の新規発症 PD 患者コホート (apathy を伴うまたは伴わない患者) において、apathy の重症度 (Lille Apathy Rating Scale で評価) と大脳基底核内における複合的なドパミン [黒質 (substantia nigra; SN) - 腹側被蓋野 (ventral tegmental area; VTA)] およびセロトニン (尾状核、被蓋、淡蒼球) の枯渇との関連が実証された (SPM8 ソフトウェアで実施したボクセル単位の回帰分析の結果)。横断像を脳 MRI に重ねている (未調整の $p < 0.005$)¹²⁶。

※日本語版注釈：Figure 2 の参考文献は下記をご参照ください。

126. Visanji NP, Gomez-Ramirez J, Johnston TH, et al. Pharmacological characterization of psychosis-like behavior in the MPTPlesioned nonhuman primate model of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1879-1891.

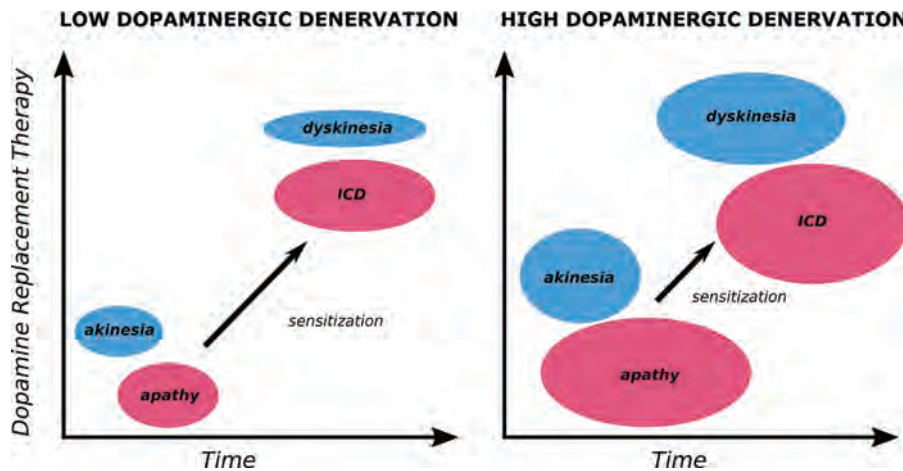


Figure 3 Apathy と衝動制御障害 (impulse control disorder; ICD) は、無動とジスキネジアと同様に、ドパミン神経機能の強弱 (tone) に関するスペクトラムの両端に位置する。ドパミン作動性薬剤の間欠的的刺激は、線条体の腹側辺縁系領域および運動に関する線条体背側領域の感作を促す。こうした感作は、行動面では apathy から ICD への移行、運動面では無動からジスキネジアへの移行につながる。右側のグラフに示すように、より高度のドパミン作動性ニューロンの脱落は、より重症度の高い apathy および無動に関連し、ドパミン補充療法を開始すると、ICD およびジスキネジアの発現に関する閾値が低下する。D₃ 受容体に選択的親和性を示すドパミンアゴニストは、運動機能よりも精神への作用が強く、ジスキネジアが認められない場合にも ICD を誘発する。ICD = 衝動制御障害

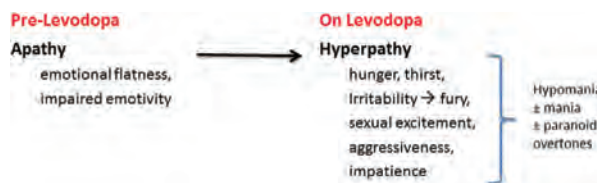


Figure 4 Oliver Sacks は、ドパミン作動性薬剤により apathy から逆の行動状態 (「hyperpathy」と呼ぶことを提唱) へと移行することを報告している。出典：Awakenings を執筆中の Oliver Sacks のメモ。On the Move: A Life. New York: Alfred A Knopf, a Division of Penguin Random House LLC; 2015.

パーキンソン病における非運動症状の神経病理学的背景

Neuropathological Basis of Nonmotor Manifestations of Parkinson's Disease

*Charles H. Adler MD, PhD and Thomas G. Beach MD, PhD

*Parkinson's Disease and Movement Disorders Center, Department of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, USA

Movement Disorders, Vol. 31, No. 8, 2016, pp. 1114-1119

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の非運動症状は、運動症状出現よりもかなり早く発現することがある。これまでの臨床および病理学的研究から、黒質線条体経路以外に有意なレビー小体型 α -シヌクレイノパチー (LTS) が存在し、これらが非運動症状の背景となる可能性を示

している。本総説では、PD の非運動症状 (運動症状に先行して、または疾患の進行に伴って現れる) の背景と考えられる神経病理学的所見について考察する。

(監訳: 坪井 義夫)

