



Movement Disorders

日本語版 Vol.1 No.2 August 2013

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 龍児

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神経内科

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

Editors-in-Chief

Jose A. Obeso, MD, PhD
Department of Neurology
University of Navarra
Pamplona, Spain
E-mail: movementdisorders.east@gmail.com

C. Warren Olanow, MD, FRCPC
Departments of Neurology and Neuroscience
Mount Sinai School of Medicine
New York, New York, USA
E-mail: movementdisorders.west@gmail.com

Associate Editors

Erwan Bézard
Bordeaux, France
Kailash P. Bhatia
London, United Kingdom
David J. Burn
Newcastle, United Kingdom
Steven Frucht
New York, New York, USA
Serge Przedborski
New York, New York, USA
Andrew D. Siderowf
Philadelphia, Pennsylvania, USA
Antonio Strafella
Toronto, Ontario, Canada

Assistant Editors

Manuel Alegre
Pamplona, Spain
Alberto Espay
Cincinnati, Ohio, USA

CME Editor

Kelly Lyons
Kansas City, Kansas, USA

Editorial Office

Julie Nash
Managing Editor, *Movement Disorders*
Phone: 919-267-6831; E-mail: julie@jeditorial.com

International Editorial Board

Maren E. Bodden
Marburg, Germany
Paolo Calabresi
Perugia, Italy
Richard Camicioli
Edmonton, Alberta, Canada
Christopher S. Coffey
Iowa City, Iowa, USA
Ted Dawson
Baltimore, Maryland, USA
Mark Edwards
London, United Kingdom
Alfonso Fasano
Rome, Italy
Susan Fox
Toronto, Ontario, Canada
Marwan Hariz
London, United Kingdom
Nobutaka Hattori
Tokyo, Japan
Robert Hauser
Tampa, Florida, USA
Christine Klein
Luebeck, Germany
Paul Krack
Grenoble, France
Stephane Lehericy
Paris, France
Andres Lozano
Toronto, Ontario, Canada
Colum MacKinnon
Chicago, Illinois, USA
Pablo Martinez-Martin
Madrid, Spain
Mike McDermott
Rochester, New York, USA

Giuseppe Meco
Rome, Italy
Tetsutaro Ozawa
Niigata, Japan
Walter Paulus
Göttingen, Germany
Ron Postuma
Montreal, Quebec, Canada
Ralf Reilmann
Muenster, Germany
Maria Rodriguez-Oroz
San Sebastian, Spain
Webster Ross
Honolulu, Hawaii, USA
Susanne A. Schneider
Luebeck, Germany
W.M. Michael Schüpbach
Paris, France
Andrew Singleton
Bethesda, Maryland, USA
David G. Standaert
Birmingham, Alabama, USA
Fabrizio Stocchi
Chieti, Italy
Josep Valls-Solé
Barcelona, Spain
Bob van Hilten
Leiden, The Netherlands
Jens Volkmann
Kiel, Germany
Daniel Weintraub
Philadelphia, Pennsylvania, USA

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 ©2013 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 2013

ISSN 1881-901X

© 2013 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

Corporate Sales Associate Director: Kimiyoshi Ishibashi

Production Manager: Shintaro Ashika

Production Editor: 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.1 No.2 August 2013

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神経内科

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

パーキンソン病と α シヌクレイン：パーキンソン病はプリオン様疾患か？	2
パーキンソン病における神経保護のための新しいシナプス・分子標的	4
パーキンソン病の運動症状に対する新規の非ドパミン作動性標的：最近の試験のレビュー	6
良性振戦性パーキンソニズムの神経病理学的所見	8
パーキンソン病の病因	10
パーキンソン病の罹病期間は腹側線条体機能に対するドパミン補充療法の影響を決定する	11
運動症状発現前のパーキンソン病における認知機能低下速度：前向き試験 (NEDICES)	12
レビー小体病における β アミロイドはアルツハイマー病様の脳萎縮と関連する	14
パーキンソン病における認知障害のスペクトル：データ主導のアプローチ	16
本態性振戦における脳内鉄蓄積：定量的 3 テスラ MRI 研究	18
認知症リスクのあるパーキンソン病における β アミロイドと姿勢反射障害 / 歩行困難	20
パーキンソン病における脳脊髄液中 $A\beta$ 濃度は脳の器質の変化と相関する	22
パーキンソン病における衝動制御障害に関する前向きコホート試験	24
Movement Disorders Table of Contents	26

パーキンソン病と α シヌクレイン：パーキンソン病はプリオン様疾患か？

Parkinson's Disease and Alpha Synuclein: Is Parkinson's Disease a Prion-Like Disorder?

*C. Warren Olanow, MD and Patrik Brundin, MD, PhD

*Departments of Neurology and Neuroscience, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, USA

Movement Disorders, Vol. 28, No. 1, 2013, pp. 31–40

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は、ニューロン内蛋白質凝集体 [レビー小体およびレビー神経突起 (neurite)] の蓄積を神経病理学的な特徴とし、PD の病因病理には蛋白質処理の変化が重要な役割を果たすと考えられている。 α シヌクレイン蛋白質はレビー病変の主要構成要素であり、特に関心を集めている。また、 α シヌクレイン遺伝子の点変異は、まれな家族性 PD を引き起こす。重要なことに、野生型 α シヌクレイン遺伝子の重複 (duplication および triplication) もある種の PD を引き起こすことから、正常 α シヌクレイン蛋白質の発現レベル増加も十分に PD の原因となることが示されている。さらに、 α シヌクレイン遺伝子の一塩基多型は、孤発性 PD の発症リスク上昇と関連する。現在では、最近のエビデンスにより、 α シヌクレインがプリオン様蛋白質であり、PD がプリオン様疾患である可能性が示唆されている。細胞内において α シヌクレインは通常、 α ヘリックス構造を取る。しかし、特定の条件下では、 β シート構造へと大きく変化し、重合して毒性オリゴマーやアミロイド斑を形成する。10 年以上前に胎児中脳黒質細胞移植を受けた進行期 PD 患者を対象とした最近の剖検研究では、典型的なレビー病変が移植ニューロン内で発現していたことが実証された。この知見から、異常にフォール

ドされた β シート構造の α シヌクレインが、罹患ニューロンから非罹患ニューロンへと移動したことが示唆される。 α シヌクレインが罹患神経細胞から非罹患神経細胞へと移動可能であることは実験研究で確認されており、その際、ミスフォールド (misfold) 蛋白質が宿主 α シヌクレインのミスフォールディングを促進するテンプレートとしての役割を果たすようである。その結果、より大きな凝集体が形成され、ニューロンの機能障害および神経変性に至る。実際、最近の報告では、ミスフォールド α シヌクレインの単回脳内接種により細胞にレビー様病変が誘発され、この病変は罹患領域から非罹患領域へと広がり、運動障害を伴う神経変性を引き起こすことが、トランスジェニックマウスおよび正常マウスの両者で示されている。さらに、現在では、 α シヌクレインが過剰発現した高齢トランスジェニックマウスの脳に由来する接種物を、若齢トランスジェニックマウスの脳内に注入すると、疾患過程が加速することが示されている。これらの知見を総合すると、 α シヌクレインが、神経変性を引き起こす自己伝播性の構造を取り得るプリオン様蛋白質であるという仮説が支持される。この機構は、PD の発症に重要な役割を果たし、神経保護療法の新たな標的候補になると考えられる。

● KEY WORD ● ミスフォールド (misfold) α シヌクレイン, β シート構造, レビー様病変, プリオン, 毒性オリゴマー

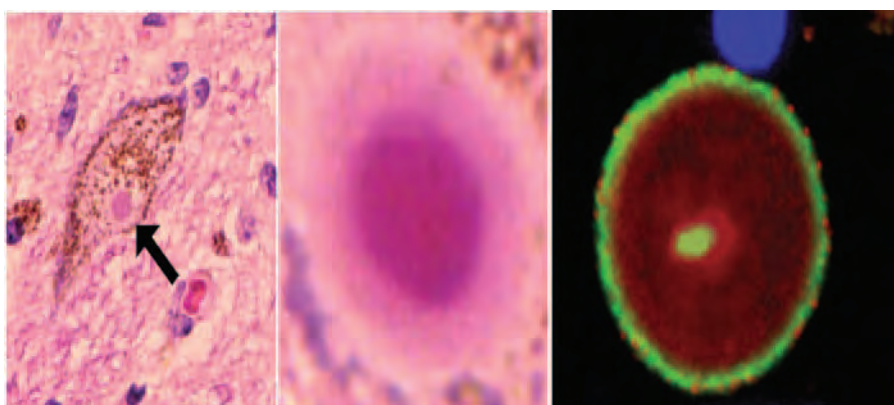


Figure 1 (左) メラニン含有黒質緻密部 (SNc) ドバミンニューロン内のレビー小体。ヘマトキシリン・エオジン染色。(中央) 種々のニトロ化、リン酸化およびユビキチン化蛋白質で形成された粒状コアの高倍率像。ニューロフィラメントおよび α シヌクレインからなる淡いハロー (halo) に囲まれている。(右) ユビキチン (赤色) および α シヌクレイン (黄色) を染色した二重標識 SNc レビー小体の共焦点像。

Table 1 プリオン病とパーキンソン病の類似点

- プリオン病とPDはいずれも、年齢依存性の神経変性疾患である。
- プリオン病とPDはいずれも選択的な脆弱性を示し、ニューロンの特定サブグループが障害される。細胞性プリオン蛋白質のミスフォールド (misfold) アイソフォーム (PrP^{Sc}) は、脳の小領域に限局する場合と (例: 運動失調型のCJDまたはGSSでは小脳, FFIでは視床背内側核), 大半の孤発性CJD症例のように広範囲に分布する場合がある。PDでは、 α シヌクレイン沈着物が特定領域 (例: SNc, LC, DMV) にみられる一方、隣接する神経核 (例: 小脳, 舌下神経核) は正常に保たれている場合や、レビー小体型認知症の症例のように広範囲に分布する場合がある。
- どちらの疾患も孤発例が約90%、家族性症例が約10%を占める。
 - α シヌクレインおよびプリオン蛋白質 (PrP) 遺伝子の点変異は、遺伝性のPDおよびプリオン病を引き起こす。
 - 家族性プリオン病は、PrP遺伝子における伸長8回反復配列 (expanded octarepeat) 挿入により生じる場合がある。家族性PDは、野生型 α シヌクレイン遺伝子の重複 (duplication および triplication) によって生じる場合がある。
- 蛋白質の沈着物が、両疾患で特徴的な所見として認められる。
- 蛋白質の $\alpha \rightarrow \beta$ 構造変化が、両疾患で認められる。
 - PDにおける α シヌクレイン、プリオン病におけるPrP。
- 病的状態にある蛋白質は β シート構造を獲得し、容易に重合して、原線維、PDにおけるレビー小体、プリオン病におけるアミロイド斑を形成する。
- ミスフォールド蛋白質はニューロンに取り込まれ、非罹患 (正常) ニューロンにも伝播しうる。
- 両疾患とも、ミスフォールド蛋白質は中枢神経軸を越えて移動・拡散すると考えられている。すなわち、PrP^{Sc}は末梢神経に沿って移動し、脊髄をさかのぼるのに対し、 α シヌクレインは腸管および嗅部から移動して、CNSの特定領域を障害するとされている。
- 両疾患ともヒトにおいて伝播しうる。角膜移植片および硬膜からヒトのレシピエントへ (プリオン病)、宿主から移植ドパミンニューロンへ (PD) 伝播する。

CJD = クロイツフェルト - ヤコブ病, GSS = Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病, FFI = 致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia), SNc = 黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta), LC = 青斑核 (locus coeruleus), DMV = 迷走神経背側運動核 (dorsal motor nucleus of the vagus)

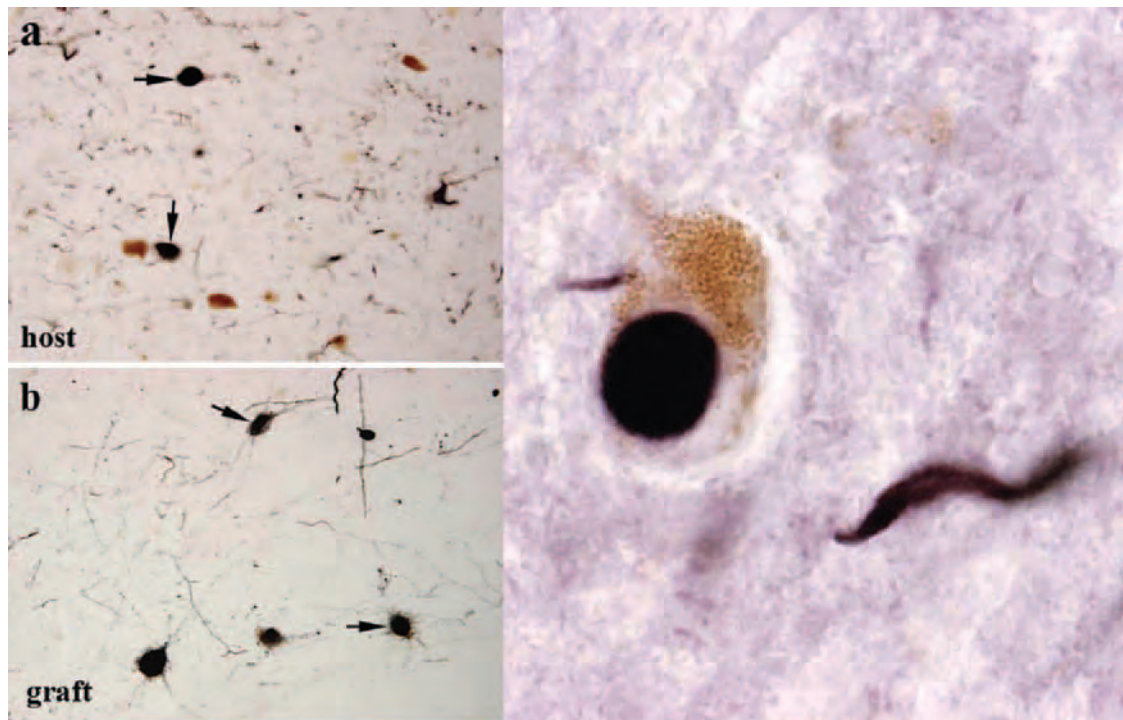


Figure 2 (左) (a) 宿主黒質ニューロン, (b) 14年前にPD患者の線条体内に移植した胎児ドパミンニューロンにおける、 α シヌクレイン染色レビー小体およびレビー神経突起 (neurite)。 (右) 移植した中脳ドパミンニューロンにおける α シヌクレイン染色レビー小体およびレビー神経突起 (neurite) の高倍率像。

