



Movement Disorders

日本語版 Vol.6 No.1 February 2018

監 修

水野 美邦

順天堂大学 名誉教授

宇川 義一

福島県立医科大学医学部神経内科学講座 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

愛媛大学医学部附属病院 薬物療法・神経内科 特命教授

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

編集委員 (五十音順)

協和発酵キリン株式会社は費用面での援助を行っておりますが、本企画は特定の薬剤の処方誘引あるいは企業の営利を企図するものではありません。

一部、国内での承認外の情報が含まれる場合がございますが、本企画はこれを推奨するものではありません。薬剤の使用については製品添付文書をご参照ください。

Movement Disorders

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor

A. Jon Stoessl
Vancouver, British Columbia, Canada

Assistant Editor

Maria Stamelou
Athens, Greece

Managing Editor

Julie Nash
Phone: 919-267-6831
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

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 ©2017 by the Movement Disorder Society. This material is published by Wiley Publishing Japan K.K. with the permission of the Movement Disorder Society. The Movement Disorder Society takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner. This material is supported by an educational grant from Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. for the purpose of furthering medical education in Japan.

Japanese edition 2018
ISSN 1881-901X

© 2018 Wiley Publishing Japan K.K.

Tokyo Office: Koishikawa Sakura Building 4F, 1-28-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan

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

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

e-mail: ProductionJapan@wiley.com

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.6 No.1 February 2018

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 愛媛大学医学部附属病院
薬物療法・神経内科 特命教授

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

■ 生前の臨床像により進行性核上性麻痺は予測できるか？	2
■ パーキンソン病における PBB3 PET 撮像：タウおよび他の蛋白質との結合に関するエビデンス	4
■ 間欠的シータバースト刺激によりパーキンソニズムの実験モデルにおいて ドパミン依存性皮質線条体シナプス可塑性と運動行動が回復する：グリア細胞活性の潜在的役割	6
■ 運動症状の左右差はパーキンソン病患者における認知機能の等価性の獲得 (acquisition) に影響を及ぼす： 認知機能検査と機能的 MRI による検討	8
■ パーキンソン病における認知症のリスク因子としての軽度認知障害	10
■ パーキンソン病におけるタウ/ α -シヌクレイン比と炎症性蛋白質：予備的研究	12
■ パーキンソン病における視床下核の脳深部刺激術による錐体路の活性化	14
■ パーキンソン病患者におけるドパミンとパーソナリティ：視床下核の脳深部刺激術による知見	16
■ 2つの独立した前向きコホートにおける Movement Disorder Society の 前駆期パーキンソン病に関する研究向け診断基準	18
■ ウイルスを介した乏突起神経膠細胞 (oligodendroglia) の α -シヌクレイン発現による多系統萎縮症モデル	20
■ 起立時振戦に対する視床の脳深部刺激術：多施設共同国際登録研究	22
■ 本態性振戦に対する集束超音波治療，放射線治療 (radiosurgery)，DBS の費用対効果	24
■ Movement Disorders Table of Contents	26

Movement Disorders 日本語版について

Movement Disorders 日本語版は、International Parkinson and Movement Disorder Society の公式英文誌 Movement Disorders 掲載論文より、日本語版編集委員が特に興味深い論文を選定し、日本語翻訳版としてご紹介する刊行物です。

本誌巻末には、Movement Disorders 英文誌対象号に掲載された全論文の目次も掲載しておりますので、本誌未掲載の論文タイトルも是非ご覧ください。なお、英語原文のアブストラクトはすべて、Wiley Online Library 上の下記 URL より無料でご覧いただけます (本誌のご購読契約をされている施設・ご購読者様はオンラインにて全文を無料でご覧いただけます)。

【Movement Disorders 英文誌オンライン版 URL : [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1531-8257](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1531-8257)】

生前の臨床像により進行性核上性麻痺は予測できるか？

Which Ante Mortem Clinical Features Predict Progressive Supranuclear Palsy Pathology?