● KEY WORD ● パーキンソン病, シヌクレイン, 非運動症状

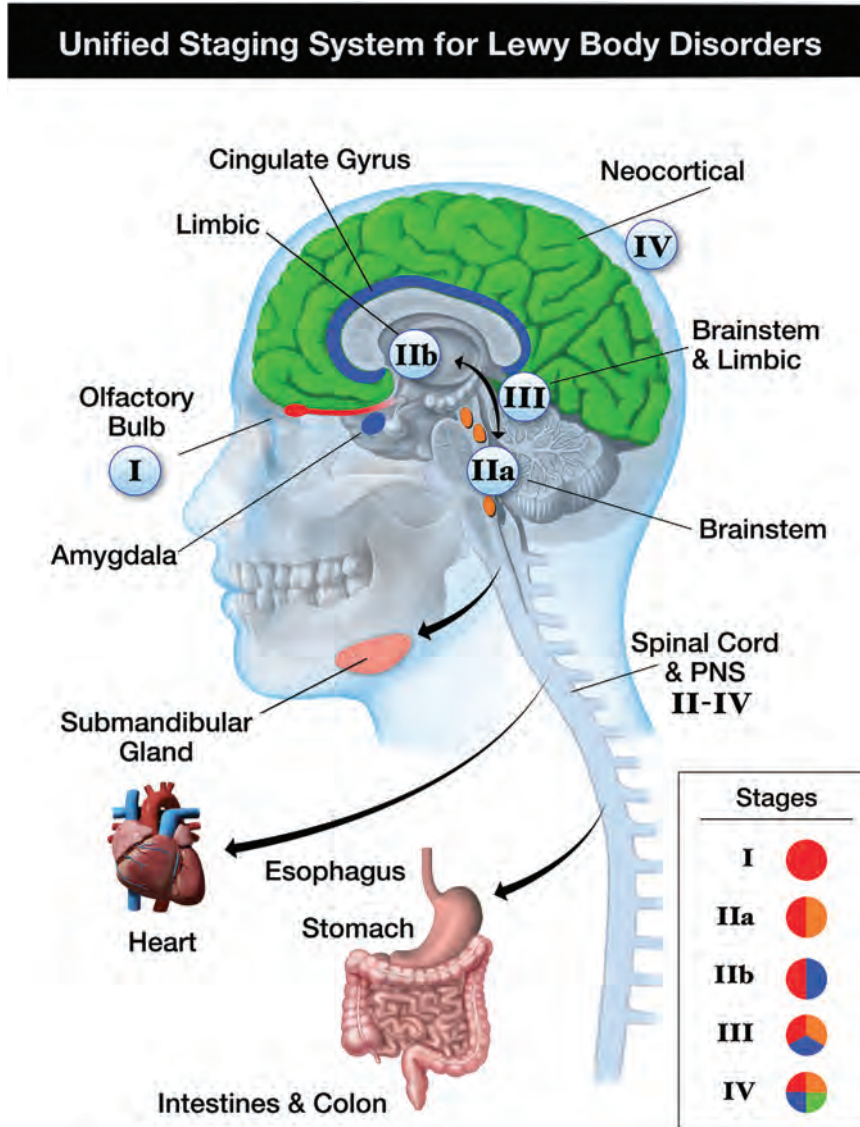


Figure 1 レビー小体病の統一病期分類。この病期分類では、ステージII～IVに至るまで、末梢組織にシヌクレイン病理は認められない。

アルツハイマー病の脳脊髄液中バイオマーカーは レビー小体型認知症患者の認知機能低下を予測する

Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers Predict Cognitive Decline in Lewy Body Dementia

*Carla Abdelnour, MD, Inger van Steenoven, MSc, Elisabet Londos, MD, PhD, Frédéric Blanc, MD, PhD, Bjørn Auestad, PhD, Milica G. Kramberger, MD, PhD, Henrik Zetterberg, MD, PhD, Brit Mollenhauer, MD, Mercè Boada, MD, PhD, and Dag Aarsland, MD, PhD, on behalf of the European DLB Consortium

*Fundació ACE, Alzheimer Research Center and Memory Clinic, Institut Català de Neurociències Aplicades, Barcelona, Spain

Movement Disorders, Vol. 31, No. 8, 2016, pp. 1203–1208

緒言

レビー小体型認知症の患者ではアルツハイマー病に伴う病変がよくみられるが、その臨床的な意義は明らかになっていない。脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中バイオマーカーであるアミロイド β 1-42、総タウ蛋白、スレオニン 181 部位でのリン酸化タウは、患者生存中のアルツハイマー病の神経病理学的所見を反映する。パーキンソン病患者では、CSF 中アミロイド β 1-42 の低値から長期的な認知機能の低下が予測されるが、これらのバイオマーカーが、レビー小体型認知症における認知機能低下の予測因子となるか否かはほとんど明らかにされていない。本研究の目的は、アルツハイマー病の CSF 中バイオマーカー (AD-CSF-Profile) が、レビー小体型認知症における認知機能の低下を予測するか否かを評価することである。

方法

レビー小体型認知症に関する欧州の大規模な多施設共同研究に基づき、レビー小体型認知症患者 100 例において、試験参加時の AD-CSF-Profile (アミロイド β 1-42、総タウ蛋白、スレオニン 181 部位でのリン酸化タウ) と Mini-Mental State Examination (MMSE) スコアの経時的変化 (試験参加時ならびに 1 年および 2 年後の追跡調査時) との関連を分析した。性別、年齢、試験参加時の

MMSE、教育レベルで調整した線形混合効果モデル解析を行い、CSF 中バイオマーカーと MMSE で評価した認知機能低下率との関連についてモデルを作成した。AD-CSF-Profile とは、アミロイド β 1-42 の異常値に加え、総タウ蛋白またはリン酸化タウが異常値であることと定義した。

結果

レビー小体型認知症において、AD-CSF-Profile およびアミロイド β 1-42 の異常値は、MMSE スコアのより急速な低下と関連した [それぞれ正常群と比較した MMSE スコアの年間低下率の差は 2.2 ($p < 0.05$) および 2.9 ポイント ($p < 0.01$)]。総タウ蛋白の高値は、MMSE スコアの低下と関連する傾向を示したが、統計学的な有意差はなく (MMSE スコアの年間低下率の差は 2.0 ポイント、 $p = 0.064$)、リン酸化タウについては MMSE スコアの低下との関連は認められなかった。

結論

レビー小体型認知症患者において、CSF 中アミロイド β 1-42 値の低下は、認知機能のより急速な低下と関連した。今後の前向き研究では、より多数の症例を対象として、中央方式での CSF 分析とより長期の追跡調査を行い、バイオマーカーと病変との相関を検討するべきである。

(監訳：望月 秀樹)