パーキンソン病における神経保護のための新しいシナプス・分子標的

New Synaptic and Molecular Targets for Neuroprotection in Parkinson's Disease

**.Paolo Calabresi, MD, Massimiliano Di Filippo, MD, Antongiulio Gallina, MD, Yingfei Wang, PhD, Jeannette N. Stankowski, PhD, Barbara Picconi, PhD, Valina L. Dawson, PhD, and Ted M. Dawson, MD, PhD

*Clinical Neurology, University of Perugia, Perugia, Italy

**IRCCS, Santa Lucia Foundation, Rome, Italy

Movement Disorders, Vol. 28, No. 1, 2013, pp. 51–60

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) を特徴付ける解剖学的所見は、黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta; SNc) ニューロンの変性であり、その結果、線条体ドパミン (dopamine; DA) 欠乏とそれに続く大脳基底核の生理学的変化が生じる。ドパミン作動性神経系を標的とする治療は、PD 症状を緩和するが、PD 進行の基礎にある神経変性過程を減速させることはできない。神経核である線条体は、投射ニューロンおよび介在ニューロンの複雑なネットワークを構成し、様々なニューロンシグナルを統合して大脳基底核回路の活動を制御する。本レビューでは、PD に対する対症および神経保護的な治療戦略の開発において有望と考えられる、線条体の新規の分子・シナプス標的

について検討した。特に注目したのは、アデノシン A_{2A} 受容体およびドパミン D₂ 受容体間の相互作用、NMDA 受容体サブユニットの正常な構成が果たす役割、可溶性グアニル酸シクラーゼ (soluble guanylyl cyclase; sGC) / サイクリック GMP (cyclic GMP; cGMP) / プロテインキナーゼ G (protein kinase G; PKG) 経路である。また、ドパミン作動性黒質ニューロンおよび他の大脳基底核構造に作用する新しい神経保護的 PD 治療薬の開発を目的に、細胞死プログラム parthanatos やロイシンリッチリピートキナーゼ 2 (leucine-rich repeat kinase 2; LRRK2) を標的とする可能性についても考察した。

● KEY WORD ● シナプス可塑性, ドパミン受容体, NMDA 受容体, LRRK2, parthanatos

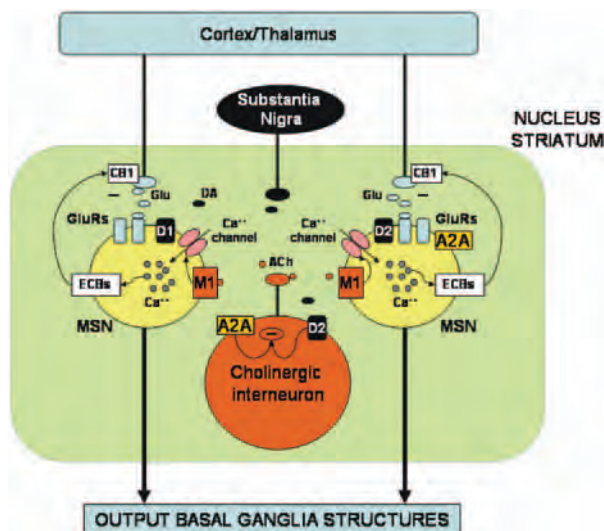


Figure 1 コリン作動性介在ニューロンに対する線条体 D₂/A_{2A} の相互作用は、D₁ および D₂ 受容体が発現する中型有棘ニューロン (medium spiny neuron; MSN) の活性を制御している。神経核の線条体では、ドパミン D₂ 受容体およびアデノシン A_{2A} 受容体の両者の活性化により、コリン作動性介在ニューロンの活性化およびアセチルコリン放出が抑制される。これに続く M₁ ムスカルリン受容体の活性低下は、Cav1.3 Ca²⁺チャネルの脱抑制、細胞内カルシウム濃度の上昇、そしてエンドカンナビノイド (endocannabinoid; ECB) の産生と放出を促す。ECB はシナプスを通過し、シナプス前 CB₁ 受容体を活性化してグルタミン酸放出を低下させ、それにより、D₁ (左) および D₂ (右) 受容体が発現する中型有棘ニューロンへの興奮性シナプス伝達を制御する (ACh = アセチルコリン, DA = ドパミン, Glu = グルタミン酸, GluRs = グルタミン酸受容体)。

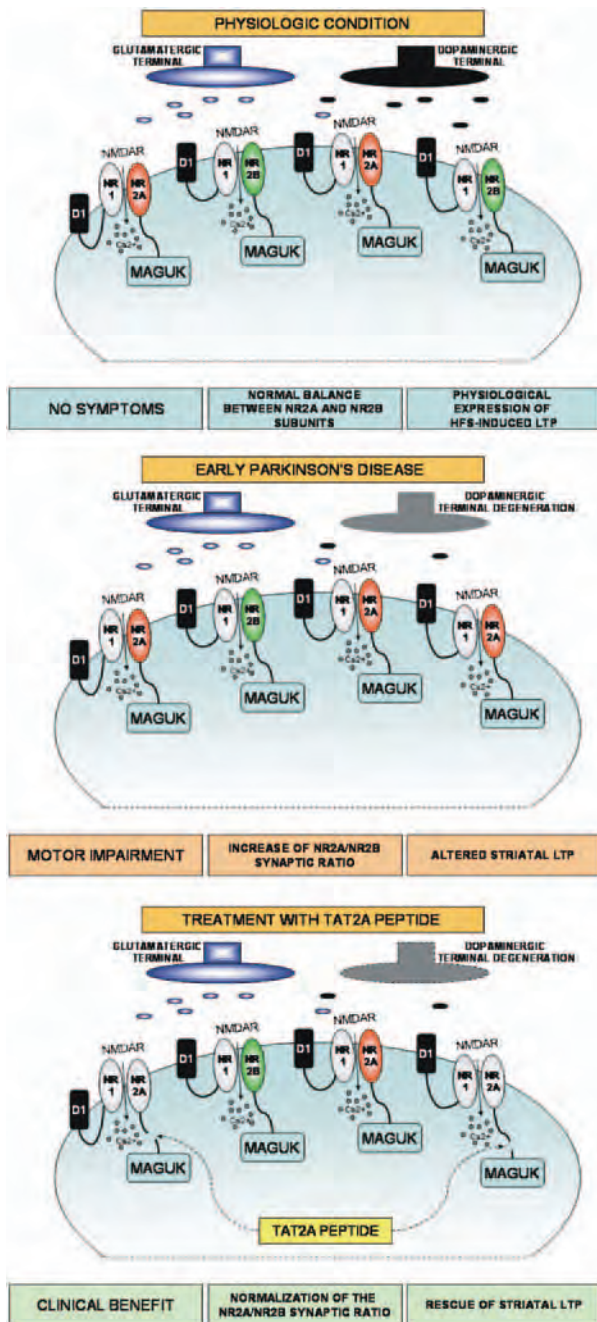


Figure 2 運動活性および線条体シナプス可塑性におけるNMDA受容体サブユニットの生理的バランスの重要性。生理的条件下(上段)では、NMDA受容体のNR2AおよびNR2Bサブユニット間の正常なバランスが、正常な運動活性、および皮質線条体線維の高頻度刺激 (high-frequency stimulation; HFS) 後における興奮性線条体シナプスの長期増強 (long-term potentiation; LTP) 誘発能に関与する。早期パーキンソン病の実験モデル(中段)では、運動障害の発症に、シナプスNR2A/NR2Bサブユニット比の上昇とHFS後のシナプスLTPの発現変化が関与する。MAGUKとNR2Aサブユニットとの相互作用を標的とするTAT2Aペプチド投与(下段)により、実験的な疾患モデルにおける臨床症状の改善、シナプスNR2A/NR2B比の正常化、HFS後におけるシナプスのLTP誘発能の回復が起こる(MAGUK = 膜関連グアニル酸キナーゼ)。

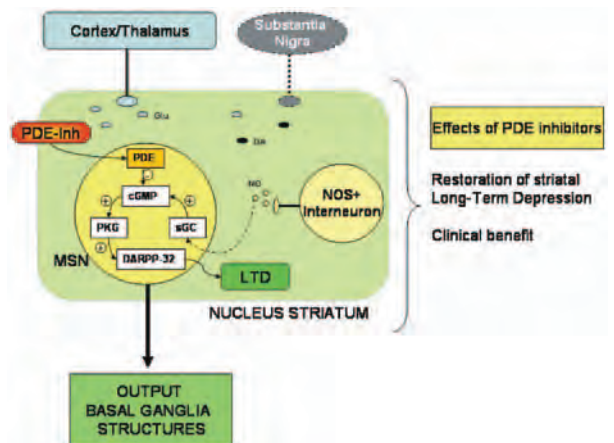


Figure 3 PD実験モデルでホスホジエステラーゼ(phosphodiesterase; PDE)を阻害すると、線条体の長期抑圧(long-term depression; LTD)が回復する。一酸化窒素合成酵素(nitric oxide synthase; NOS)陽性介在ニューロンから放出される一酸化窒素(NO)は、可溶性グアニル酸シクラーゼ(soluble guanylyl cyclases; sGC)を活性化し、これがセカンドメッセンジャーであるcGMPの合成を刺激して線条体のLTD誘発を促す。PDの実験モデルでは、有棘ニューロンに対するグルタミン酸作動性線条体シナプスにおけるLTDの消失が認められる。PDE阻害剤の投与により、線条体シナプスにおけるLTD誘発の回復および運動能力の改善が起こる(cGMP = サイクリックGMP, DA = ドパミン, DARPP32 = 32 kDaのドパミンおよびcAMP制御リン蛋白質, Glu = グルタミン酸, MSN = 中型有棘ニューロン, PDE = ホスホジエステラーゼ, PDE-inh = ホスホジエステラーゼ阻害剤, PKG = プロテインキナーゼG)。

パーキンソン病の運動症状に対する新規の非ドパミン作動性標的：最近の試験のレビュー

Novel Nondopaminergic Targets for Motor Features of Parkinson's Disease: Review of Recent Trials

*,**Lorraine V. Kalia, MD, PhD, Jonathan M. Brotchie, PhD, and Susan H. Fox, MRCP(UK), PhD

*Morton and Gloria Shulman Movement Disorders Clinic and the Edmond J. Safra Program in Parkinson's Disease, Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, Canada

**Division of Neurology, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Movement Disorders, Vol. 28, No. 2, 2013, pp. 131-144

ドパミン以外の神経伝達物質は脳基底核内を制御する役割を果たすことが知られており、脳基底核のドパミン作動性神経系に影響を及ぼして直接および間接経路の活性を変化させうる。多くの非ドパミン作動性神経伝達物質系が、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の運動症状の発症機序と関連付けられてきた。現在では、グルタミン酸作動性、 γ アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid; GABA) 作動性、コリン作動性、ノルアドレナリン作動性、セロトニン作動性、オピオイド作動性、ヒスタミン作動性、アデノシン作動性といった神経伝達物質系の障害が、PDの病因に関与することが十分に実証されている。したがって、非ドパミン作動性神経伝達物質系は、PDの運動症状

および運動合併症に対する新規治療法の開発において標的となると考えられる。過去5年間にはPDの運動症状の治療を目的に、いくつかの非ドパミン作動性神経伝達物質系を標的とする薬剤に関し、20を超える無作為化比較試験 (randomized control trial; RCT) が完了している。さらに少なくとも15のRCTが現在進行中ないし計画段階にある。本論文ではこれらのRCTをレビューし、PDの運動症状の治療における非ドパミン作動性薬剤の可能性について考察する。非ドパミン作動性薬剤がドパミン作動性薬剤に取って代わることはないと考えられるが、これらの薬剤の開発をさらに進めることで、臨床的に意義のある新規アプローチにつながる可能性が高いと思われる。