*,**Gesine Respondek, MD, Carolin Kurz, MD, Thomas Arzberger, MD, Yaroslau Compta, MD, Elisabet Englund, MD, PhD, Leslie W. Ferguson, MD, Ellen Gelpi, MD, Armin Giese, MD, David J. Irwin, MD, Wassilios G. Meissner, MD, PhD, Christer Nilsson, MD, Alexander Pantelyat, MD, Alex Rajput, MD, John C. van Swieten, MD, Claire Troakes, PhD, MSc, Keith A. Josephs, MD, MST, MSc, Anthony E. Lang, MD, Brit Mollenhauer, MD, Ulrich Müller, MD, Jennifer L. Whitwell, PhD, Angelo Antonini, MD, Kailash P. Bhatia, MD, Yvette Bordelon, MD, Jean-Christophe Corvol, MD, PhD, Carlo Colosimo, MD, FEAN, Richard Dodel, MD, Murray Grossman, MD, Jan Kassubek, MD, Florian Krismer, MD, PhD, Johannes Levin, MD, Stefan Lorenzl, MD, Huw Morris, MD, Peter Nestor, MD, Wolfgang H. Oertel, MD, Gil D. Rabinovici, MD, James B. Rowe, MD, Thilo van Eimeren, MD, Gregor K. Wenning, MD, PhD, Adam Boxer, MD, PhD, Lawrence I. Golbe, MD, Irene Litvan, MD, Maria Stamelou, MD, PhD, and Günter U. Höglinger, MD, for the Movement Disorder Society-Endorsed PSP Study Group

*Department of Neurology, Technische Universität München, Munich, Germany

**German Center for Neurodegenerative Diseases, Munich, Germany

Movement Disorders, Vol. 32, No. 7, 2017, pp. 995–1005

背景 -----
進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) は神経病理学的に定義される疾患であり、幅広い臨床病型を示す。

目的 -----
PSP を予測または除外する生存中の臨床像と検査所見を特定し、PSP の臨床診断基準を最適化する。

方法 -----
1996 年以降に公表された文献を対象に系統的レビューを行い、PSP を予測または除外しうる臨床像と検査所見を特定した。次に、病理学的に診断された PSP 患者と関連疾患の対照患者の診療録から標準化データを抽出し、本コホートにおける主要臨床像の感度、特異度、陽性適中率を算出した。

結果 -----
データベースの照会で特定された 4,166 編の論文のうち、269 編が所定の基準を満たした。文献レビューにより、PSP を予測可能である臨床像が特定され、これには眼球運動障害、姿勢反射障害、無動、認知機能障害の 4 つの

機能領域の所見が含まれた。バイオマーカーまたは遺伝的所見のうち、PSP の確実例の予測について高い信頼性が実証されたものはなかった。病理学的に診断された PSP 患者 206 例と病理学的に診断された関連疾患の対照患者 231 例 [大脳皮質基底核変性症 54 例、パーキンソン型多系統萎縮症 51 例、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 53 例、行動型 (behavioral variant) 前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia; FTD) 73 例] について、自然経過に関する質の高いオリジナルデータを手に入れた。本研究では、Richardson 症候群以外の臨床病型も含め、PSP を予測する臨床像が特定されたが、その感度と特異度は様々であった。

結論 -----
今回の結果から、PSP の臨床所見の多彩さと、Richardson 症候群以外の臨床病型の高い有病率が明らかになった。PSP の臨床診断を最適化するには、特異度と感度が高い非典型的臨床病型 (variant phenotype) の所見を活用すべきである。

(監訳：梶 龍児)

● **KEY WORD** ● 進行性核上性麻痺, 臨床像, 診断, 臨床病理学的 (clinico-pathological) 症例, 系統的レビュー

Table 2 病理学的に確認された患者コホートの背景データ

	PSP	CBD	MSA-P	PD	FTLD-bvFTD
N	206	54	51	53	73
Age at onset	66.2 ± 0.6 [41-91]	63.3 ± 1.3*	59.3 ± 1.3*** [40-80]	58.8 ± 1.5*** [40-80]	57.1 ± 1.0*** [35-74]
Age at death	74.0 ± 0.6 [54-94]	69.8 ± 1.2** [49-85]	66.8 ± 1.2*** [51-90]	73.1 ± 1.2 [56-90]	63.8 ± 1.2*** [41-84]
Disease duration	7.9 ± 0.3 [2-27]	6.8 ± 0.4 [3-12]	7.2 ± 0.4 [2-15]	14.6 ± 1.0*** [3-34]	6.7 ± 0.5 [1-20]