● KEY WORD ● レビー小体型認知症、CSF 中バイオマーカー、認知機能の低下

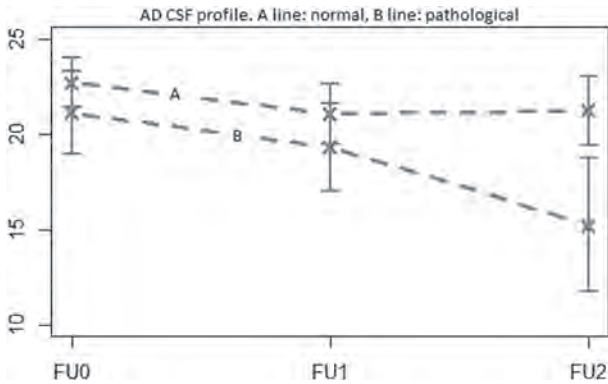


Figure 1 AD-CSF-Profile の異常値患者 (32 例, ライン **B**) と正常値患者 (68 例, ライン **A**) における, 試験参加時 (FU0) から 1 年 (FU1) および 2 年 (FU2) 後の追跡調査時までの MMSE の変化。差は統計学的に有意であった (線形混合効果 (LME) モデル, $p = 0.04$)。

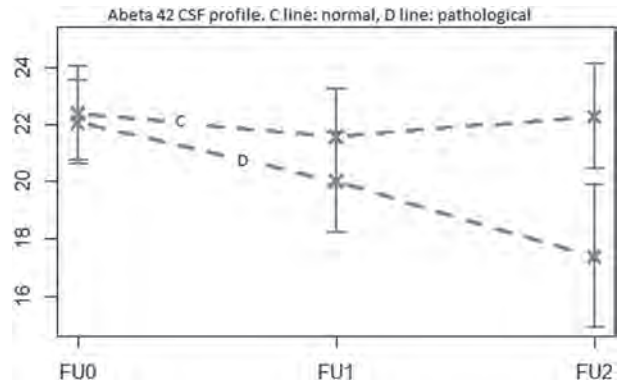


Figure 2 CSF 中アミロイド β 42 が異常低値を示す患者 (69 例, ライン **D**) とそれ以外の患者 (31 例, ライン **C**) における, 試験参加時 (FU0) から 1 年 (FU1) および 2 年 (FU2) 後の追跡調査時までの MMSE の変化。差は統計学的に有意であった (LME モデル, $p = 0.0079$)。

Table 2 CSF 中バイオマーカーが異常値または正常値を示す患者別の MMSE の年間低下率。

		Mean Rate of Decline	P Value
AD CSF profile	Pathological	3.6	0.04
	Normal	1.4	
A β 42 CSF	Pathological	3.2	0.0079
	Normal	0.2	
t-tau CSF	Pathological	3.5	0.06
	Normal	1.5	
p-tau CSF	Pathological	2.2	0.85
	Normal	2.5	

p 値は, 正常群と比較した場合の低下率の差の有意性を示す。

本態性振戦における小脳機能障害

Cerebellar Dysfunction in Essential Tremor

****Ritsuko Hanajima PhD, MD, Ryosuke Tsutsumi PhD, MD, Yuichiro Shirota PhD, MD, Takahiro Shimizu PhD, MD, Nobuyuki Tanaka PhD, MD, and Yoshikazu Ugawa PhD, MD**

*Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine, Sagami-cho, Kanagawa, Japan

**Department of Neurology, University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

Movement Disorders, Vol. 31, No. 8, 2016 pp. 1230-1234

目的

振戦の発生には小脳が関与する可能性があるにもかかわらず、本態性振戦 (essential tremor; ET) 患者の小脳機能について検討した神経生理学的研究は少ない。本研究では、2種類の生理学的方法を用い、ET患者の小脳機能を検討した。

方法

ET患者20例および年齢をマッチさせた健常対照被験者30例を対象とし、結果を群間で比較した。小脳磁気刺激検査とプリズム適応検査により、運動野の小脳性抑制 (cerebellar inhibition; CBI) について検討した。

結果

ET患者では、CBIとプリズム適応の両者に異常が認められた。振戦の程度は、これらの2種類のいずれの検査でもその異常程度と相関を示さなかった。

結論

本研究結果の最も単純な説明として、ETにはブルキンエ細胞を含む小脳そのものが関与しており、原発病変または他の部位にある原発病変に対する二次的な代償性生理現象を反映していると考えられる。

(監訳：野元 正弘)