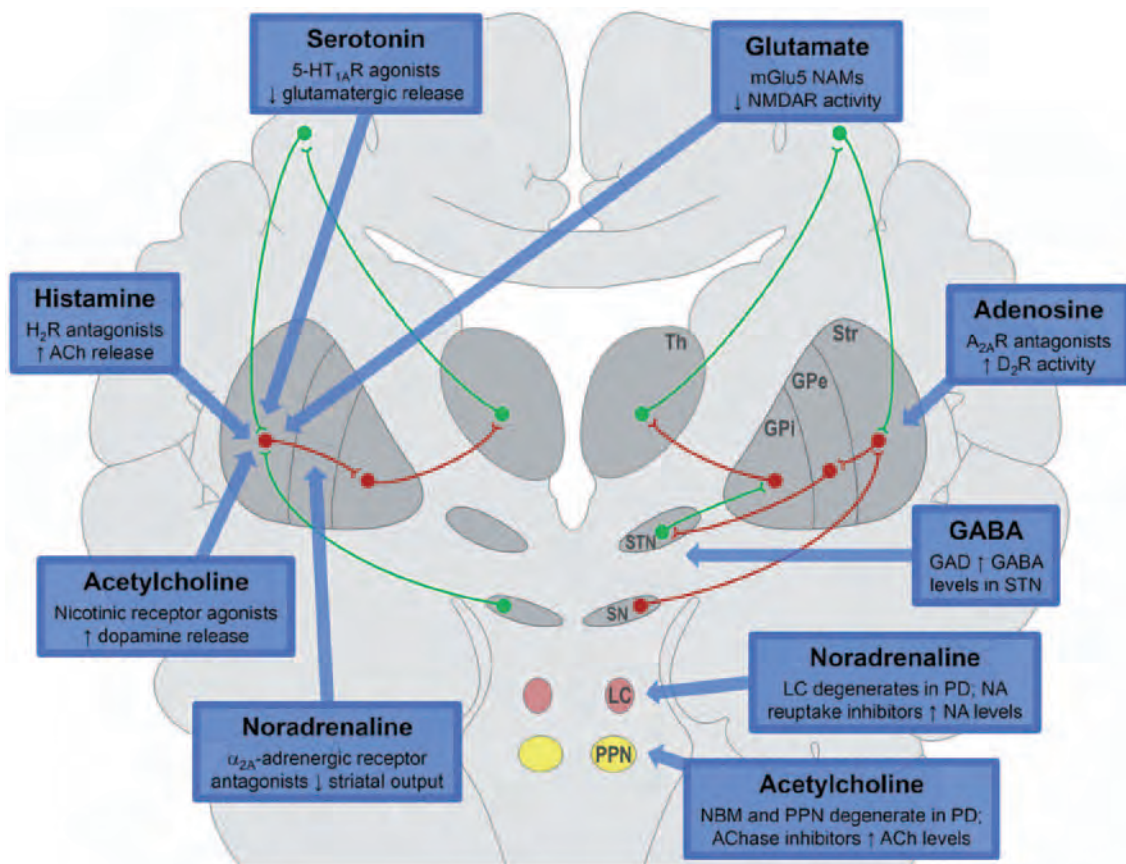


Figure 1 PDの運動症状に関与する非ドパミン作動性神経伝達物質系。PDで障害される非ドパミン作動性核には、アセチルコリン (acetylcholine; ACh) を産生する脚橋被蓋核 (pedunculo-pontine tegmental nucleus; PPN) とマイネルト基底核 (nucleus basalis of Meynert; NBM) (非提示)、ノルアドレナリン (noradrenaline; NA) を産生する青斑核 (locus coeruleus; LC) などがある。これらの核は、大脳基底核およびその他の脳領域に投射し、それぞれの神経伝達物質を供給する。大脳基底核内において、ACh、グルタミン酸、ヒスタミン、NA またはセロトニン系を標的とする現行の薬剤は直接経路(左)を調節すると考えられるのに対し、アデノシンおよび GABA 系を標的とする薬剤は間接経路(右)に影響を与える可能性がある。AChase = アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (acetylcholinesterase inhibitor), GPe = 淡蒼球外節 (globus pallidus externa), GPi = 淡蒼球内節 (globus pallidus interna), Str = 線条体 (striatum), Th = 視床 (thalamus)。

良性振戦性パーキンソニズムの神経病理学的所見

Neuropathological Findings in Benign Tremulous Parkinsonism

*,**Marianna Selikhova, MD, Peter A. Kempster, MD, Tamas Revesz, MD, Janice L. Holton, PhD, and Andrew J. Lees, MD

*Queen Square Brain Bank for Neurological Disorders and Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom

**Department of Neurology, Russian State Medical University, Moscow, Russia

Movement Disorders, Vol. 28, No. 2, 2013, pp. 145–152

良性振戦性パーキンソニズムは、進行が比較的遅い振戦優位型の症候群であり、臨床医には認知されているものの、その病理学的基礎はあまり理解されていない。Queen Square Brain Bank のドナーを系統的にレビューし、少なくとも 8 年間にわたり振戦優位型パーキンソニズム（振戦以外の症状が軽度で、歩行障害がわずかであるもの）を呈した患者において自然経過および病理学的所見を検討した。病理学的に証明された良性振戦性パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）症例 16 例が特定された。他の 5 例は定義を満たしたものの、PD の病理学的所見は認められなかった。良性振戦性 PD が確認された患者では、PD 患者対照群に比べ、黒質ニューロンの脱落が比較的軽度であった ($\chi^2, p = 0.003$)。このうち 12 例は、神経内科医

による初回評価で正しく PD と診断されていたが、残る 4 例は当初、別の振戦疾患と考えられていた。病理学的に証明されなかった 5 例は、安静時振戦を伴う本態性振戦またはジストニア性振戦であった可能性があるが、これらの症例で唯一共通して認められた特徴的所見として、安静時振戦の発症から 10 年以内に明らかな寡動が生じていなかった。本知見から、良性振戦性 PD という独立したサブグループの存在が支持される。緩徐な臨床的進行は、剖検時の黒質細胞喪失が比較的軽度であることと相関するが、これらの患者の多くは、疾患経過の後半 3 分の 1 に達するまでに良性振戦性パーキンソニズムの定義を超え、進行期 PD にみられる一般的所見を呈する。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 良性振戦性, 振戦, 黒質, parkin

Table 4 病理学的所見

Case number	Mean substantia nigra cell loss	Lewy body type	Braak PD stage	Braak and Braak tau stage	Amyloid- β grade (diffuse)	Amyloid- β grade (mature)	Congophilic angiopathy grade	Cerebrovascular disease grade
Group 1. Pathologically confirmed benign tremulous PD								
1	2.4	Brainstem ^a	5	I	1	0	0	1
2	2.8	Neocortical	6	III	1	2	1	1
3	3.0	Neocortical	6	II	2	2	1	1
4	2.4	Limbic	6	I	1	0	0	0
5	2.5	Neocortical	6	I	0	0	0	1
6	2.7	Limbic	6	III	1	0	0	1
7	2.6	Limbic	6	II	1	1	0	0
8	2.2	Neocortical	6	I	2	1	0	0
9	2.0	Limbic	6	II	0	0	0	0
10	2.3	Limbic	6	I	0	0	0	1
11	2.3	Neocortical	6	II	2	2	0	1
12	2.5	Limbic	5	I	0	0	0	1
13	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
14	2.0	Brainstem	5	0	0	0	0	1
15	1.0	Brainstem	5	I	0	0	0	1
16	2.5	Limbic	6	V	1	1	2	1
Group 2. Benign tremulous parkinsonism—not PD pathologically								
17	0.8	0 ^b	0	II	1	1	1	0
18	0.2	Incidental ^c	1	III	2	1	0	3
19	1.0	0	0	II	1	1	0	2
20	0.8	0	0	I	1	0	0	0
21	0.2	0	0	III	0	0	0	1

アラビア数字のスコア 0～3 は半定量的評価を示し、本文「Pathological Methods (病理学的方法)」で定義した「なし」、「軽度」、「中等度」、「高度」に対応する。黒質の細胞喪失は、6つの亜領域スコアの平均値として示す。

^a複合ヘテロ接合 *parkin* 遺伝子変異の患者。

^b海馬の CA1 亜領域および鉤状回に限定して微細な TDP-43 病変 (まばらな微細糸状物およびニューロン細胞質内封入体の所見) がみられた。

^c嗅結節と梨状皮質に α シヌクレイン陽性沈着物が認められたが、脳幹にはみられなかった。

PD = パーキンソン病, N/A = データなし

パーキンソン病の病因

Pathogenesis of Parkinson's Disease

*,**,***Etienne C. Hirsch, PhD, Peter Jenner, PhD, DSc, FRPharmS, and Serge Przedborski, MD, PhD

*Université Pierre et Marie Curie–Paris 06, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moëlle Épinière, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France

**Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche U975, Paris, France

***Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 7225, Paris, France

Movement Disorders, Vol. 28, No. 1, 2013, pp. 24–30

パーキンソン病はよくみられる成人発症の神経変性疾患であるが、その病因は本質的に不明なままである。現在のところ、パーキンソン病の神経変性過程には、細胞自律的機序と非細胞自律的機序の両者が複合的に関与すると考えられている。細胞自律的機序としては、ミトコンドリアの生体エネルギー産生の変化、カルシウムホメオスタシスの調節異常、ミトコンドリア代謝回転異常などが提唱されて

いる。非細胞自律的機序としては、ミスフォールド(misfold)蛋白質のプリオン様挙動や神経炎症が挙げられる。提唱されているこれらの機序から、パーキンソン病における細胞死は病原性イベントの多因子カスケードにより引き起こされることが示唆され、パーキンソン病に対する有効な神経保護療法を行うには複数の薬剤を使用せざるをえないと考えられる。

● KEY WORD ● ドパミンニューロン, 炎症, 神経変性, ミトコンドリア, ミスフォールド (misfold) 蛋白質

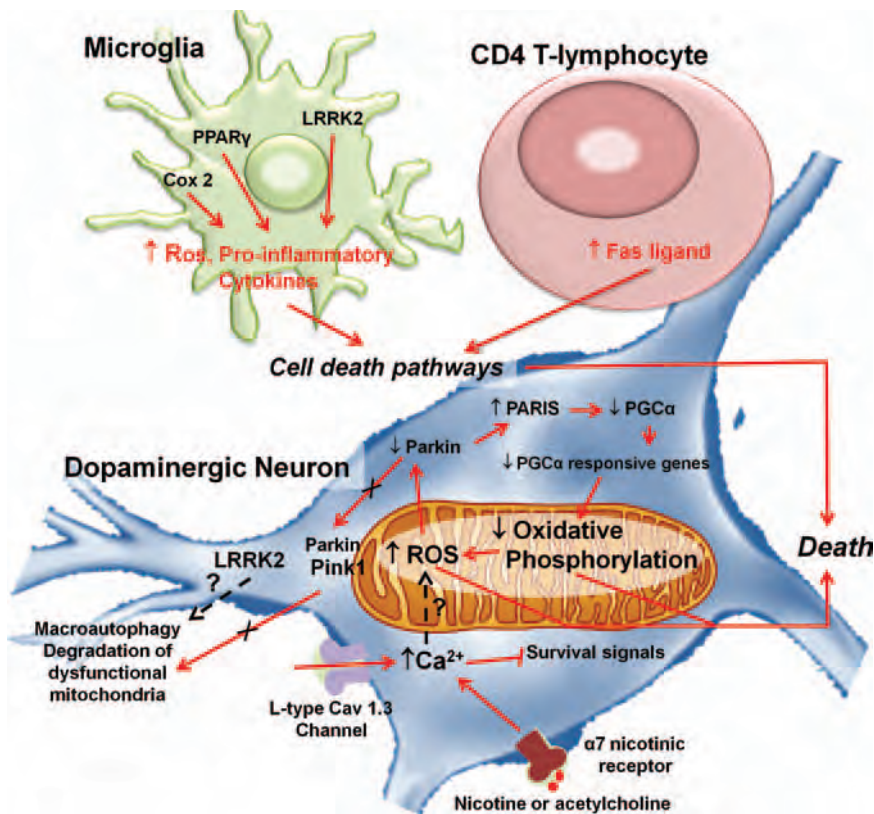


Figure 1 パーキンソン病における細胞死が細胞自律的機序および非細胞自律的機序による病原性イベントの多因子カスケードの結果であることを示す図。ここでは細胞自律的機序として、ミトコンドリアの生体エネルギー産生の変化、カルシウムホメオスタシスの調節異常、ミトコンドリア代謝回転異常を示した。ミトコンドリアのエネルギー産生および酸化的代謝を支配する遺伝子の多くは、転写コアクチベーター PGC-1 α により調節される。パーキンソン病では PGC-1 α が異常調節されており、その原因として、PARIS と呼ばれる、Parkin と相互作用する基質の蓄積が考えられる。提唱されている非細胞自律的機序には、ミスフォールド (misfold) 蛋白質のプリオン様挙動や神経炎症がある。これらが複合的に関与して神経細胞死が始まり、その進行が拡大する。このような複合的な機序から、パーキンソン病の病因を単一の治療的介入により阻止または遅延させることは困難であると考えられる。

パーキンソン病の罹病期間は腹側線条体機能に対する ドパミン補充療法の影響を決定する

Parkinson's Disease Duration Determines Effect of Dopaminergic Therapy on Ventral Striatum Function

*Alex A. MacDonald, BSc, Oury Monchi, PhD, Ken N. Seergobin, MSc, Hooman Ganjavi, MD, PhD, Ruzbeh Tamjeedi, BA, and Penny A. MacDonald, MD, PhD

*Department of Psychology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Movement Disorders, Vol. 28, No. 2, 2013, pp. 153–160

早期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の認知機能障害に対するドパミン補充療法の効果には認知機能の種類によって差がみられるが、これは脳領域間における内因性ドパミンの変動によるという仮説がある。我々はこの仮説について検討した。黒質のドパミン産生細胞に広汎な変性が生じると、背側線条体のドパミン欠乏と運動異常が起こる。これとは対照的に、特に早期 PD では、腹側被蓋野のドパミン作動性細胞は比較的保たれている¹。上記の仮説によると、背側線条体を介する認知機能は、治療前に低下しているもののドパミン補充により改善し、一方、腹側被蓋野が神経支配する脳領域に依存する認知機能は、薬剤 off 時には正常であってもドパミン補充により悪化することが予測される。後者のパターンの原因としては、背側線条体介在性の運動症状に合わせて薬剤投与量を漸増することで、ドパミンが比較的豊富な腹側被蓋野により支配される脳領域では過量投与となることが考えられる^{2,3}。しかし、PD が進行するにつれ、腹側被蓋野の変性も強まる。その結果、腹側被蓋野が神経支配する脳領域 (腹側線条体等) により実行される認知機能に関し、障害が発生することが予測される。本研究では、既に腹側線条体の関与が

認められている報酬学習を用い、年齢をマッチさせた対照群を基準として、早期 (発症 5 年未満) および進行期 (発症 5 年超) PD 患者の成績をドパミン作動性薬剤 on 時および off 時に比較した。予測されたとおり、早期 PD 患者では、刺激 - 報酬随伴性学習の成績は、薬剤 off 時には正常であったがドパミン補充に伴い悪化した。病期がさらに進行した PD 患者では、刺激 - 報酬随伴性学習の成績は、対照群および薬剤 off 時の早期 PD 患者よりも不良であった。また、進行期 PD 患者の報酬学習成績はドパミン作動性薬剤により悪化せず、上記のドパミン過量投与仮説に一致する所見が認められた。しかし、進行期 PD 患者において、ドパミン補充により、背側線条体介在性の運動機能は改善したが、報酬学習成績は改善しなかった。

※日本語版注釈：文中の参考文献は下記をご参照下さい。

1. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003;39:889–909.
2. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:1–23.
3. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain* 1988;111:299–321.