PSP, CBD, MSA-P, PD, FTLD-bvFTD (bvFTD を呈する FTLD) の確実例の背景データ。データは平均値 ± SD (範囲)。分散分析 (analysis of variance; ANOVA) と最小有意差法 (least significant difference; LSD) 法による事後検定: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (PSP との比較)。PSP = 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy), CBD = 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration), MSA-P = パーキンソン型多系統萎縮症 (multiple system atrophy with predominance of parkinsonism), PD = パーキンソン病 (Parkinson's disease), FTLD = 前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration), bvFTD = 行動型 (behavioral variant) 前頭側頭型認知症 (behavioral variant of frontotemporal dementia)

Table 4 PSP の予測における各臨床像の感度, 陽性適中率, 特異度 (%)

Clinical features	Sensitivity for					PPV for PSP	Spec. for PSP
	PSP	CBD	MSA-P	PD	FTLD-bvFTD		
Ocular motor dysfunction							
Vertical supranuclear gaze palsy	70.9	14.8	7.8	11.3	2.7	88	91
Vertical supranuclear gaze palsy within 3 years	29.6	9.3	2.0	3.8	0	88	97
Abnormal saccades	65.5	25.9	21.6	7.5	6.8	80	85
Abnormal saccades within 3 years	30.6	13.0	7.8	1.9	2.7	82	94
Nonspecific ocular symptoms	35.9	11.1	2.0	5.7	5.5	84	94
Postural instability							
Postural instability	82.0	48.1	90.2	75.5	16.4	58	46
Postural instability within 3 years	53.9	20.1	45.1	11.3	5.5	72	81
Postural instability within 1 year	44.7	13	23.5	5.7	1.4	74	90
Falls	78.6	37.0	66.7	66.0	8.2	64	59
Falls within 3 years	51.0	16.7	29.4	7.5	5.5	77	86
Falls within 1 year	37.4	11.1	13.7	3.8	0	84	94
Akinesia							
Parkinsonism, akinetic-rigid, predominantly axial, & levodopa-resistant	28.6	7.4	9.8	7.5	8.2	76	92
Parkinsonism, with tremor and/or asymmetric and/or levodopa-responsive	44.2	38.9	78.4	86.8	21.9	43	47
Progressive gait freezing within 3 years	1.9	0	0	0	0	100	100
Cognitive dysfunction							
Nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia	18.9	27.8	0	1.9	16.4	58	88
Nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia within 3 years	9.2	20.4	0	0	12.3	49	91
Apraxia of speech	4.4	18.5	0	3.8	2.7	39	94
Apraxia of speech within 3 years	1.0	7.4	0	0	2.7	25	97
Frontal dysfunction	57	66.7	21.6	28.3	86.8	50	46
Frontal dysfunction within 3 years	30	40.7	3.9	7.5	79.5	45	63
Corticobasal syndrome							
At least one of limb rigidity/akinesia/dystonia/myoclonus + at least 1 of apraxia/cortical sensory deficit/alien limb	12.6	22.2	2.0	1.9	2.7	62	93
Bulbar dysfunction							
Dysarthria	69.4	35.2	66.7	66.0	26.0	57	54
Dysarthria within 3 years	32.5	14.8	21.6	11.3	17.8	64	84
Dysphagia	65.0	37.0	62.7	43.4	41.1	56	55
Dysphagia within 3 years	23.8	11.1	11.8	5.7	20.5	62	87

PSP, CBD, MSA-P, FTLD-bvFTD (bvFTD を呈する FTLD) の臨床病理学的 (clinico-pathological) コホートにおける特定の症状の感度, PPV, 特異度。PSP = 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy), CBD = 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration), MSA-P = パーキンソン型多系統萎縮症 (multiple system atrophy with predominance of parkinsonism), PD = パーキンソン病 (Parkinson's disease), FTLD = 前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration), bvFTD = 行動型 (behavioral variant) 前頭側頭型認知症 (behavioral variant of frontotemporal dementia), PPV = 陽性適中率, Spec. = 特異度

パーキンソン病における PBB3 PET 撮像： タウおよび他の蛋白質との結合に関するエビデンス

PBB3 Imaging in Parkinsonian Disorders: Evidence for Binding to Tau and Other Proteins