● KEY WORD ● プリズム順応, 感覚運動適応, 経頭蓋磁気刺激, 振戦

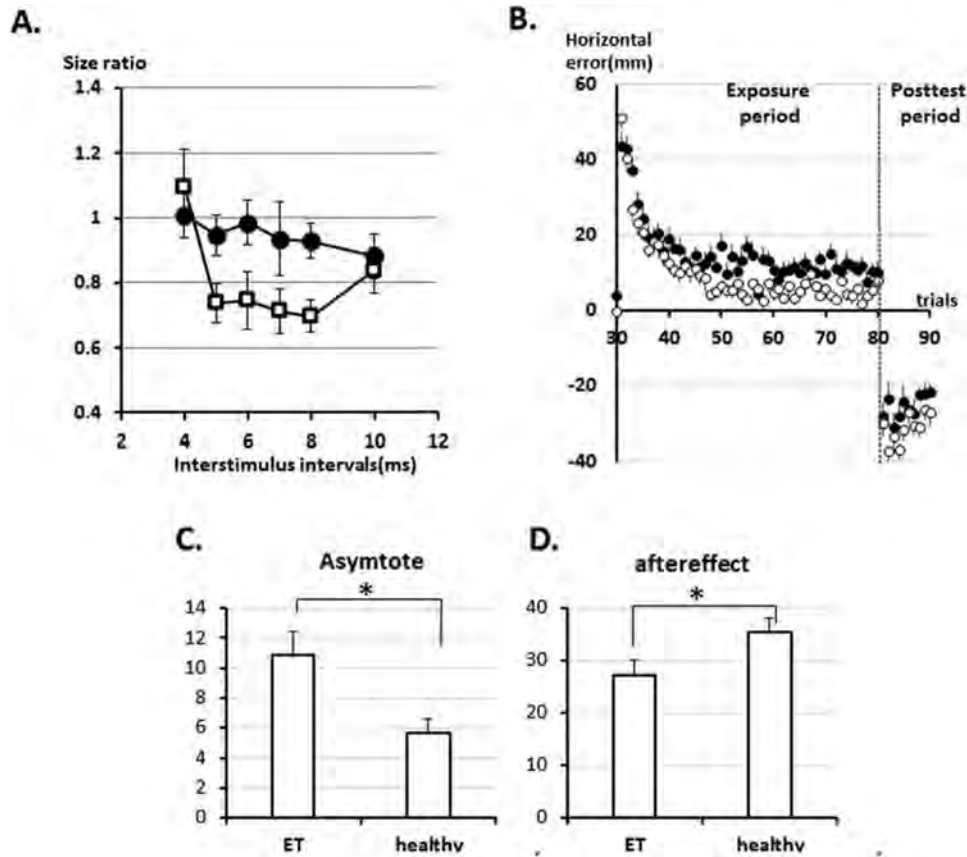


Figure 1 小脳性抑制 (CBI) とプリズム適応検査の結果。 **A** : 本態性振戦 (ET) 患者における CBI。ET 群および健常対照群における CBI に関する運動誘発電位 (MEP) の振幅の比の経時的変化。横軸は、小脳への条件刺激と一次運動野への試験刺激との間隔 (interstimulus intervals; ISI) を示す。縦軸は、MEP の振幅の比 (平均) を示す。ET 群 (●) と健常対照群 (□) の経時的変化には有意差がみられた。群 $F_{1,35} = 4.24$, $p < 0.05$; ISI $F_{3,7, 129,1} = 5.115$, $p = 0.01$; ISI × 群 $F_{3,7, 129,1} = 2.97$, $p < 0.05$ 。 **B** : プリズム適応検査における水平方向の誤差。すべての ET 患者 (●) と健常対照被験者 (○) における水平方向の誤差の平均 (SE)。検査の順序 (横軸) に対してプロットしている。プリズムによる変位方向 (右または左) における誤差を正の値で示す。プリズムがある条件では、プリズムにより視野が変位した (20 ジョプター)。その後のプリズムなしの条件 (10 回の検査) では、被験者は視覚の変位を伴わずに課題を実行した。 **C**, **D** : ET 群と健常対照群のプリズム適応における標的との漸近における誤差 (**C**) と後効果 (**D**) の比較。標的との漸近における誤差は健常対照群と比較して ET 群で大きく (Student の t 検定, $p < 0.05$)、後効果は健常対照群と比較して ET 群で有意に小さかった (Student の t 検定, $p < 0.05$)。

パーキンソン病の motor fluctuation に対するレボドパ吸入薬 (CVT-301) の効果に関する無作為化試験

A Randomized Trial of Inhaled Levodopa (CVT-301) for Motor Fluctuations in Parkinson's Disease

*Peter A. LeWitt, MD, MMSc, Robert A. Hauser, MD, MBA, Donald G. Grosset, MD, Fabrizio Stocchi, MD, Marie-Helene Saint-Hilaire, MD, Aaron Ellenbogen, DO, MPH, Mika Leinonen, MSc, Neil B. Hampson, MD, Tia DeFeo-Fraulini, MS, Martin I. Freed, MD, FACP, and Karl D. Kieburtz, MD, MPH

*Henry Ford Hospital and Wayne State University School of Medicine, West Bloomfield, Michigan, USA

Movement Disorders, Vol. 31, No. 9, 2016, pp. 1356–1365

背景

レボドパはパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) に対して最も有効な経口治療薬であるが、レボドパにより motor fluctuation が生じる患者は多く、投与効果の突然の消失や効果発現の遅延等がみられる。CVT-301 は速やかな作用発現が見込まれるレボドパの吸入用粉末経口薬である。本研究の目的は、PD 患者による CVT-301 の自己投与について、オフ時のエピソードの軽減効果を評価することである。

方法

レボドパ経口薬を 1 日に 4 回以上服用しているにもかかわらず、オフ時間が 1 日に 2 時間以上出現する PD 患者を対象に、CVT-301 またはプラセボに無作為に割り付け、オフ時のエピソードに対して 1 日に 3 回まで 4 週間にわたり投与した。投与開始 2 週間後に被験薬の用量を 35 mg から 50 mg に増量した。主要評価項目は、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) の投与前のオフ時のスコアから、投与後 10、20、30 および 60 分後におけるスコア (平均値) までの平均

変化量であり、第 4 週終了時に診療所で評価した。患者には自宅で PD 症状日誌を記録してもらった。

結果

患者 86 例が CVT-301 およびプラセボを 1 日に平均 2.1 回使用した。4 週間後における UPDRS Part III (運動機能) スコアの変化量の最小二乗平均では、CVT-301 群が優れ、プラセボ群との差は 7.0 ポイントであった ($p < 0.001$)。投与効果は 10 分後には認められた。第 4 週において、試験開始時と比較したオフ時間の変化量の最小二乗平均では、CVT-301 群が優れ、プラセボ群との差は 1 日あたり 0.9 時間であった ($p = 0.045$)。CVT-301 群で最も多く報告された有害事象は、浮動性めまい、咳嗽および悪心であり、発現率はそれぞれ 7% (患者 43 例中 3 例) であった。

結論

オフ時のエピソードの発現時に CVT-301 を自己投与することで、motor fluctuation は迅速に改善し、高用量投与では 1 日のオフ時間が有意に短縮した。CVT-301 は概して安全であり、忍容性が良好であった。

(監訳：服部 信孝)