● KEY WORD ● パーキンソン病, 認知, 線条体, ドパミン, 大脳基底核

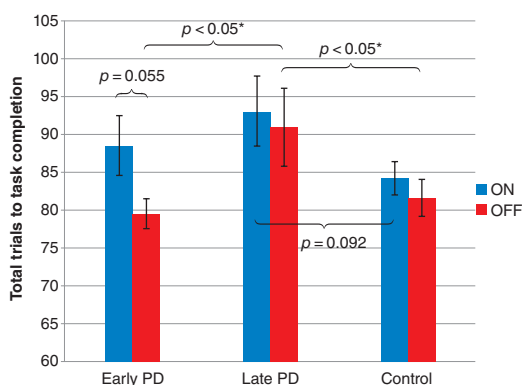


Figure 2 課題完了に要した平均試行回数。薬剤 on 時および薬剤 off 時の両実験セッションにおける早期 (5 年未満) および進行期 (5 年超) PD 患者ならびに対照被験者について示す。対照被験者はいずれのセッションでもドパミン補充を受けなかったが、マッチさせた PD 患者の薬剤 on/off 順に対応させて示している。エラーバーは平均値の標準誤差を示す。

運動症状発現前のパーキンソン病における認知機能低下速度：前向き試験（NEDICES）

Rate of Cognitive Decline in Premotor Parkinson's Disease: A Prospective Study (NEDICES)

****Álvaro Sánchez-Ferro, MD, Julián Benito-León, MD, PhD, Elan D. Louis, MD, MSc, Alex J. Mitchell, MRCPsych, José Antonio Molina-Arjona, MD, PhD, Rocío Trincado, MA, Alberto Villarejo, MD, PhD, and Félix Bermejo-Pareja, MD, PhD

*Department of Neurology, University Hospital "12 de Octubre," Madrid, Spain

**Department of Medicine, Faculty of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain

***Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas, Madrid, Spain

****Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Movement Disorders, Vol. 28, No. 2, 2013, pp. 161–168

これまでの研究で、パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）の早期における認知機能低下が実証されている。この認知機能低下がいつ開始するのか、また、この認知機能低下の進行がPDの運動症状発現前の時期に加速するのか否かについては不明である。Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) コホートの高齢者（65歳以上）を対象に、地域住民に基づく前向き試験を行い、次の3群で認知機能低下速度を比較した。すなわち、(1) PDでない高齢者の対照群、(2) PDの診断が確定した患者群（試験開始時の1994～1995年にPDと診断）、(3) 運動症状発現前のPD患者群（試験開始時にはPDと診断されなかったが、追跡調査時の1997～1998年にPDと診断）である。本試験における2回の来院時に37項目のMini-Mental State Examination (37-MMSE) を実施した。対照群2,429例を含む被験者2,487例（年齢、72.8 ± 6.0歳）には、運動

症状発現前のPD症例21例とPD診断確定症例37例が含まれた。試験開始時の37-MMSEの平均スコアは、PD診断確定症例で28.5 ± 4.7、運動症状発現前のPD症例で28.1 ± 4.6、対照群で29.9 ± 5.0であった ($p = 0.046$)。3年間の追跡調査期間中、PD診断確定症例では37-MMSEスコアに2.4 ± 4.6ポイントの低下が認められ、運動症状発現前PD症例の0.2 ± 4.1ポイントおよび対照群の0.3 ± 4.0ポイントの低下と比べて有意であった（Kruskal-Wallis検定、 $p = 0.03$ ）。NEDICESコホートにおいて、PD診断確定症例の認知機能検査スコアは、運動症状発現前のPD症例および対照群を上回る速度で低下していた。運動症状発現前のPD症例および対照群における認知機能の低下速度は同程度であった。今回のデータから、運動症状発現前のPDにおいて全般的認知機能の低下は生じないことが示唆される。

● KEY WORD ● 認知機能, 高齢者, 疫学, パーキンソン病, 運動症状発現前の症状, 地域住民に基づく試験

Table 2 追跡調査中の 37-MMSE スコアの低下

	Controls (n = 2429)	Premotor PD cases (n = 21)	Prevalent PD cases (n = 37)
All participants	0.3 [0.0] ± 4.0	0.2 [-1.0] ± 4.1	2.4 [1.0] ± 4.6
Age strata			
Tertile 1 (≤68)	0.1 [0.0] ± 3.8 (66.6 ± 1.1)	-2.3 [-4.0] ± 2.9 (67.0 ± 1.0)	9.0 [9.0] ± NA (68.0 ± NA)
Tertile 2 (69-75)	0.1 [0.0] ± 3.7 (71.7 ± 2.0)	1.0 [1.0] ± 3.8 (71.7 ± 2.1)	1.7 [0.0] ± 4.4 (71.7 ± 2.0)
Tertile 3 (≥76)	0.3 [0.0] ± 4.1 (80.8 ± 3.9)	0.4 [-1.0] ± 4.5 (81.1 ± 3.8)	3.0 [2.0] ± 4.7 (80.0 ± 3.1)
Sex strata			
Male	0.2 [0.0] ± 4.0	1.5 [2.0] ± 4.0	1.6 [1.0] ± 3.2
Female	0.3 [0.0] ± 3.9	-0.8 [-2.0] ± 3.9	2.9 [2.0] ± 5.3
Educational level strata			
Illiterate	0.0 [0.0] ± 4.4	0.0 [2.0] ± 4.3	3.4 [3.5] ± 2.3
Can read and write	0.3 [0.0] ± 4.0	1.4 [2.0] ± 4.7	1.6 [1.5] ± 3.7
Primary studies	0.1 [0.0] ± 3.6	-1.7 [-2.0] ± 2.1	1.6 [0.0] ± 5.2
≥Secondary studies	0.6 [0.0] ± 4.3	1.5 [1.5] ± 6.4	7.0 [5.0] ± 8.2
Depressive symptoms or antidepressant use strata			
Yes	0.3 [0.0] ± 4.0	0.8 [-2.0] ± 5.8	3.7 [4.0] ± 4.7
No	0.3 [0.0] ± 4.0	0.2 [1.0] ± 3.6	1.5 [1.0] ± 4.4
Medications with central nervous system effects strata			
Yes	0.5 [0.0] ± 3.8	1.8 [2.0] ± 6.2	3.1 [3.0] ± 5.3
No	0.3 [0.0] ± 4.0	-0.2 [-1.0] ± 3.5	2.1 [1.0] ± 4.3
Geographical area strata			
Las Margaritas	0.4 [0.0] ± 4.0	0.5 [0.0] ± 5.0	1.8 [3.5] ± 3.9
Lista	0.2 [0.0] ± 4.0	-0.2 [-2.0] ± 3.0	3.7 [0.0] ± 6.8
Arévalo	0.4 [0.0] ± 4.0	0.1 [0.0] ± 4.1	2.1 [1.0] ± 3.8

平均値 [中央値] ± 標準偏差および頻度 (%) を示す。負の値は、試験開始時の 37-MMSE スコアが追跡調査時の 37-MMSE スコアよりも低いこと (すなわち、スコアの改善) を示す。正の値はいずれもスコアの低下 (すなわち、試験開始時の 37-MMSE > 追跡調査時の 37-MMSE) を示す。NA = 該当せず (この群の患者は 1 例のみであり、標準偏差は算出できなかった)。各年齢層の括弧内の数字は、その層に属する被験者の年齢の平均値 ± 標準偏差である。これらの値は、両症例群の年齢が 3 つの年齢層において対照群と同程度であったことを明示している。

Table 3 追跡調査中の 37-MMSE サブスコアの低下

	Controls (n = 2429)	Premotor PD cases (= 21)	Prevalent PD cases (= 37)	P value
Orientation (10 points)	0.3 (0.0) ± 1.3	0.5 (0.0) ± 1.1	1.2 (1.0) ± 2.0	.001
Immediate recall (3 points)	0.0 (0.0) ± 0.4	0.0 (0.0) ± 0.0	-0.1 (0.0) ± 0.2	.43
Attention and calculation (10 points)	-0.1 (0.0) ± 2.6	0.0 (0.0) ± 2.8	0.4 (0.0) ± 2.8	.53
Delayed recall (3 points)	0.1 (0.0) ± 1.2	-0.2 (0.0) ± 1.2	0.3 (0.0) ± 1.2	.29
Language (9 points)	0.0 (0.0) ± 1.3	-0.3 (0.0) ± 1.5	0.6 (0.0) ± 1.1	.012
Copying (2 points)	0.1 (0.0) ± 0.7	0.3 (0.0) ± 0.6	0.1 (0.0) ± 0.9	.16

平均値 (中央値) ± SD を示す。正の値はいずれも MMSE スコアの低下を示す。

データの比較には Kruskal-Wallis 検定を用いた。

レビー小体病におけるβアミロイドはアルツハイマー病様の脳萎縮と関連する

β-Amyloid in Lewy Body Disease Is Related to Alzheimer's Disease-Like Atrophy

***Hitoshi Shimada, MD, PhD, Hitoshi Shinotoh, MD, PhD, Shigeki Hirano, MD, PhD, Michie Miyoshi, MD, PhD, Koichi Sato, MD, PhD, Noriko Tanaka, MD, PhD, Tsuneyoshi Ota, MD, PhD, Kiyoshi Fukushi, PhD, Toshiaki Irie, PhD, Hiroshi Ito, MD, PhD, Makoto Higuchi, MD, PhD, Satoshi Kuwabara, MD, PhD, and Tetsuya Suhara, MD, PhD

*Molecular Imaging Center, Molecular Neuroimaging Program, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

**Section for Human Neurophysiology, Research Center for Frontier Medical Engineering, Chiba University, Chiba, Japan

Movement Disorders, Vol. 28, No. 2, 2013, pp. 169–175

本研究の目的は、アミロイド沈着がレビー小体病におけるアルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) 様の大脳皮質萎縮に関連するかどうかを検討することである。被験者は、認知症を伴うレビー小体病患者 15 例 [8 例はレビー小体型認知症 (dementia with Lewy body; DLB), 7 例は認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with dementia; PDD)], AD 患者 13 例, 健常対照 17 例であった。年齢, 性別および Mini-Mental State Examination スコアを患者群間でマッチさせた。すべての被験者において, 脳内アミロイド沈着の測定を目的とした ¹¹C-Pittsburgh Compound B (PIB) による PET スキャンおよび三次元 T1 強調 MRI を実施した。灰白質容積はボクセル・ベース・モルフォメトリーで推定した。関心容積解析も実施した。DLB/PDD 患者 15 例では 40% がアミロイド陽性であったのに対し, AD

患者は全例がアミロイド陽性であり, 健常対照群にアミロイド陽性例はいなかった。アミロイド陽性 DLB/PDD 患者および AD 患者では, 傍海馬領域と外側側頭および頭頂皮質にきわめて類似する皮質萎縮パターンが認められ, 皮質萎縮分布の 95.2% が重複していた。一方, アミロイド陰性 DLB/PDD 患者では, 健常対照群と比較して有意な皮質萎縮は認められなかった。海馬傍回の灰白質容積は, 健常対照群と比較した場合, アミロイド陽性 DLB/PDD 群および AD 群で 26%, アミロイド陰性 DLB/PDD 群で 10% 低下していた。本研究の結果から, DLB/PDD 患者におけるアミロイド沈着は AD 様の脳萎縮と関連することが示唆される。アミロイドに対する早期介入を行うことで, アミロイド沈着を伴う DLB/PDD 患者の AD 様萎縮を予防または遅延できる可能性がある。

● **KEY WORD** ● ボクセル・ベース・モルフォメトリー, レビー小体型認知症, 認知症を伴うパーキンソン病, アルツハイマー病, アミロイド PET

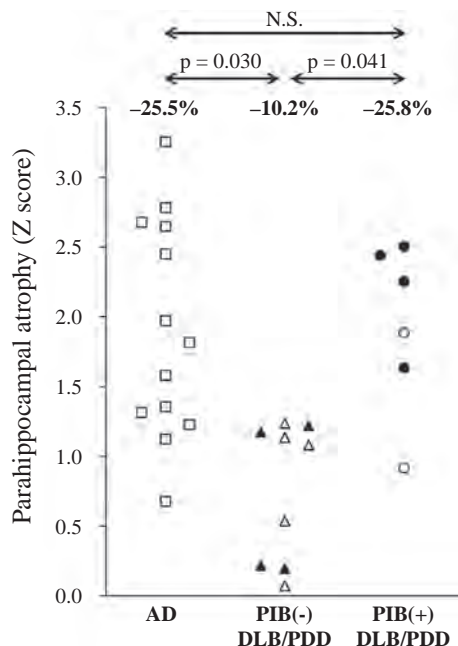


Figure 3 3群における傍海馬萎縮のZスコア。健常対照群との比較における傍海馬の灰白質容積低下の個別Zスコアを示す散布図。●および▲はDLB, ○と△はPDDを示す。