*Alexandra Perez-Soriano, MD, Julieta E. Arena, MD, Katie Dinelle, Qing Miao, PhD, Jessamyn McKenzie, Nicole Neilson, Andreas Puschmann, MD, PhD, Paul Schaffer, PhD, Hitoshi Shinotoh, MD, Jenna Smith-Forrester, MSc, Elham Shahinfard, PhD, Nasim Vafai, MSc, Daryl Wile, MD, Zbigniew Wszolek, MD, PhD, Makoto Higuchi, MD, PhD, Vesna Sossi, PhD, and A. Jon Stoessl, MD

*Pacific Parkinson's Research Centre, Division of Neurology and Djavad Mowafaghian Centre for Brain Health, University of British Columbia & Vancouver Coastal Health, Vancouver, BC, Canada

Movement Disorders, Vol. 32, No. 7, 2017, pp. 1016–1024

背景および目的

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) 患者と、通常はタウオパチーと関連しない他の病態の患者を対象に、¹¹C-PBB3 PET を用い、タウ病変に対する選択的な局所結合を *in vivo* で検討する。

方法

PSP 患者 5 例、PSP の臨床症状を呈する *DCTN1* 変異保有者 1 例、無症候性 *SNCA* 重複保有者 3 例、多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) 患者 1 例、年齢が類似する健常対照被験者 6 例に ¹¹C-PBB3 をボラス注入し、70 分間にわたりダイナミック PET 撮像を実施した。各関心領域に対し、小脳白質を参照領域とする tissue reference Logan analysis を適用した。

結果

PSP 患者では、健常対照群との比較において、被殻、中脳、淡蒼球、黒質で ¹¹C-PBB3 の特異的取り込みが認められた。一般に、罹病期間が長いほど、また、臨床的な重症

度が進行しているほど、トレーサの集積が高度であった。PSP の臨床症状を呈する *DCTN1* 変異保有者では、被殻、頭頂葉、淡蒼球で結合上昇が認められた。*SNCA* 重複保有者では、淡蒼球、被殻、視床、腹側線条体、黒質、大脳脚橋核で ¹¹C-PBB3 結合の有意な上昇が認められた (両側 Student *t* 検定)。MSA 患者では、前頭葉、淡蒼球、中脳、頭頂葉、被殻、側頭葉、黒質、視床、腹側線条体で結合上昇が認められた。

結論

予測された通り、すべての PSP 患者で、大脳基底核におけるトレーサの集積上昇が認められた。また ¹¹C-PBB3 の結合は、通常、病的なタウ沈着を伴わない無症候性 *SNCA* 重複保有者や MSA 患者でも認められた。この所見から、¹¹C-PBB3 は α -シヌクレインにも結合する可能性が示唆される。

(監訳：近藤 智善)