● KEY WORD ● レボドパ, パーキンソン病, CVT-301, motor fluctuation, 臨床試験

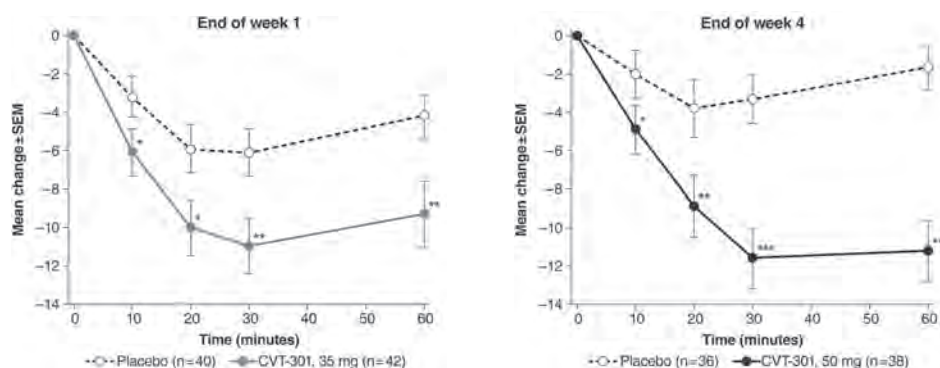


Figure 2 CVT-301 群 (2 用量) とプラセボ群 (mITT 集団) における UPDRS Part III (運動機能) スコアの平均変化量の経時変化の比較。
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (MMRM によるプラセボとの比較)。mITT = modified intent to treat, MMRM = 反復測定のための混合モデル (mixed model for repeated measurements), SEM = 標準誤差, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Table 1 試験開始時の患者背景 (mITT 集団)

Variable	CVT-301 Group (n = 43)	Placebo Group (n = 43)	P Value CVT-301 vs Placebo ^a
Age (years), mean (SD)	62.0 (8.4)	62.7 (9.1)	0.721
Sex, n (%)			0.110 ^b
Male	25 (58)	32 (74)	
Female	18 (42)	11 (26)	
Race, n (%)			1.000 ^c
White	41 (95)	42 (98)	
Other	2 (5)	1 (2)	
Time since PD diagnosis (years), mean (SD)	9.0 (3.8)	9.8 (4.0)	0.377
Time since emergence of motor fluctuations, years, mean (SD)	4.7 (3.9)	3.9 (3.3)	0.304
UPDRS, Part III score, mean (SD)			
OFF	35.4 (12.0)	36.2 (12.1)	0.741
ON	16.2 (8.1)	18.9 (9.8)	0.170
OFF time, hours/day, ^{d,e} mean (SD)	5.7 (2.2)	5.8 (1.8)	0.860
OFF episodes, number/day, ^{d,e} mean (SD)	3.5 (1.1)	3.7 (1.0)	0.380
ON time, hours/day, ^d mean (SD)			
With no dyskinesia	8.2 (3.4)	8.3 (3.5)	0.940
With nontroublesome dyskinesia	1.7 (2.5)	1.6 (2.6)	0.926
With troublesome dyskinesia	0.4 (1.1)	0.3 (1.0)	0.726
Modified Hoehn & Yahr stage when ON, n (%)			0.825
<2.5	27 (63)	26 (61)	
≥2.5	16 (37)	17 (40)	
Duration of LD treatment (years), mean (SD)	7.6 (3.8)	7.9 (4.0) ^f	0.717
LD dosage, mg/day, mean (SD)	687 (276)	853 (315)	0.011
LD doses, number/day, mean (SD)	5.6 (1.4)	6.1 (2.2)	0.261
Other PD drug use, n (%)			
Dopaminergic agonists	31 (72)	26 (61)	0.254 ^b
MAO-B inhibitors	23 (54)	14 (33)	0.050 ^b
COMT inhibitors	17 (40)	17 (40)	1.000 ^b
Amantadine	16 (37)	13 (30)	0.494 ^b

^a 特に記載しない限り、対応のない t 検定。

^b χ^2 検定

^c Fisher の直接確率検定

^d 3 日間の平均値

^e 早朝のオフ時を含む。

^f 42 例

COMT = カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (catechol-O-methyl transferase), LD = レボドパ, MAO-B = モノアミンオキシダーゼ B (monoamine oxidase B), mITT = modified intent to treat, PD = パーキンソン病, SD = 標準偏差, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Table 2 試験治療下で発現した有害事象 (安全性の解析対象集団)

TEAE Incidence, n (%)	CVT-301 Group			Placebo Group (n = 43)
	At any time (n = 43)	While Using 35 mg (n = 42)	While Using 50 mg (n = 42)	
<i>Summary</i>				
Any TEAE	20 (47)	17 (41)	9 (21)	14 (33)
Any study-drug-related TEAE	10 (23)	8 (19)	6 (14)	9 (21)
Any severe TEAE	0	0	0	2 (5)
Any serious TEAE	0	0	0	1 (2)
Any TEAE leading to study-drug dose adjustment	1 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (5)
Any TEAE leading to study-drug discontinuation	2 (5)	1 (2)	1 (2)	3 (7)
Any TEAE leading to death	0	0	0	0
<i>By Preferred Term^a</i>				
Dizziness	3 (7)	3 (7)	0	2 (5)
Cough	3 (7)	2 (5)	1 (2)	1 (2)
Nausea	3 (7)	1 (2)	2 (5)	0
Headache	2 (5)	2 (5)	0	2 (5)
Edema peripheral	2 (5)	0	2 (5)	1 (2)
Anxiety	2 (5)	0	2 (5)	0
Sputum discolored	2 (5)	0	2 (5)	0

^a 国際医薬用語集 (MedDRA) version 15.1 による。本リストには、いずれかの投与群の患者 1 例以上において報告されたすべての TEAE が含まれる。TEAE = 試験治療下で発現した有害事象