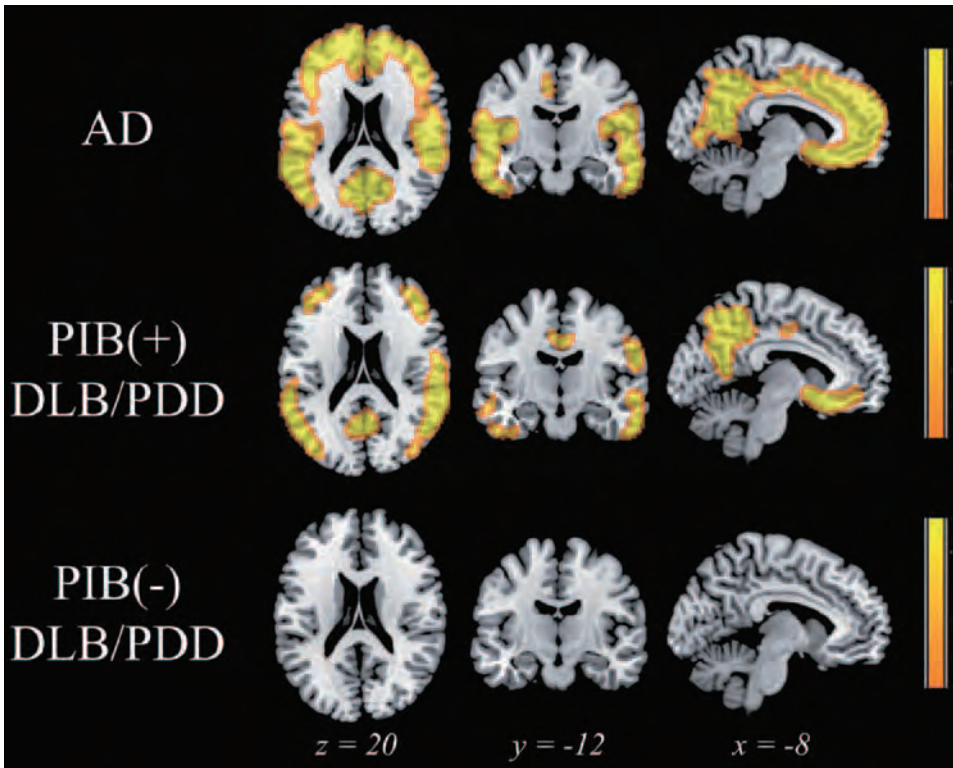


Figure 1 3つの患者群と対照群との間で¹¹C-Pittsburgh Compound B (PIB) 取り込みを比較した統計的パラメトリックマップ。AD, PIB (+) (アミロイド陽性) DLB/PDD および PIB (-) (アミロイド陰性) DLB/PDD の各群において、健常対照群との比較でアミロイド沈着の指標である分布容積比が有意に上昇した領域を観察した (family-wise error を補正, $p < 0.05$, extent threshold > 200)。

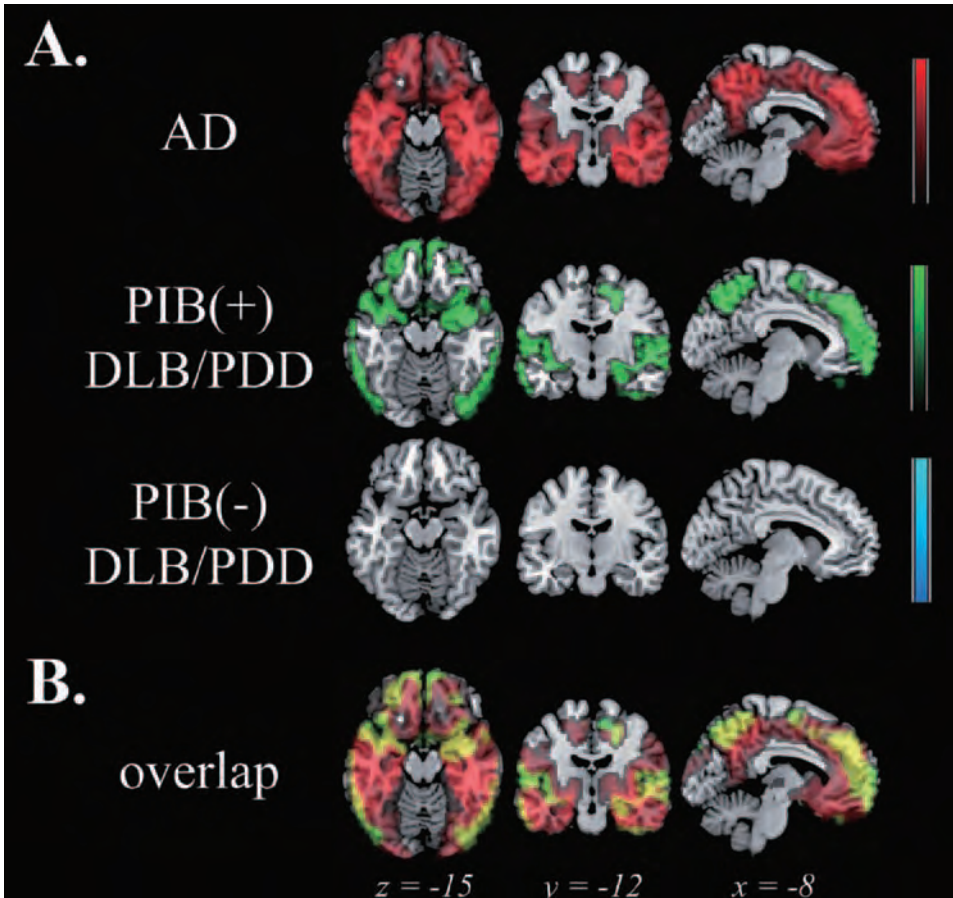


Figure 2 3つの患者群と対照群との間で灰白質容積を比較した統計的パラメトリックマップ。(A) AD, PIB (+) (アミロイド陽性) DLB/PDD および PIB (-) (アミロイド陰性) DLB/PDD の各群において、健常対照群との比較で灰白質容積の低下が認められた領域 (false discovery rate を補正, $p < 0.05$, extent threshold > 400)。 (B) 健常対照群との比較において PIB (+) (アミロイド陽性) DLB/PDD 群 (緑色) および AD 群 (赤色) で有意な萎縮が認められた脳領域の重複 (黄色)。

パーキンソン病における認知障害のスペクトル： データ主導のアプローチ

The Spectrum of Cognitive Disorders in Parkinson's Disease: A Data-Driven Approach

*.**Kathy Dujardin, PhD, Albert F.G. Leentjens, MD, PhD, Carole Langlois, MSc, Anja J.H. Moonen, MSc, Annelien A. Duits, PhD, Anne-Sophie Carette, MSc, and Alain Duhamel, PhD

*Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies, University of Lille 2, EA4559, Lille, France

**Neurology and Movement Disorders Department, Lille University Medical Center, Lille, France

Movement Disorders, Vol. 28, No. 2, 2013, pp. 183–189

本研究の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における認知障害の様々な臨床病型を、データ主導のアプローチを用いて特定することである。欧州の運動障害センター 2 施設の PD 患者 558 例 (リール: 403 例, マーストリヒト: 155 例) を対象とし、神経心理学的検査の結果をモデルに基づきクラスター解析した。クラスター数は、臨床的関連性および 3 つの統計学的基準 [cubic cluster criterion, pseudo F 統計量, total squared correlation ratio (R^2)] により決定した。クラスターの分離に関する質を評価するため、要因判別解析 (factorial discriminant analysis) を実施した。記述変数を用い、各クラスターの特徴をさらに検討した。5 クラスターモデルが臨床との関連性が最も高いと考えられた。この 5 つのクラスターとは、(1) 認知機能正常患者 (19.39%), (2) 認知障害はないが、軽度の認知処理速度低下 (mental slowing) がみられる患者 (41.29%), (3) 認知機能全体の効率の軽度低下がみられ、再認記憶

(recognition memory) を除く全認知機能領域に障害がある患者 (12.93%), (4) 高度の認知処理速度低下, 認知機能全体の効率低下, 記憶を含む全認知機能領域の高度障害がみられる患者 (23.88%), (5) 全認知機能領域にきわめて高度の障害がある患者 (2.51%) であった。認知機能正常患者は、他のクラスターの患者と比較し、年齢が有意に低く、正式な教育を受けた年数が長かった。後半の 3 つのクラスターに属する患者は、他の 2 つのクラスターの患者に比べ、運動症状がより重度であり、罹病期間が長く、体幹の徴候がより多く認められた。最後に挙げたクラスターでは、大部分の患者に認知症が認められた。本結果から、PD 患者の認知症状における不均質性が確認され、各認知機能領域で比較的高い能力が認められる認知機能正常患者から、きわめて高度に障害された患者まで、様々であることが裏付けられた。

● KEY WORD ● 認知, 行動, 認知症, クラスター解析

Table 1 クラスターの定義に用いた一連の認知機能変数

	Global efficiency	Attention and working memory	Verbal episodic memory	Executive functions	Speed of processing	Visuo-spatial abilities ^d
Lille	MMSE	WAIS-R forward digit span	Grober and Buschke 16-item free/cued word learning and recall test ^a	Stroop task ^b	SDMT	Construction subscale of the Mattis DRS
				Oral trail making Test ^c		MMSE pentagons
				Phonemic fluency (number of words beginning by "P" in 60s)		Clock drawing
				Semantic fluency (animals in 60s)		
Maastricht		WAIS-R backward digit span	RAVLT ^a	Stroop task ^b	WAIS-R symbol substitution test	Clock copying
			Trail making Test ^c			Clock drawing
			Phonemic fluency (number of words beginning by "F" in 60s)			Visual and object spatial perception test
			Semantic fluency (animals in 60s)			

MMSE = Mini Mental State Examination, WAIS-R = ウェクスラー成人知能検査改訂版 (Wechsler for Adults Intelligence Scale-Revised), RAVLT = レイ聴覚性言語学習検査 (Rey auditory verbal learning test), SDMT = Symbol Digit Modalities Test, DRS = 認知症評価尺度 (dementia rating scale)

^a これらの検査では、次の 3 つのパラメータで成績を評価した。すなわち、正しく自由再生された項目の割合 (すべての再生試行において正しく自由再生された単語の総数 / 提示した項目の総数), 遅延再生試行において正しく自由再生された項目の割合 (正しく自由再生された項目数 / リスト中の項目の総数), 再認 (recognition) 障害 (あり/なし) である。

^b 成績は、干渉指数 [干渉条件の成績 (所要時間) / 色の命名条件の成績 (所要時間)] および干渉条件での誤答数により評価した。

^c 成績は、柔軟性 (flexibility) 指数 (パート B の所要時間 / パート A の所要時間) により評価した。

^d それぞれの施設で実施した検査を考慮し、視空間能力は「障害あり」/「障害なし」で評価した。

Table 2 標準化神経心理学的検査のクラスター解析で特定された5つの患者サブグループの成績

	n	All	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
Number of subjects (%)	557	—	108 (19.39)	230 (41.29)	72 (12.93)	133 (23.88)	14 (2.51)
Score on MMSE (of 30)	523	27.09 (2.54)	28.48 (1.44) ³⁴⁵	28.11 (1.70) ³⁴⁵	26.35 (1.99) ¹²⁵	25.21 (2.94) ¹²	23.43 (2.62) ¹²³
WAIS-R forward digit recall (of 14)	488	6.27 (1.88)	7.36 (1.78) ²³⁴⁵	6.55 (1.71) ¹³⁴⁵	5.55 (1.66) ¹²	5.43 (1.76) ¹²	5.07 (1.69) ¹²
WAIS-R backward digit recall (of 14)	488	5.08 (1.83)	6.19 (1.74) ²³⁴⁵	5.38 (1.76) ¹³⁴⁵	4.30 (1.38) ¹²	4.28 (1.68) ¹²	3.79 (1.05) ¹²
Verbal episodic memory immediate free recall (%)	557	55 (16)	65 (12) ²³⁴⁵	60 (12) ¹³⁴⁵	46 (12) ¹²⁵	43 (14) ¹²⁵	31 (11) ¹²³⁴
Verbal episodic memory delayed free recall (%)	557	60 (21)	72 (16) ³⁴⁵	67 (17) ³⁴⁵	53 (18) ¹²⁵	47 (21) ¹²	32 (11) ¹²³
Verbal episodic memory recognition (% of impaired patients)	557	8.96	1.85 ⁴	4.35 ⁴	13.89	18.80 ¹²	21.43
Stroop: interference index	557	2.06 (0.73)	1.68 (0.29) ²³⁴⁵	1.88 (0.44) ¹³⁴⁵	2.20 (0.76) ¹²	2.50 (0.96) ¹²	3.01 (1.06) ¹²
Stroop: number of errors	557	4.40 (6.52)	1.03 (1.60) ²³⁴⁵	1.95 (2.44) ¹³⁴⁵	6.26 (5.27) ¹²⁵	7.66 (6.22) ¹²⁵	25.64 (6.16) ¹²³⁴
Trail Making Test: flexibility index	557	3.88 (2.76)	2.75 (1.21) ³⁴⁵	3.31 (1.75) ³⁵	5.55 (3.86) ^{12h5}	4.35 (2.96) ¹³⁵	9.03 (5.25) ¹²³⁴
Phonemic fluency (number of words in 60 s)	457	12.26 (5.03)	15.07 (4.80) ³⁴⁵	14.16 (4.44) ³⁴⁵	9.21 (3.77) ¹²	9.12 (3.62) ¹²	6.86 (3.80) ¹²
Semantic fluency (number of words in 60 s)	556	17.66 (6.51)	22.88 (5.34) ²³⁴⁵	20.30 (4.85) ¹³⁴⁵	11.58 (3.32) ¹²⁵	13.17 (4.88) ¹²⁵	8.43 (2.50) ¹²³⁴
Symbol substitution test (correct substitutions in 90 s)	536	35.56 (14.19)	56.12 (7.61) ²³⁴⁵	38.13 (5.98) ¹³⁴⁵	32.29 (4.66) ¹²⁵⁴	18.68 (5.17) ¹²³⁵	11.86 (6.89) ¹²³⁴
Visual abilities (% of impaired patients)	557	14.16	3.70 ³⁴⁵	6.96 ⁴⁵	15.28 ¹	30.08 ¹²	50.00 ¹²

言語エピソード記憶の再認 (recognition) 能力と視覚能力 (障害のある患者割合を提示) を除き, 平均値 (標準偏差) を示す。各パラメータに関し, 有意な群効果が認められた (Kruskal-Wallis 検定, $p < 0.05$)。事後比較で有意な群間差が認められた場合, 上付き数字で示す (各数字は有意差が認められた群を示す)。n は, 該当する変数に関して利用可能であった観察件数である。MMSE = Mini Mental State Examination, WAIS-R = ウェクスラー成人知能検査改訂版 (Wechsler for Adults Intelligence Scale-Revised)