● KEY WORD ● PBB3, PSP, *SNCA* 変異, タウ PET 撮像, MSA

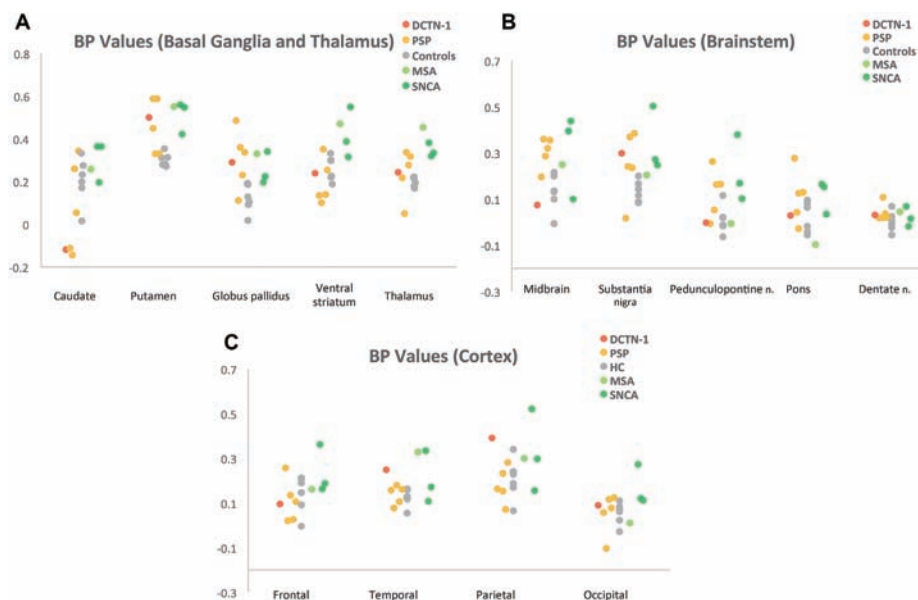


Figure 1 小脳白質を参照領域とする Logan analysis による全被験者の大脳基底核 (A)、脳幹 (B)、皮質 (C) の結合能 (binding potential; BP)。黄色の丸印は PSP 患者 (被殻、淡蒼球、中脳) で最高値が認められる)、オレンジ色の丸印は *DCTN1* 変異保有者 (被殻、淡蒼球、頭頂葉) で最高値が認められる)、灰色の丸印は健常対照被験者、薄緑色の丸印は MSA 患者 (前頭葉、淡蒼球、中脳、頭頂葉、被殻、側頭葉、黒質、視床、腹側線条体) で結合上昇が認められる)、濃緑色の丸印は *SNCA* 重複保有者 (被殻、淡蒼球、中脳、黒質、後頭葉) で結合上昇が認められる) を示す。

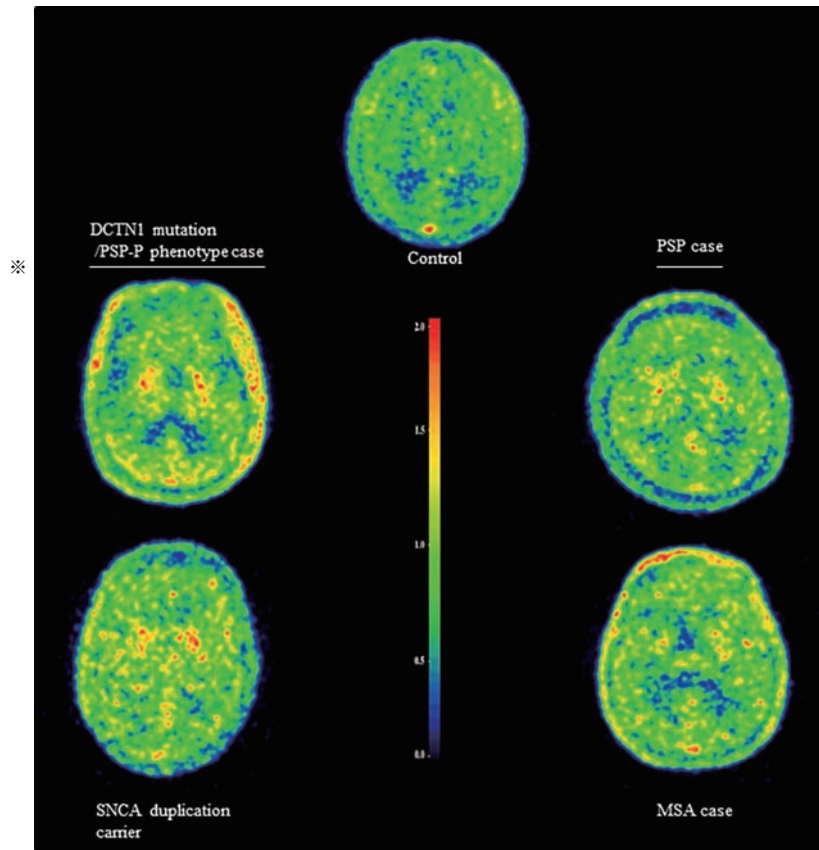


Figure 2 トレーサの注入から 50 ~ 70 分後のデータから推測した、標準化取り込み値比の PET 画像。黄色を含む暖色系は高い結合値、赤色は最高値を示す。1 列目：健常対照被験者の脳。局所的な特異的結合はみられない。2 列目：右側は PSP 患者、左側は PSP の臨床症状を呈する *DCTN1* 変異保有者。両者で大脳基底核に結合が認められるが、*DCTN1* 変異保有者では頭頂葉に取り込みがみられる。3 列目：*SNCA* 重複保有者と MSA 患者の PET 画像。無症候性 *SNCA* 重複保有者では大脳基底核にトレーサの著明な取り込み、MSA 患者では大脳基底核と皮質（前頭葉と頭頂葉）に軽度の取り込みがみられる。