アポモルヒネ舌下薬 (APL-130277) によるパーキンソン病のオフからオンへの急性転換

Sublingual Apomorphine (APL-130277) for the Acute Conversion of OFF to ON in Parkinson's Disease

*Robert A. Hauser, MD, C. Warren Olanow, MD, Bruce Dzyngel, BSc (Hons), Thierry Bilbault, PhD, Holly Shill, MD, Stuart Isaacson, MD, Jordan Dubow, MD, and Albert Agro, PhD

*University of South Florida Health Byrd Parkinson's Disease and Movement Disorders Center of Excellence, Tampa, Florida, USA

Movement Disorders, Vol. 31, No. 9, 2016, pp. 1366-1372

緒言

オフ時のエピソードは、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の生活の質に悪影響を及ぼす。有効かつ非侵襲的な急性期治療が必要とされている。

背景

APL-130277 はアポモルヒネの舌下投与用フィルム (strip) 製剤である。

方法

第 II 相非盲検 proof-of-concept 試験を実施した。患者は午前中 (実質的な薬効オフ時) に診療所を受診し、APL-130277 10 mg の投与を受けた。オフ時またはオン時の状態および Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part III (運動機能) の評価を、投与前ならびに投与後 15, 30, 45, 60 および 90 分の時点で実施した。3 時間以内に完全なオン状態に達しない場合、用量を 5 mg ずつ、完全なオン状態に達するまで増量するか、または最大用量 30 mg まで増量した。増量は 3 日間にわたり 1 日に 2 回まで可能とし

た。トリメトベンズアミドによる 3 日間の前治療を行い、同薬の投与は試験期間中も継続した。

結果

患者 19 例中 15 例 (78.9%) が完全なオン状態に達した。15 例全例が 30 分以内に完全なオン状態に達し、15 例中 6 例 (40.0%) は 15 分以内に完全なオン状態に達した。オン状態の平均 (SD) 持続時間は 50 (19.4) 分であった。15 例中 9 例 (60.0%) では完全なオン状態が 90 分以上持続した。有害事象のために投与を中止した患者はいなかった。最も多くみられた有害事象は浮動性めまい (36.8%), 傾眠 (31.6%) および悪心 (21.1%) であった。

結論

本試験は、PD 患者において新しいアポモルヒネ舌下薬の効果を検討した初めてのものである。この非盲検試験において、APL-130277 は、オフ時のエピソードに対する簡便かつ迅速で、信頼できる治療薬であると考えられた。

(監訳: 高橋 良輔)

● KEY WORD ● APL-130277, アポモルヒネ, 症状の日内変動, オフ時, パーキンソン病, 舌下, 投与

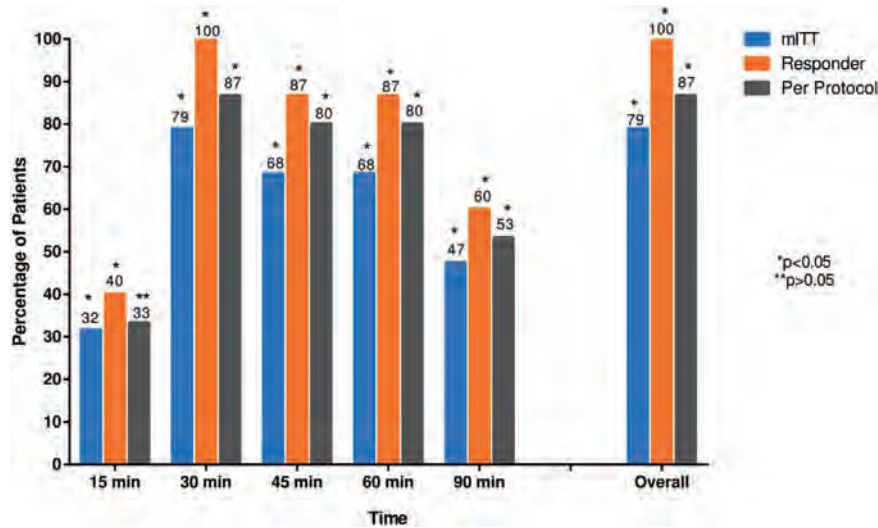


Figure 3 各時点における完全なオン状態に達した患者の割合と、いずれかの時点で完全なオン状態に達した患者の割合 (overall)。奏効例については最初に完全なオン状態が得られた時点のデータ、無効例については試験の最終投与時のデータを用いた。mITT = modified intent-to-treat

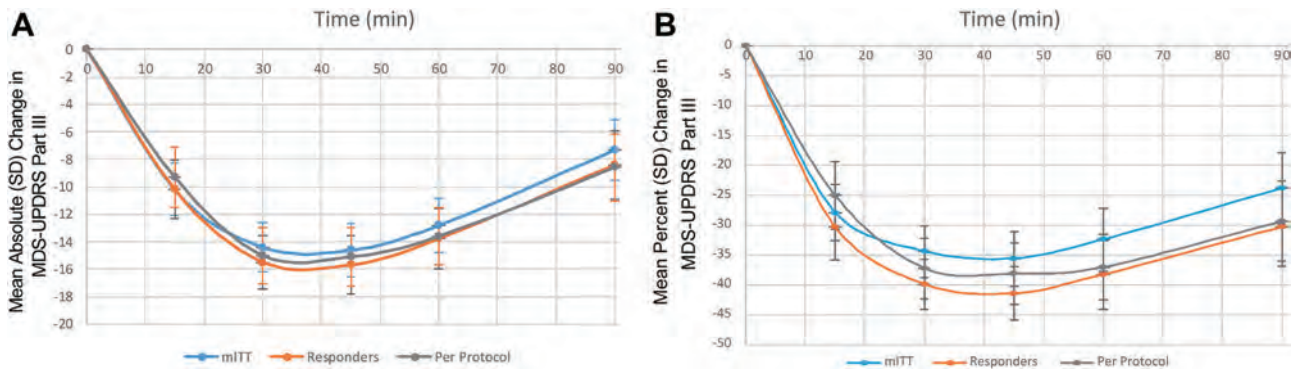


Figure 4 APL-130277 投与後の MDS-UPDRS Part III (運動機能) の平均絶対変化量と変化率の時間的推移。MDS-UPDRS Part III (運動機能) (A: 絶対変化量, B: 変化率) を用いた評価により、すべての解析セットについて APL-130277 投与 15, 30, 45, 60 および 90 分後の時点で運動機能の有意な改善が認められた。各グラフに変化量と標準誤差 (SE) を示す。mITT = modified intent-to-treat, min = 分