Table 3 特定された5つのクラスターの背景因子, 臨床的特徴, 治療的特徴

	n	All	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
Age ^a	557	63.42 (9.23)	57.14 (8.57) ²³⁴⁵	62.35 (8.84) ¹⁴⁵	65.69 (7.75) ¹	68.40 (7.80) ¹²	69.93 (6.49) ¹²
Sex ratio (% male)	557	60.75	60.19	60.87	62.50	60.15	57.14
Years of formal education ^a	557	11.15 (3.31)	12.96 (3.38) ²³⁴⁵	11.40 (3.17) ¹³⁴	10.08 (2.45) ¹²	10.03 (3.29) ¹²	9.50 (2.03) ¹
Disease duration (y) ^a	556	8.19 (6.38)	6.40 (5.48) ³⁴⁵	7.13 (5.76) ³⁴⁵	10.10 (6.86) ¹²	10.02 (6.99) ¹²	12.32 (6.11) ¹²
Score at the UPDRS part 3 ^a	489	20.10 (9.99)	16.24 (8.33) ³⁴⁵	18.10 (8.86) ³⁴	24.16 (10.79) ¹²	25.08 (10.64) ¹²	24.44 (6.41) ¹
Hoehn & Yahr Stage (median) ^a	547	2.50	2.00 ³⁴⁵	2.00 ³⁴⁵	3.00 ¹²	3.00 ¹²	3.00 ¹²
IADL (% of patients with full autonomy) ^a	532	40.71	61.76 ³⁴⁵	48.89 ³⁴⁵	29.17 ¹²	17.65 ¹²	7.14 ¹²
% Postural instability ^a	535	42.35	28.85 ³⁴⁵	32.30 ³⁴	59.72 ¹²	59.66 ¹²	71.43 ¹
% Dysarthria	538	36.92	33.33	34.96	40.27	41.33	35.72
% Dyskinesia	536	29.24	34.29	23.45	36.11	30.25	42.86
% Dementia ^a	557	12.37	0.00 ³⁴⁵	1.30 ³⁴⁵	16.67 ¹²⁵	32.33 ¹²⁵	78.57 ¹²³⁴
% Hallucinations ^a	553	20.04	13.20 ⁴	16.52 ⁴	19.45	30.54 ¹²	35.71
% Depression ^a	556	39.50	35.19 ⁴	30.87 ⁴	41.67	54.55 ¹²	64.28
% Apathy [*]	538	32.47	12.49 ²³⁴⁵	26.55 ¹⁴	43.05 ¹	52.46 ¹²	50.01 ¹
% REM sleep behavior disorders	403	32.01	26.47	32.12	25.00	39.77	42.86
% High Blood Pressure [*]	557	24.37	13.89 ⁴	26.09	19.44	30.83 ⁹	35.71
% Hyperlipidemia	462	26.78	22.22	31.89	25.00	24.75	14.29
% Diabetes	557	7.35	3.70	7.39	6.94	11.28	0.00
% Familial history of dementia	534	11.40	13.40	12.95	9.86	7.81	14.29
% Familial history of Parkinson's disease	543	18.38	24.51	17.70	14.08	18.46	7.14
% L-Dopa [*]	557	72.94	58.33 ³⁴	68.26 ³⁴	86.11 ¹²	84.96 ¹²	85.71
% Agonist ^a	557	49.28	61.11 ⁴⁵	55.22 ⁴	45.83	34.59 ¹²	21.43 ¹
% NMDA	557	20.61	27.78	18.26	12.50	22.56	21.43
% MAO-B inhibitor	557	8.96	11.11	10.43	8.33	5.26	0.00
% COMT inhibitor ^a	557	29.96	26.85	24.78 ³	43.06 ²	31.58	57.14
% Surgery ^a	557	11.47	5.56 ³	7.83 ³	22.22 ¹²	15.79	21.43
% Antidepressive drug [*]	557	16.85	9.26	14.78	23.61	21.80	28.57
% Benzodiazepine	557	15.05	19.55	11.74	16.67	19.55	14.29
% Antipsychotic ^a	557	2.51	0.00	1.74	5.56	3.01	14.29
% AchE inhibitor ^a	557	3.05	0.00 ⁴	1.30 ⁴	1.39	8.27 ¹²	14.29

^a 有意な群効果 ($p < 0.05$)。事後比較で有意な群間差が認められた場合, 上付き数字で示す (各数字は有意差が認められた群を示す)。n は, 該当する変数に関して利用可能であった観察件数である。UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, IADL = 手段の日常生活動作, NMDA = N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartate), MAO-B = モノアミンオキシダーゼ B (monoamine oxidase B), COMT = カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (catechol-O-methyl transferase), AchE = アセチルコリンエステラーゼ (acetylcholinesterase)

本態性振戦における脳内鉄蓄積：定量的 3 テスラ MRI 研究

Brain Iron Deposition in Essential Tremor: A Quantitative 3-Tesla Magnetic Resonance Imaging Study

*Fabiana Novellino, MD, Andrea Cherubini, PhD, Carmelina Chiriaco, PhD, Maurizio Morelli, MD, Maria Salsone, MD, Gennarina Arabia, MD, MSc, and Aldo Quattrone, MD

*Neuroimaging Research Unit, National Research Council, Catanzaro, Italy

Movement Disorders, Vol. 28, No. 2, 2013, pp. 196–200

神経変性疾患および正常な加齢に伴う脳内鉄蓄積が、いくつかの研究で明らかにされている。本態性振戦 (essential tremor; ET) では、この問題に関するデータが得られていない。本研究の目的は、ET 患者の脳内鉄含量を定量的 MRI T2* 緩和時間測定法により検討することである。ET 患者 24 例および年齢をマッチさせた健常対照被験者 25 例を対象とし、3T MRI スキャナーを用いて検討した。MRI プロトコールには、従来の撮像シーケンスおよび定量的 T2* 緩和時間測定法を用いた。全脳ボクセル解析の

結果、両側淡蒼球、黒質および右歯状核の T2* 値に有意差が認められた ($p < 0.001$, 非補正)。両側淡蒼球では、多重比較に関する family-wise-error (FWE) 補正後も、有意差は維持されていた ($p < 0.05$)。本研究により、ET 患者における脳内鉄蓄積の増加を示すエビデンスが初めて得られた。今回の結果から、小脳 / 小脳経路以外の運動系、具体的には淡蒼球が ET に関与している可能性が示唆される。

● KEY WORD ● 本態性振戦, 鉄, T2* 緩和時間測定法, 淡蒼球

Table 1 ET 患者の T2* 値に有意差 (対照群との比較) が認められた解剖学的領域

Area	Coordinates ^a			Cluster extent (uncorrected)	z-Score
	x	y	z		
Right pallidum	20	-6	-6	330	5.39 ^b
Left pallidum	-18	-4	-6	291	5.20 ^b
Right substantia nigra	12	-22	-12	144	4.87
Left substantia nigra	-12	-22	-18	66	4.21
Right dentate	12	-54	-38	20	3.47

有意性は $p < 0.001$ に基づく。

^a座標は MNI 標準脳。

^bFWE 補正後も $p < 0.05$ の有意性閾値を維持していた領域。

ET = 本態性振戦, MNI = Montreal Neurological Institute, FWE = family-wise-error

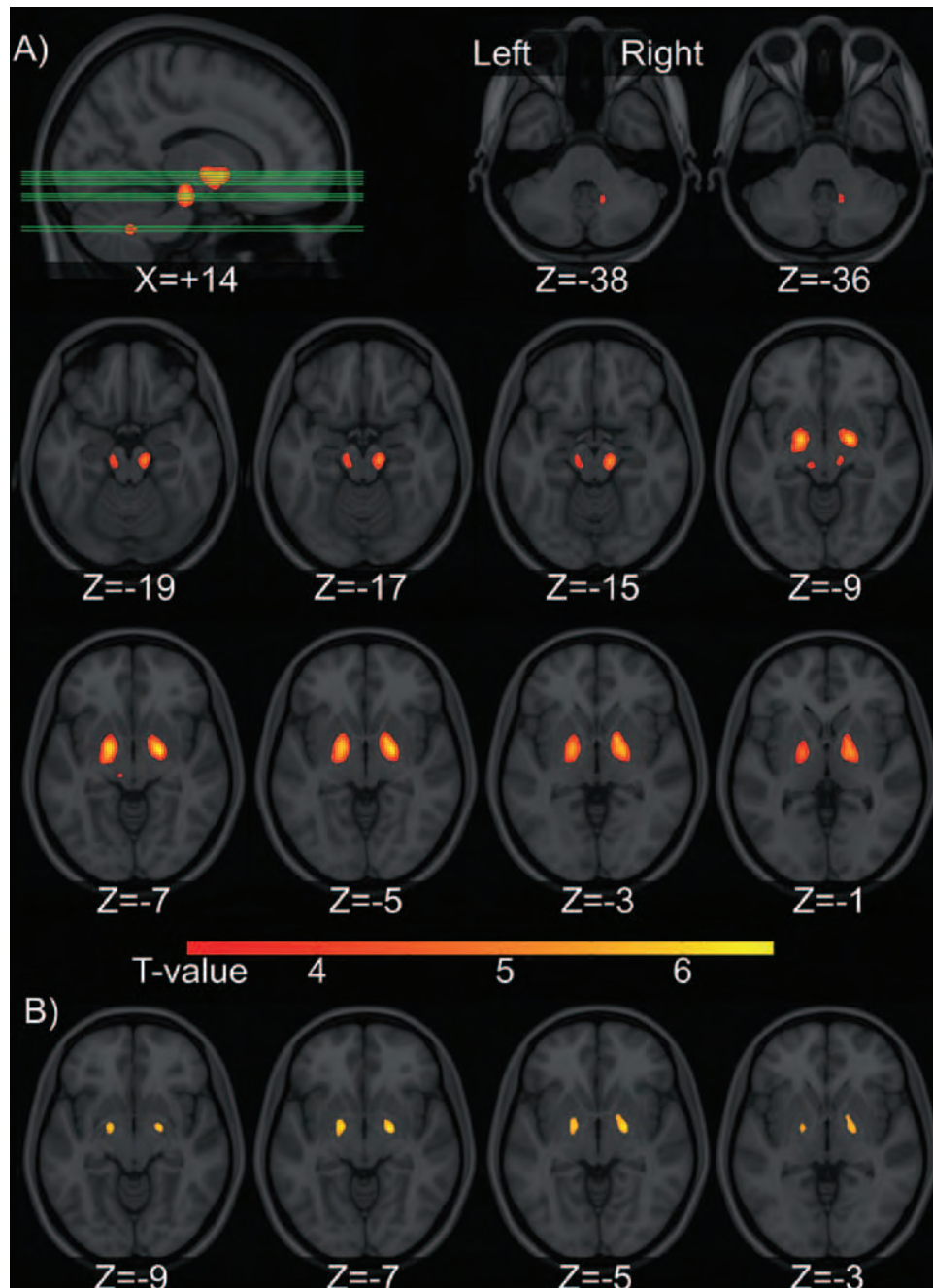


Figure 1 A: 鉄含量が、年齢をマッチさせた健常被験者よりもET患者で有意に高かった脳領域 ($p < 0.001$, 非補正, $T = 3.29$)。 $R2^*$ ($1/T2^*$, 単位: s^{-1}) 上昇領域を標準テンプレート上に重ねて表示し、各スライスの下にMNI座標を示す。全脳ボクセル解析では、両側淡蒼球、黒質および右歯状核の鉄含量に有意差が認められた。B: 両側淡蒼球における有意差は、多重比較に関するFWE補正後も維持された ($T = 5.31$)。

認知症リスクのあるパーキンソン病における βアミロイドと姿勢反射障害 / 歩行困難

β-Amyloid and Postural Instability and Gait Difficulty in Parkinson's Disease at Risk for Dementia

*Martijn L.T.M. Müller, PhD, Kirk A. Frey, MD, PhD, Myria Petrou, MA, MBChB, MS, Vikas Kotagal, MD, Robert A. Koeppe, PhD, Roger L. Albin, MD, and Nicolaas I. Bohnen, MD, PhD

*Departments of Radiology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

Movement Disorders, Vol. 28, No. 3, 2013, pp. 296–301

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における運動障害は、黒質線条体ドパミン作動性ニューロンの脱落に起因するが、姿勢反射障害および歩行困難 (postural instability and gait difficulty; PIGD) はドパミン作動性薬剤への反応性が低い。PIGD の所見は、PD における認知症 (dementia in Parkinson's disease; PDD) 発現のリスク因子でもある。これらの観察所見から、非ドパミン作動性の機序が体幹の運動障害の一因である可能性が示唆される。ここでは PET を用いた関連研究を実施し、認知症リスクのある PD 患者において、新皮質の βアミロイド沈着 (¹¹C-Pittsburgh Compound B を用いて画像化) および黒質線条体ドパミン作動性ニューロンの脱落 (¹¹C-dihydrotetrabenazine を用いて画像化) と、PIGD 症状重症度との関連性を検討した。PD 患者 44 例 [女性 11 例, 男性 33 例, 年齢: 69.5 ± 6.6 歳, 運動症状の罹病期間: 7.0 ± 4.8 年, 平均 Hoehn and Yahr

(HY) 病期: 2.7 ± 0.5] を対象に横断試験を行い、被験者は PET, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の Movement Disorder Society 改訂版による運動症状重症度評価 (MDS-UPDRS), 認知症評価尺度 (Dementia Rating Scale; DRS) による評価を受けた。線形回帰分析の結果 ($R^2_{adj} = 0.147$, $F_{4,39} = 2.85$, $p = 0.036$), PIGD の重症度上昇は、新皮質 ¹¹C-Pittsburgh Compound B 結合レベルの上昇と関連していたが ($\beta = 0.346$, $t_{39} = 2.13$, $p = 0.039$), 線条体 ¹¹C-dihydrotetrabenazine 結合, 年齢および DRS 総スコアとは関連がなかった。新皮質 βアミロイド沈着の増加は、¹¹C-Pittsburgh Compound B 結合レベルが低値の範囲にあっても、認知症リスクのある PD 患者における PIGD の重症度上昇と関連する。この所見は、PIGD の運動症状の特徴が PDD 発症のリスク因子である理由を説明するものと考えられる。

● **KEY WORD** ● パーキンソン病, βアミロイド, ドパミン, PET, UPDRS の Movement Disorder Society 改訂版 (MDS-UPDRS)