※日本語版注釈：Figure 2 の下線箇所は、原著者に確認の上、正しい内容に変更しており、原著とは記載内容が異なります。

Table 3 病理学的所見と画像所見の要約

	Causative Gene Mutation	Tau Pathology	PBB3 Tau PET (Our Findings)	PBB3 Tau-PET (Reported)	AV1451 Tau-PET	THK-5351 Tau-PET
PSP		Predominance of 4R Tau filaments over 3R found as globose tangles; tufted astrocytes, straight filaments; twisted filaments	Basal ganglia and midbrain, increasing as disease progresses	Basal ganglia, midbrain, and cortex including white matter (unpublished)	Basal ganglia, midbrain. Inconsistent findings in dentate and frontoparietal cortex (Cho and colleagues, 2016a; Smith and colleagues, 2016; Whitwell and colleagues, 2016)	Basal ganglia, midbrain (Ishiki and colleagues, 2016) and parietooccipital cortex
PSP p phenotype	<i>DCTN1</i> p.K56R	Not known for specific mutation. Dynactin mutations show neuronal inclusions, dystrophic neurites, glial cytoplasmic inclusions, and axonal spheroids, negative for Tau, positive for ubiquitin and TDP-43.	Basal ganglia and parietal lobe	Not reported	Not reported	Not reported
Mutation carriers	<i>SNCA</i> genomic duplication	Widespread LBs, Lewy neurites in the cornu ammonis 2/3 region (Konno and colleagues, 2016b). Tau may be present, but mild.	Basal ganglia, PPN, SN	Not reported	Not reported	Not reported
MSA		Glial cytoplasmic granules, multiprotein content, mainly synuclein, ubiquitin, and P62. Tau may be present, but mild.	Basal ganglia, midbrain, and cortex	Autoradiography shows binding in basal ganglia and midbrain	Predominantly posterior putamen (Cho and colleagues, 2016b)	Not reported

間欠的シータバースト刺激によりパーキンソニズムの実験モデルにおいてドパミン依存性皮質線条体シナプス可塑性と運動行動が回復する：グリア細胞活性の潜在的役割

Intermittent Theta-burst Stimulation Rescues Dopamine-Dependent Corticostriatal Synaptic Plasticity and Motor Behavior in Experimental Parkinsonism: Possible Role of Glial Activity

*Fabrizio Cacace, MSc, Desirèe Mineo, PhD, Maria Teresa Viscomi, PhD, Emanuele Claudio Latagliata, PhD, Maria Mancini, PhD, Valeria Sasso, PhD, Anna Vannelli, PhD, Tiziana Pascucci, PhD, Valentina Pendolino, PhD, Elena Marcello, PhD, Silvia Pelucchi, PhD, Stefano Puglisi-Allegra, PhD, Marco Molinari, MD, Barbara Picconi, PhD, Paolo Calabresi, MD, and Veronica Ghiglieri, PhD

*Fondazione Santa Lucia, Istituto di Ricerca e Clinica a Carattere Scientifico (IRCCS), Rome, Italy

Movement Disorders, Vol. 32, No. 7, 2017, pp. 1035–1046

背景

最近の研究から、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の治療における反復経頭蓋磁気刺激の効果が支持されている。PD の進行は、皮質線条体の長期増強および長期抑制の喪失と相関を示す。グリア細胞の活性化も PD の徴候の 1 つである。アストロサイトは慢性神経炎症反応に関与するだけでなく、ドパミン (dopamine; DA) レベルも制御することから、グリア細胞の活性化が本分野ではますます注目されている。

方法

間欠的シータバースト刺激のプロトコルを用い、6-hydroxydopamine (6-OHDA) により一側性に障害したラットにおいて、線条体 DA レベル (*in vivo* のマイクロダイアリシス法で測定) に対する治療上の神経調節の効果を検討した。皮質線条体のシナプス可塑性に対する効果を、*in vitro* の細胞内および全細胞パッチクランプ法で検討した。また、stepping test と CatWalk システムにより運動行動を評価した。免疫組織化学的解析により、ニューロンおよびグリア細胞の形態学的変化を分析した。