Movement Disorders Vol. 31 No. 7

Reviews

★Orthostatic hypotension and cognitive impairment in Parkinson's disease: Causation or association?

Claire McDonald, et al.

Movement Disorders July 2016 31: 937–946

A review of disease progression models of Parkinson's disease and applications in clinical trials

Charles S. Venuto, et al.

Movement Disorders July 2016 31: 947–956

Viewpoint

Motor subtype in Parkinson's disease: Different disorders or different stages of disease?

John G. Nutt

Movement Disorders July 2016 31: 957–961

Low-frequency deep brain stimulation for Parkinson's disease: Great expectation or false hope?

Lazzaro di Biase and Alfonso Fasano

Movement Disorders July 2016 31: 962–967

Hot Topics

Corticostriatal plasticity modulation: New roads for therapeutic targets

Assunta Pelosi

Movement Disorders July 2016 31: 968

Dopamine Receptors Direct the Plasticity Orchestra in the Motor Cortex

Ines Trigo-Damas

Movement Disorders July 2016 31: 969

Is PARK10 a Locus for Familial PD? Yes or No?

Diana A. Olszewska and Tim Lynch

Movement Disorders July 2016 31: 970

Evidence of Different Neural Pathways for Motor and Vocal Tic-like Expressions in Monkeys

Valerie Cathérine Brandt and Alexander Münchau

Movement Disorders July 2016 31: 971

Research Articles

★Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in Mid-adulthood and Parkinson's disease risk

Srishti Shrestha, et al.

Movement Disorders July 2016 31: 972–978

★Hippocampal α -synuclein and interneurons in Parkinson's disease: Data from human and mouse models

Alicia Flores-Cuadrado, et al.

Movement Disorders July 2016 31: 979–988

Predicting Survival in Dementia With Lewy Bodies With Hippocampal Volumetry

Jonathan Graff-Radford, et al.

Movement Disorders July 2016 31: 989–994

★Serum immune markers and disease progression in an incident Parkinson's disease cohort (ICICLE-PD)

Caroline H. Williams-Gray, et al.

Movement Disorders July 2016 31: 995–1003

Mutation in *ADORA1* identified as likely cause of early-onset parkinsonism and cognitive dysfunction

Elham Jaber, et al.

Movement Disorders July 2016 31: 1004–1011

Cortical phosphorylated α -synuclein levels correlate with brain wave spectra in Parkinson's disease

John N. Caviness, et al.

Movement Disorders July 2016 31: 1012–1019

Aberrant nigral diffusion in Parkinson's disease: A longitudinal diffusion tensor imaging study

Clare Loane, et al.

Movement Disorders July 2016 31: 1020–1026

Randomized, controlled trial of acupuncture for fatigue in Parkinson's disease

Benzi M. Kluger, et al.

Movement Disorders July 2016 31: 1027–1032

Phenotypic insights into *ADCY5*-associated disease

Florence C.F. Chang, et al.

Movement Disorders July 2016 31: 1033–1040

Paroxysmal exercise-induced dystonia within the phenotypic spectrum of *ECHS1* deficiency

Simone Olgiati, et al.

Movement Disorders July 2016 31: 1041–1048

Brief Reports

A placebo-controlled trial of AQW051 in patients with moderate to severe levodopa-induced dyskinesia

Claudia Trenkwalder, et al.

Movement Disorders July 2016 31: 1049–1054

Mavoglurant in Parkinson's patients with L -Dopa-induced dyskinesias: Two randomized phase 2 studies

Claudia Trenkwalder, et al.

Movement Disorders July 2016 31: 1054–1058

Linkage of familial essential tremor to chromosome 5q35

James E. Hicks, et al.

Movement Disorders July 2016 31: 1059–1062

Hypothalamic volume loss is associated with reduced melatonin output in Parkinson's disease

David P. Breen, et al.

Movement Disorders July 2016 31: 1062–1066

★GBA mutations are associated with earlier onset and male sex in dementia with lewy bodies

Ana Gámez-Valero, et al.

Movement Disorders July 2016 31: 1066–1070

Movement Disorders Vol. 31 No. 8

Nonmotor Series: Reviews

★The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: A review on nonmotor fluctuations

Raul Martínez-Fernández, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1080–1094

Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes

Connie Marras and K. Ray Chaudhuri

Movement Disorders August 2016 31: 1095–1102

★Emotional manifestations of PD: Neurobiological basis

Anna Castrioto, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1103–1113

★Neuropathological basis of nonmotor manifestations of Parkinson's disease

Charles H. Adler and Thomas G. Beach

Movement Disorders August 2016 31: 1114–1119

Review

Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis

Martijn P. G. Broen, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1125–1133

Viewpoint

Nocardia asteroides-Induced movement abnormalities in mice: Relevance for Parkinson's disease?