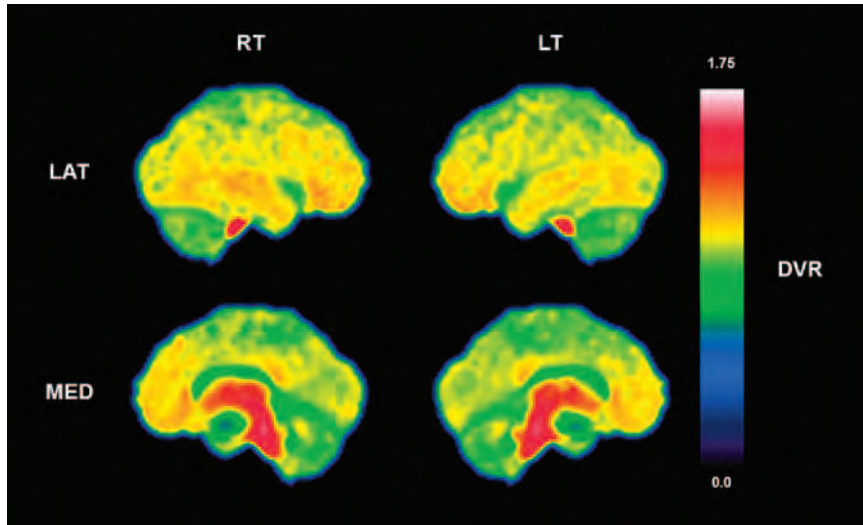


Figure 1 全被験者 44 例を平均した ^{11}C -Pittsburgh Compound B 結合の脳外側および内側のパラメトリック画像。全体的には低値の範囲であったが、帯状回、側頭葉および前頭葉に局所的な結合の上昇が観察された。脳幹および視床には、高い非特異的な白質 ^{11}C -Pittsburgh Compound B 結合が認められた。RT = 右, LT = 左, LAT = 外側, MED = 内側。

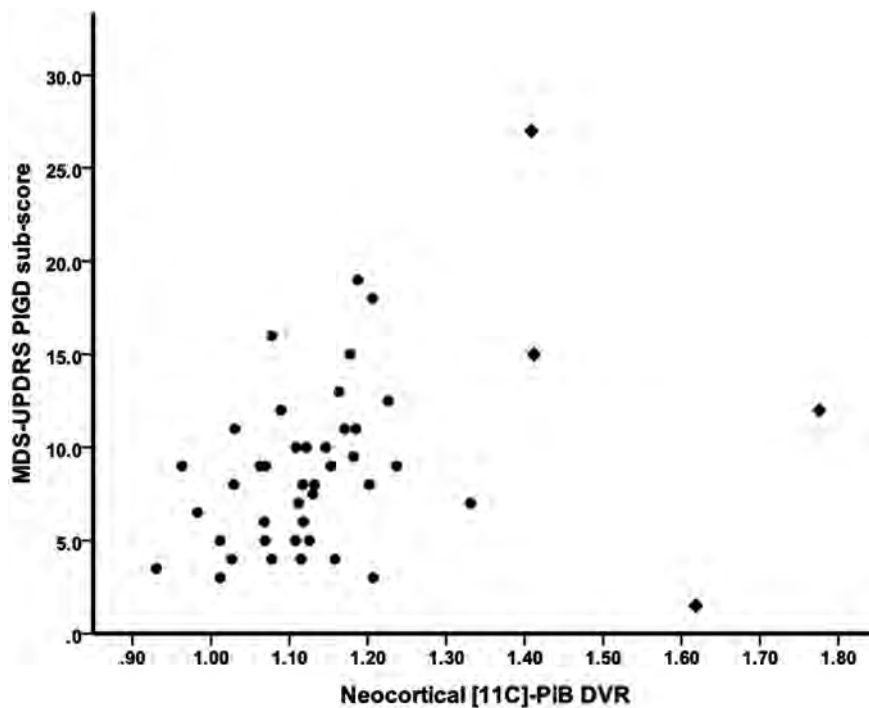


Figure 2 全被験者における新皮質 ^{11}C -Pittsburgh Compound B 結合と PIGD サブスコアとの関連を示す散布図。影響の大きい外れ値と考えられるプロットを、菱形で示す。

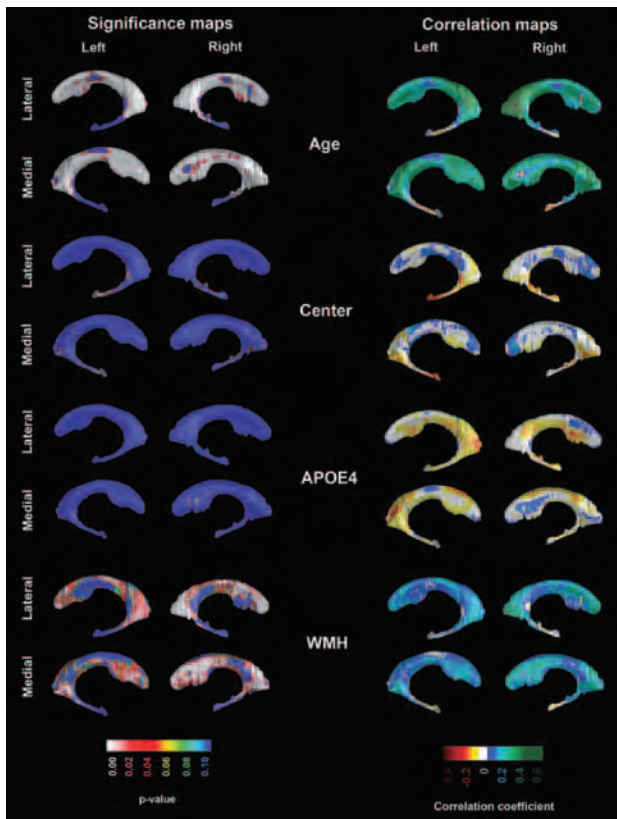


Figure 1 プールした全患者集団を対象に、脳室のラジアル距離と年齢、施設、アポリポ蛋白 E4 遺伝子型 (apolipoprotein E4 genotype; ApoE4)、白質病変 (white-matter hyperintensities; WMH) との関連を示す 3D マップ。左パネルは有意性、右パネルは相関性を示すマップである。統計マップの赤色および白色領域は統計学的有意性を示す ($p < 0.01$)。

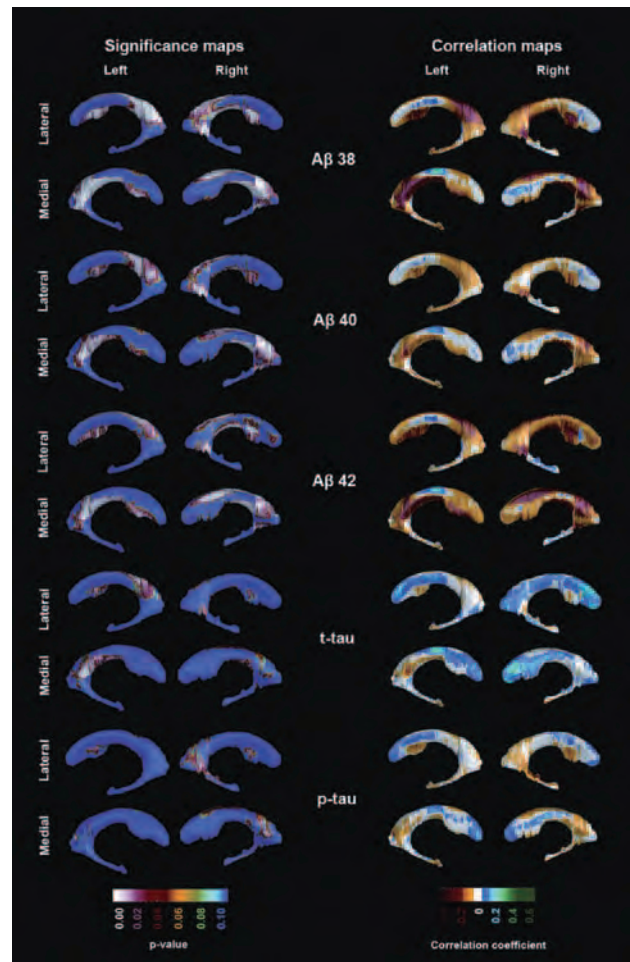


Figure 2 プールした全患者集団を対象に、CSF 中 A β および各々濃度と脳室のラジアル距離との関連を示す 3D マップ。左パネルは有意性、右パネルは相関性を示すマップである。統計マップの赤色および白色領域は統計学的有意性を示す ($p < 0.01$)。すべての結果について施設、年齢および ApoE4 で補正。

パーキンソン病における衝動制御障害に関する 前向きコホート試験

Prospective Cohort Study of Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease

*Jesse Bastiaens, BA, Benjamin J. Dorfman, BA, Paul J. Christos, DrPH, MS, and Melissa J. Nirenberg, MD, PhD

*Department of Neurology and Neuroscience, Weill Cornell Medical College, New York, New York, USA

Movement Disorders, Vol. 28, No. 3, 2013, pp. 327–333

衝動制御障害 (impulse control disorder; ICD) は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) に対するドパミンアゴニスト療法の重篤となりうる副作用であるが、その発生率、経過およびリスク因子に関する前向きデータは得られていない。ICD の既往のない外来 PD 患者 (164 例) を対象に 4 年間の前向きコホート試験を実施した。本試験中にドパミンアゴニストを投与された全被験者について、ICD の新規発症を長期的に追跡調査した。ICD を発症した群 (ICD+ 群) と発症しなかった群 (ICD- 群) において試験開始時の患者背景を比較した。患者 46 例にドパミンアゴニストが投与されたが、うち 25 例は新規投与、21 例は継続投与であった。これら 46 例のうち 18 例 (39.1%) が ICD を新規発症した。ICD の発症時期は多様であり、ドパミンアゴニスト療法開始後 3.0 ~ 114.0 ヶ月 (中央値 23.0 ヶ月) であった。試験開始時の患者背景は、ICD+ 群

と ICD- 群で類似していた。試験開始時において、ICD+ 群のほうが ICD- 群よりも運動合併症の有病率が高かったが (61.1% 対 25.0%, $p = 0.01$)、両群のドパミン作動性薬剤の総使用量は同等であった (中央値, 150.0 対 150.0 レボドパ換算用量, $p = 0.61$)。ICD- 群に比べると、ICD+ 群では、試験開始時のカフェイン摂取率が高く (100% 対 66.7%, $p = 0.007$)、生涯喫煙率も高かった (44.4% 対 14.3%, $p = 0.04$)。ドパミンアゴニストの最大投与量は ICD+ 群のほうが ICD- 群よりも高かったが (中央値, 300.0 対 165.0 L-ドパ換算用量, $p = 0.03$)、ドパミンアゴニストの累積投与量は両群で同様であった。本結果を要約すると、PD における ICD の新規発症時期はきわめて多様であり、リスク因子として、喫煙、カフェイン摂取、運動合併症、ドパミンアゴニストの高用量投与が挙げられる。

● **KEY WORD** ● ドパミンアゴニスト, ドパミンアゴニスト離脱症候群, 衝動制御障害, 前向き試験, パーキンソン病

Table 2 ICD 発症の有無に基づく PD 患者の試験終了時の背景因子および臨床的特徴

Subject Characteristics	ICD+ (N = 18)	ICD- (N = 28)	P Value
Demographics			
Disease duration at endpoint, years (median, range)	5.5 (1.0–19.0)	7.0 (2.0–18.0)	0.84
Motor assessments			
Motor complications, N (%)	11 (61.1)	13 (46.4)	0.33
Dyskinesias, N (%)	5 (27.8)	4 (14.3)	0.28
Wearing off, N (%)	5 (27.8)	9 (32.1)	0.75
Off dystonia, N (%)	9 (50.0)	6 (21.4)	0.04
UPDRS ADL score (median, range)	7.5 (2.0–25.5)	9.5 (1.0–30.0)	0.52
Medications			
Total dopaminergic medication usage			
Total LEDD (median, range)	422.5 (150.0–2,730.0)	538.8 (40.0–1,380.0)	0.91
Months on dopaminergic therapy (median, range)	28.5 (5.0–114.0)	29.5 (4.0–150.0)	0.95
DAA usage			
Peak DAA-LEDD (median, range)	300.0 (75.0–450.0)	165.0 (50.0–400.0)	0.03
Duration of DAA treatment, months (median, range)	23.0 (3.0–114.0)	20.5 (4.0–150.0)	0.77
Cumulative DAA-LEDD (median, range)	4,706.3 (825.0–36,800.0)	3,290.0 (337.5–24,300.0)	0.39
Predominant DAA used (pramipexole), N (%) ^a	12 (66.7)	19 (67.9)	0.93
On L-dopa, N (%)			
L-dopa-LEDD (median, range)	200.0 (0.0–2,520.0)	300.0 (0.0–1,320.0)	0.92
Months on L-dopa (median, range)	4.0 (0.0–82.0)	9 (0.0–43.0)	0.93
On amantadine, N (%)	1 (5.6)	0 (0)	0.39
On MAOI, N (%)	7 (38.9)	11 (39.3)	0.98