結果

短期シータバースト刺激により、処置後 80 分の時点で、一側性に障害した PD ラットの線条体 DA レベルが上昇し、可塑性の完全な回復および運動能力の改善との相関が認められた。同じ時点において、最初期遺伝子 (immediate early gene) の活性化は線条体の有棘ニューロンに局限していた。また、アストロサイトとミクログリアにみられた過剰な反応も、シータバースト刺激後 80 分の時点で有意に減弱した (Bonferroni 法による事後検定)。

結論

今回の結果は、間欠的シータバースト刺激後に PD の線条体に生じる生理的適応を初めて示すものである。この知見が一助となり、PD の治療と DA 補充療法に伴う障害の予防において、間欠的シータバースト刺激が果たしうる現実的な役割が明らかになる可能性がある。

(監訳：宇川 義一)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 皮質線条体シナプス可塑性, 経頭蓋磁気刺激, グリア細胞, 長期増強

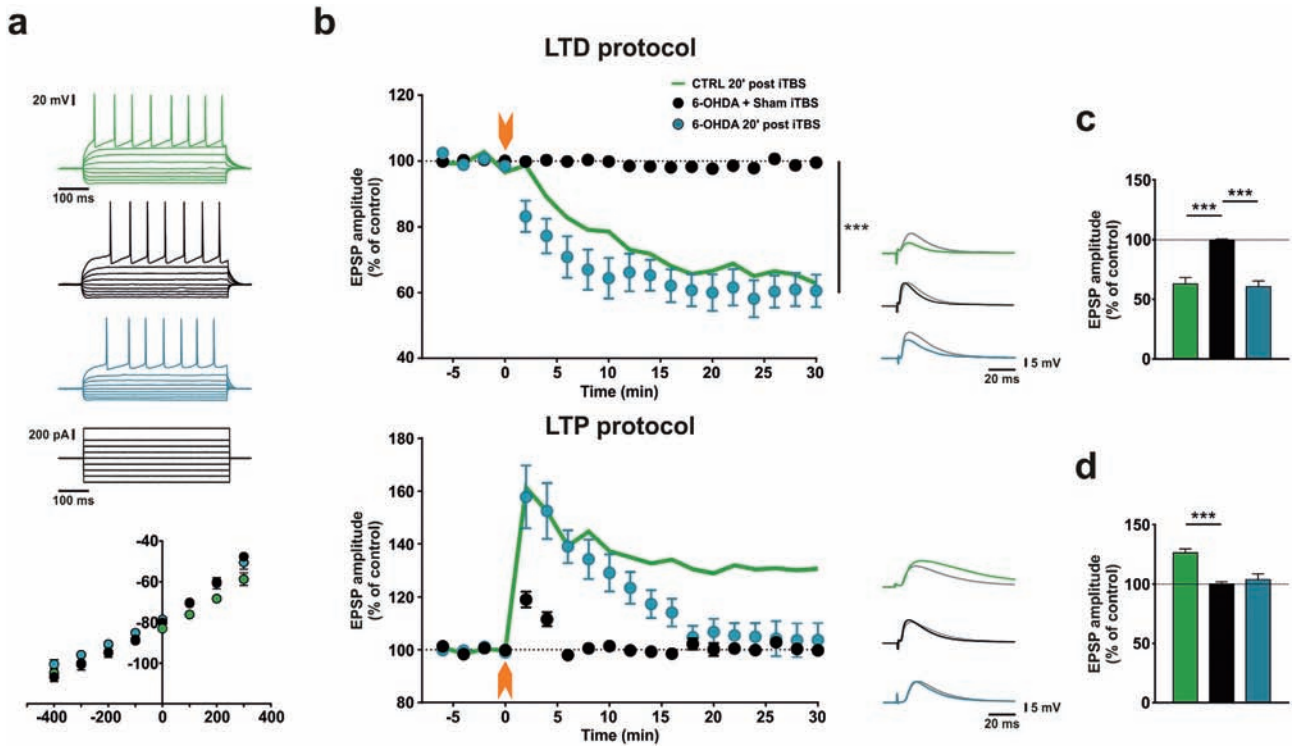


Figure 2 間欠的シータバースト刺激 (iTBS) の 20 分後に生じた皮質線条体シナプス可塑性の変化。 **a**, 上図: 対照 (CTRL) 群の iTBS 後 20 分時点, 6-hydroxydopamine (6-OHDA) + 擬似 iTBS 群の擬似 iTBS 後 20 分時点, 6-OHDA + iTBS 群の iTBS 後 20 分時点における線条体投射ニューロンの代表的な電流-電圧 (I/V) トレース。下図: 3 群の I/V の関連性を示すグラフ。 **b**, 上図: iTBS を実施した CTRL ラット (12 匹), 擬似 iTBS を実施した 6-OHDA 障害ラット (12 匹), iTBS を実施した 6-OHDA 障害ラット (12 匹) の有棘投射ニューロン (spiny projection neuron; SPN) における興奮性シナプス後電位 (excitatory postsynaptic potential; EPSP) の振幅の経時変化。長期抑制 (long-term depression; LTD) のプロトコルの適用前後に測定し, 高周波数刺激 (high frequency stimulation; HFS) 前の基礎値に対する割合 (%) で示した。右側には, HFS 前 (灰色の線) および HFS 後 30 分時点 (群別に色分け) における代表的な EPSP のトレースを示す。スケールバーはすべてのトレースで 20 ms/5 mV である。橙色の矢印は HFS プロトコルの実施時点を示す。二元配置分散分析: 相互作用, $F_{36,594} = 12.01$, $p < 0.001$ 。6-OHDA 障害ラットの iTBS 後 20 分時点 (12 匹) 対 6-OHDA 障害ラットの擬似 iTBS 後 20 分時点 (12 匹), HFS 後 30 分時点: Bonferroni 法による事後検定, $***p < 0.001$ 。下図: iTBS を実施した CTRL ラット (11 匹), 擬似 iTBS を実施した 6-OHDA 障害ラット (11 匹), iTBS を実施した 6-OHDA 障害ラット (10 匹) の SPN における, 長期増強 (long-term potentiation; LTP) のプロトコルによる誘発後の EPSP の振幅の経時変化。