David A. Loeffler, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1134–1138

Hot Topics

TDP-43 Proteinopathy: Aggregation and Propagation in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis

Matthew N. Meriggioli and Jeffrey H. Kordower

Movement Disorders August 2016 31: 1139

Identification of bona-fide LRRK2 kinase substrates

Andrew B. West and Mark R. Cookson

Movement Disorders August 2016 31: 1140–1141

A STOP signal to striatum mediated by globus pallidus: A new loop discovered

Ledia F. Hernández and Ignacio Obeso

Movement Disorders August 2016 31: 1142

Synuclein aggregation: When the mouse's away the human will play

Natalia Lopez-Gonzalez del Rey

Movement Disorders August 2016 31: 1143

Obituary

Raul de la Fuente-Fernandez, February 22, 1959–May 11, 2016

A. Jon Stoessl

Movement Disorders August 2016 31: 1144–1145

Research Articles

The globus pallidus pars interna in goal-oriented and routine behaviors: Resolving a long-standing paradox

Camille Piron, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1146–1154

Tics as a model of over-learned behavior—imitation and inhibition of facial tics

Valerie Cathérine Brandt, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1155–1162

Time on timing: Dissociating premature responding from interval sensitivity in Parkinson's disease

Jiaxiang Zhang, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1163–1172

Cost-utility analysis of deep brain stimulation surgery plus best medical therapy versus best medical therapy in patients with Parkinson's: Economic evaluation alongside the PD SURG trial

Emma McIntosh, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1173–1182

Cost-effectiveness of neurostimulation in Parkinson's disease with early motor complications

Judith Dams, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1183–1191

Motor and nonmotor heterogeneity of LRRK2-related and idiopathic Parkinson's disease

Connie Marras, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1192–1202

★ Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers predict cognitive decline in lewy body dementia

Carla Abdelnour, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1203–1208

Relearning of writing skills in Parkinson's disease after intensive amplitude training

Evelien Nackaerts, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1209–1216

Tractography-Based Ventral Intermediate Nucleus Targeting: Novel Methodology and Intraoperative Validation

Francesco Sammartino, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1217–1225

Brief Reports

Motor and nonmotor features of carriers of the p.A53T alpha-synuclein mutation: A longitudinal study

Dimitra Papadimitriou, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1226–1230

★ Cerebellar dysfunction in essential tremor

Ritsuko Hanajima, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1230–1234

Time reproduction deficits in essential tremor patients

David J. Pedrosa, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1234–1240

Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A pilot study using a novel neurostimulation device

Frank Steigerwald, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1240–1243

Appendectomy in mid and later life and risk of Parkinson's disease: A population-based study

Connie Marras, et al.

Movement Disorders August 2016 31: 1243–1247

Movement Disorders Vol. 31 No. 9**Advances in Technologies for PD Series: Viewpoint**

Moving Parkinson care to the home

E. Ray Dorsey, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1258–1262

Advances in Technologies for PD Series: Reviews

A clinical view on the development of technology-based tools in managing Parkinson's disease

Walter Maetzler, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1263–1271

Technology in Parkinson's disease: Challenges and opportunities

Alberto J. Espay, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1272–1282

New methods for the assessment of Parkinson's disease (2005 to 2015): A systematic review

Álvaro Sánchez-Ferro, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1283–1292

Free-living monitoring of Parkinson's disease: Lessons from the field

Silvia Del Din, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1293–1313

Machine learning for large-scale wearable sensor data in Parkinson's disease: Concepts, promises, pitfalls, and futures

Ken J. Kubota, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1314–1326

Transducer-based evaluation of tremor

Dietrich Haubenberger, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1327–1336

Hot Topics

Are the basal ganglia actually controlling movement or quite the opposite?

Ines Trigo-Damas and Natalia Lopez Gonzalez del Rey

Movement Disorders September 2016 31: 1339

VPS13C—Another hint at mitochondrial dysfunction in familial Parkinson's disease

Sebastian R. Schreglmann and Henry Houlden

Movement Disorders September 2016 31: 1340

Is closed-loop, time-locked primary motor cortex stimulation an ideal target for improving movements in neurological disorders?

Matt J.N. Brown, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1341

Review

Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations

Bastiaan R. Bloem, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1342–1355

Research Articles

★ A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fluctuations in Parkinson's disease

Peter A. LeWitt et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1356–1365

★ Sublingual apomorphine (APL-130277) for the acute conversion of OFF to ON in Parkinson's disease

Robert A. Hauser, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1366–1372

A phase 2A trial of the novel mGluR5-negative allosteric modulator dipraglurant for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease

François Tison, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1373–1380

Oral r(-)-11-o-valeryl-n-propylnoraporphine reverses motor deficits in MPTP-treated marmosets

Louise Lincoln, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1381–1388

Subthalamic stimulation may inhibit the beneficial effects of levodopa on akinesia and gait

Vanessa Fleury, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1389–1397

Participation of the thalamic CM-Pf complex in movement performance in patients with dystonia

Ulia Semenova, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1398–1404

Brief Reports

Prodromal Parkinson's disease as defined per MDS research criteria in the general elderly community

Philipp Mahlknecht, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1405–1408

Optimizing odor identification testing as quick and accurate diagnostic tool for Parkinson's disease

Philipp Mahlknecht, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1408–1413

Motor features in Parkinson's disease with normal olfactory function

Malco Rossi, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1414–1417

Association of leptin with orthostatic blood pressure changes in Parkinson's disease

Tomohiko Nakamura, et al.

Movement Disorders September 2016 31: 1417–1421

Movement Disorders 日本語版 Vol. 5 No. 1

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

Wiley Publishing Japan K.K. が著作権を保有します。
本誌の日本語訳は International Parkinson and Movement Disorder Society の許可を得てワイリー・パブリッシング・ジャパンが作成しています。
邦訳作成には細心の注意を払い可能な限りその正確性を維持するよう努めていますが、John Wiley & Sons A/S およびワイリー・パブリッシング・ジャパン、日本語版編集機構がいかなる責任を負うものではなく、その情報の完全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製・転載・修正することを禁じます。