^aICD を発症しなかった患者 1 例に rotigotine が投与されたのを除き、いずれの患者にもロピニロールが投与された。

Table 1 ICD 発症の有無に基づく PD 患者の試験開始時の背景因子および臨床的特徴

Subject Characteristics	ICD+ (N = 18)	ICD- (N = 28)	P Value
Demographics			
Age (mean \pm SD)	62.4 (\pm 10.2)	61.9 (\pm 10.5)	0.86
Age of PD onset (mean \pm SD)	56.7 (\pm 10.4)	57.0 (\pm 9.0)	0.92
Disease duration, years (median, range)	4.0 (1.0–19.0)	4.5 (0.0–14.0)	0.69
Female sex, N (%)	9 (50)	9 (32.1)	0.23
Right-handedness, N (%)	16 (88.9)	26 (92.9)	0.64
Right-side onset, N (%)	12 (66.7)	17 (68.0)	0.93
Married, N (%)	14 (77.8)	22 (78.6)	0.99
Ethnicity (% white), N (%)	16 (88.9)	24 (85.7)	0.99
College (or higher) education, N (%)	17 (94.4)	25 (89.3)	0.99
Social history			
Smoking history ^a , N (%)	8 (44.4)	4 (14.3)	0.040
Lifetime cigarette smoking, pack-years (median, range)	2.0 (0.0–90.0)	0.0 (0.0–32.4)	0.070
Current alcohol use, N (%)	16 (88.9)	18 (64.3)	0.090
Current alcohol use, drinks/day (median, range)	0.6 (0.0–5.0)	0.3 (0.0–3.5)	0.090
Current caffeine use ^b , N (%)	18 (100)	18 (66.7)	0.007
Current caffeine use, cups/day (median, range) ^b	1.0 (0.3–4.0)	0.8 (0.0–3.5)	0.060
Lifetime caffeine cup-years (median, range) ^b	72.0 (19.8–124.3)	37.5 (0.0–132.0)	0.040
Motor, disability, and ADL scores			
UPDRS motor score (mean \pm SD) ^c	33.9 (\pm 12.6)	33.7 (\pm 13.9)	0.97
Motor complications, N (%)	11 (61.1)	7 (25.0)	0.01
Dyskinesias, N (%)	3 (16.7)	3 (10.7)	0.67
Wearing off, N (%)	4 (22.2)	6 (21.4)	0.95
Off dystonia, N (%)	8 (44.4)	5 (17.9)	0.05
Modified H & Y stage (median, range)	2.0 (1.0–2.0)	2.0 (1.0–3.0)	0.05
UPDRS ADL score (median, range)	9.0 (2.0–14.0)	7.0 (1.0–24.0)	0.56
S&E ADL Scale (mean \pm SD)	88.6 (\pm 14.3)	91.3 (\pm 14.2)	0.54
Nonmotor assessments			
MMSE (mean \pm SD)	29.6 (\pm 0.6)	28.9 (\pm 1.5)	0.04
BAI (mean \pm SD)	10.4 (\pm 6.0)	8.6 (\pm 7.4)	0.39
BDI (mean \pm SD)	39.9 (\pm 6.1)	37.4 (\pm 7.8)	0.26
Current sleep disorder, N (%)	12 (66.7)	13 (46.4)	0.18
Current visual hallucinations, N (%)	3 (16.7)	1 (3.6)	0.28
Medication usage			
On any dopaminergic medication, N (%)	12 (66.7)	16 (57.1)	0.52
Total LEDD (median, range)	150.0 (0.0–2,320.0)	150.0 (0.0–1,510.0)	0.61
On DAA, N (%)	10 (55.6)	11 (39.3)	0.28
DAA-LEDD (median, range)	106.3 (0.0–450.0)	0.0 (0.0–450.0)	0.15
On L-dopa, N (%)	7 (38.9)	13 (46.4)	0.62
L-dopa-LEDD (median, range)	0.0 (0.0–2,000.0)	0.0 (0.0–1,450.0)	0.64
On amantadine, N (%)	3 (16.7)	0 (0.0)	0.05
On MAOI, N (%)	5 (27.8)	3 (10.7)	0.23
On antidepressants, N (%)	5 (27.8)	4 (14.3)	0.28
On benzodiazepines, N (%)	5 (27.8)	6 (21.4)	0.73
PMH			
PMH anxiety, N (%)	7 (38.9)	13 (46.4)	0.62
PMH depression, N (%)	7 (38.9)	8 (28.6)	0.47
PMH alcoholism/problem drinking, N (%)	3 (16.7)	3 (10.7)	0.67
FH			
PD, N (%)	6 (33.3)	8 (28.6)	0.75
Anxiety, N (%)	6 (33.3)	10 (35.7)	0.99
Depression, N (%)	11 (61.1)	9 (32.1)	0.05
Alcoholism/problem drinking, N (%)	5 (27.8)	8 (29.6)	0.89

^aごく軽微な喫煙歴 (<5 箱/年) の患者は除外。

^bICD を発症しなかった患者 1 例のデータが欠落している。

^cMotor fluctuation を伴う患者はいずれも「on」状態で評価。

Movement Disorders Vol. 28 No. 1**Introduction**

The Vatican Meeting on Neuroprotection for Parkinson's Disease

C. Warren Olanow, et al.

Movement Disorders October 2013 28:1–2

Reviews

Obstacles to the Development of a Neuroprotective Therapy for Parkinson's Disease

Fabrizio Stocchi and C. Warren Olanow

Movement Disorders October 2013 28:3–7

Parkinson's Disease: Evidence for Environmental Risk Factors

Karl Kiebertz and Kathryn B. Wunderle

Movement Disorders October 2013 28:8–13

The Genetics of Parkinson's Disease: Progress and Therapeutic Implications

Andrew B. Singleton, et al.

Movement Disorders October 2013 28:14–23

★ Pathogenesis of Parkinson's Disease

Etienne C. Hirsch, et al.

Movement Disorders October 2013 28:24–30

★ Parkinson's Disease and Alpha Synuclein: Is Parkinson's Disease a Prion-Like Disorder?

C. Warren Olanow and Patrik Brundin

Movement Disorders October 2013 28:31–40

Neuronal Vulnerability, Pathogenesis, and Parkinson's Disease

David Sulzer and D. James Surmeier

Movement Disorders October 2013 28:41–50

★ New Synaptic and Molecular Targets for Neuroprotection in Parkinson's Disease

Paolo Calabresi, et al.

Movement Disorders October 2013 28:51–60

Animal Models of Parkinson's Disease: Limits and Relevance to Neuroprotection Studies

Erwan Bezard, et al.

Movement Disorders October 2013 28:61–70

Biomarkers for Trials of Neuroprotection in Parkinson's Disease

Pankaj A. Agarwal and A. Jon Stoessl

Movement Disorders October 2013 28:71–85

Trial Designs Used to Study Neuroprotective Therapy in Parkinson's Disease

Anthony E. Lang, et al.

Movement Disorders October 2013 28:86–95

Trophic Factor Gene Therapy for Parkinson's Disease

Jeffrey H. Kordower and Anders Bjorklund

Movement Disorders October 2013 28:96–109

Cell Therapy for Parkinson's Disease: What Next?

Anders Bjorklund and Jeffrey H. Kordower

Movement Disorders October 2013 28:110–115

Movement Disorders Vol. 28 No. 2**Hot Topics**

New Inputs to Midbrain Dopaminergic Neurons: A New Corticobasal Ganglia Model?

Ines Trigo-Damas

Movement Disorders October 2013 28:124

Cholinergic Neurons: An Unexpected Source of Striatal Dopamine Release

Ledia F. Hernandez

Movement Disorders October 2013 28:125

Alpha-Synuclein Inoculation Initiates a Neurodegenerative Cascade in Nontransgenic Mice

Mathieu Bourdenx

Movement Disorders October 2013 28:126

Clinical Vignettes

Chediak-Higashi Syndrome Presenting as Young-Onset Levodopa-Responsive parkinsonism

Vikas Bhambhani, et al.

Movement Disorders October 2013 28:127–129

Commentary for “Chediak-Higashi Syndrome Presenting as Young-Onset Levodopa-Responsive Parkinsonism”

Alberto J. Espay

Movement Disorders October 2013 28:129–130

Review

★ Novel Nondopaminergic Targets for Motor Features of Parkinson's Disease: Review of Recent Trials

Lorraine V. Kalia, et al.

Movement Disorders October 2013 28:131–144

Featured Article

★ Neuropathological Findings in Benign Tremulous Parkinsonism

Marianna Selikhova, et al.

Movement Disorders October 2013 28:145–152

Research Articles

★ Parkinson's Disease Duration Determines Effect of Dopaminergic Therapy on Ventral Striatum Function

Alex A. MacDonald, et al.

Movement Disorders October 2013 28:153–160

★ Rate of Cognitive Decline in Premotor Parkinson's Disease: A Prospective Study (NEDICES)

Álvaro Sánchez-Ferro, et al.

Movement Disorders October 2013 28:161–168

★ β -Amyloid in Lewy Body Disease is Related to Alzheimer's Disease-Like Atrophy

Hitoshi Shimada, et al.

Movement Disorders October 2013 28:169–175

Cumulative Exposure to Lead and Cognition in Persons with Parkinson's Disease

Jennifer Weuve, et al.

Movement Disorders October 2013 28:176–182

★ The Spectrum of Cognitive Disorders in Parkinson's Disease: A Data-Driven Approach

Kathy Dujardin, et al.

Movement Disorders October 2013 28:183–189

Common Data Elements for Clinical Research in Friedreich's Ataxia

David R. Lynch, et al.

Movement Disorders October 2013 28:190–195

★ Brain Iron Deposition in Essential Tremor: A Quantitative 3-tesla Magnetic Resonance Imaging Study

Fabiana Novellino, et al.

Movement Disorders October 2013 28:196–200

Brain Dynamic Neurochemical Changes in Dystonic Patients: A Magnetic Resonance Spectroscopy Study
Malgorzata Marjańska, et al.
Movement Disorders October 2013 28:201–209

Analysis of *CYP2D6* Genotype and Response to Tetrabenazine
Raja Mehanna, et al.
Movement Disorders October 2013 28:210–215

Brief Reports

Enlarged Hyperechogenic Substantia Nigra as a Risk Marker for Parkinson's Disease
Daniela Berg, et al.
Movement Disorders October 2013 28:216–219

Sonographic Abnormality of the Substantia Nigra in Melanoma Patients
Jost-Julian Rumpf, et al.
Movement Disorders October 2013 28:219–224

Mitochondrial Membrane Protein Associated Neurodegeneration: A Novel Variant of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation
Eva C. Schulte, et al.
Movement Disorders October 2013 28:224–227

PANK2 and *CI9orf12* Mutations are Common Causes of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation
Mitra Ansari Dezfouli, et al.
Movement Disorders October 2013 28:228–231

The Glucocerebrosidase E326K Variant Predisposes to Parkinson's Disease, But Does Not Cause Gaucher's Disease
Raquel Duran, et al.
Movement Disorders October 2013 28:232–236

Enteric Alpha-Synuclein Expression is Increased in Parkinson's Disease But Not Alzheimer's Disease
Andrea Gold, et al.
Movement Disorders October 2013 28:237–241

Atypical Parkinsonism Due to a *D202N* Gerstmann-Sträussler-Scheinker Prion Protein Mutation: First In Vivo Diagnosed Case
Annika Plate, et al.
Movement Disorders October 2013 28:241–245

Movement Disorders Vol. 28 No. 3

Viewpoint

Developing Dopaminergic Cell Therapy for Parkinson's Disease—Give Up or Move Forward?
Olle Lindvall
Movement Disorders October 2013 28:268–273

Reviews

Clinicopathological Review of Pallidoniigroluysian Atrophy
Janice C. Wong, et al.
Movement Disorders October 2013 28:274–281

Surgical Treatment of Myoclonus Dystonia Syndrome
Anand I. Rughani and Andres M. Lozano
Movement Disorders October 2013 28:282–287

Hot Topics

Calcium as Main Trigger of Mitochondrial Oxidant Stress in Parkinson's Disease
Cristina Miguelez
Movement Disorders October 2013 28:288

Induced Pluripotent Stem Cells Can Be a Useful Disease Model for Understanding the Pathomechanisms of PARK2
Taku Hatano
Movement Disorders October 2013 28:289

FUS Gene Mutations Cause Essential Tremor: A Surprise But Also Confirms Genetic Heterogeneity of Essential Tremor
Antonella Macerollo and Kailash P. Bhatia
Movement Disorders October 2013 28:290

Clinical Vignettes

Slowing of Saccadic Eye Movements in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease
Niels Fockaert, et al.
Movement Disorders October 2013 28:291–293

Commentary for “Slowing of Saccadic Eye Movements in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease”
Maria Stamelou
Movement Disorders October 2013 28:293–294

Medical Images

Mydriasis in a Parkinson Disease Patient on Low-Dose Carbidopa/Levodopa
Daniel J. Burdick, et al.
Movement Disorders October 2013 28:295

Featured Articles

★ β -Amyloid and Postural Instability and Gait Difficulty in Parkinson's Disease at Risk for Dementia
Martijn L.T.M. Müller, et al.
Movement Disorders October 2013 28:296–301

★ Cerebrospinal Fluid A β Levels Correlate with Structural Brain Changes in Parkinson's Disease
Mona K. Beyer, et al.
Movement Disorders October 2013 28:302–310

Research Articles

The Current and Projected Economic Burden of Parkinson's Disease in the United States
Stacey L. Kowal, et al.
Movement Disorders October 2013 28:311–318

An Economic Model of Parkinson's Disease: Implications for Slowing Progression in the United States
Scott J. Johnson, et al.
Movement Disorders October 2013 28:319–326

★ Prospective Cohort Study of Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease
Jesse Bastiaens, et al.
Movement Disorders October 2013 28:327–333

Hip Fractures in People with Idiopathic Parkinson's Disease: Incidence and Outcomes
Richard W. Walker, et al.
Movement Disorders October 2013 28:334–340

Which Dyskinesia Scale Best Detects Treatment Response?
Christopher G. Goetz, et al.
Movement Disorders October 2013 28:341–346

Bladder Dysfunction in a Transgenic Mouse Model of Multiple System Atrophy
Mathieu Boudes, et al.
Movement Disorders October 2013 28:347–355

Sensory Tricks in Primary Cervical Dystonia Depend on Visuo-tactile Temporal Discrimination
Georg Kägi, et al.
Movement Disorders October 2013 28:356–361

Disrupted Cerebellar Connectivity Reduces Whole-Brain Network Efficiency in Multiple System Atrophy

Chia-Feng Lu, et al.

Movement Disorders October 2013 28:362–369

Latah: An Indonesian Startle Syndrome

Mirte J. Bakker, et al.

Movement Disorders October 2013 28:370–379

Brief Reports

Caffeine Consumption and Risk of Dyskinesia in CALM-PD

Anne-Marie A. Wills, et al.

Movement Disorders October 2013 28:380–383

A Case of α -Synuclein Gene Duplication Presenting with Head-Shaking Movements

Kaori Itokawa, et al.

Movement Disorders October 2013 28:384–387

Lewy Body Pathology in a Patient with a Homozygous Parkin Deletion

Saori Miyakawa, et al.

Movement Disorders October 2013 28:388–391

Characterization of Peripheral Hematopoietic Stem Cells and Monocytes in Parkinson's Disease

Natalja Funk, et al.

Movement Disorders October 2013 28:392–395