HFS 前 (灰色の線) および HFS 後 30 分時点 (群別に色分け) の代表的なトレースを示す。二元配置分散分析: 相互作用, $F_{36,468} = 7.35$, $p < 0.001$ 。6-OHDA 障害ラットの iTBS 後 20 分時点 (10 匹) 対 6-OHDA 障害ラットの擬似 iTBS 後 20 分時点 (11 匹), HFS 後 30 分時点: Bonferroni 法による事後検定, $p > 0.05$ 。 **c**: ヒストグラムは, LTD のプロトコルを適用し, HFS 後 30 分時点における EPSP の振幅を示す (CTRL ラットの iTBS 後 20 分時点 対 6-OHDA 障害ラットの擬似 iTBS 後 20 分時点: Bonferroni 法による事後検定, $***p < 0.001$, 6-OHDA 障害ラットの iTBS 後 20 分時点 対 6-OHDA 障害ラットの擬似 iTBS 後 20 分時点: Bonferroni 法による事後検定, $***p < 0.001$)。 **d**: ヒストグラムは, LTP のプロトコルを適用し, HFS 後 30 分時点における EPSP の振幅を示す (CTRL ラットの iTBS 後 20 分時点 対 6-OHDA 障害ラットの擬似 iTBS 後 20 分時点: Bonferroni 法による事後検定, $***p < 0.001$, 6-OHDA 障害ラットの iTBS 後 20 分時点 対 6-OHDA 障害ラットの擬似 iTBS 後 20 分時点: Bonferroni 法による事後検定, $p > 0.05$)。

運動症状の左右差はパーキンソン病患者における 認知機能の等価性の獲得 (acquisition) に影響を及ぼす： 認知機能検査と機能的 MRI による検討

Motor-Symptom Laterality Affects Acquisition in Parkinson's Disease: A Cognitive and Functional Magnetic Resonance Imaging Study

*Pei Huang, MD, Yu-Yan Tan, MD, PhD, Dong-Qiang Liu, PhD, Mohammad M. Herzallah, MD, PhD, Elizabeth Lapidow, BA, Ying Wang, MD, Yu-Feng Zang, MD, Mark A. Gluck, PhD, and Sheng-Di Chen, MD, PhD

*Department of Neurology and Institute of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China

Movement Disorders, Vol. 32, No. 7, 2017, pp. 1047–1055

背景および目的

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における非対称性の運動症状は認知機能に影響を及ぼす可能性がある。本研究では、PD 患者における運動症状の左右差が、フィードバックに基づく連合学習に影響を及ぼすか否かを検討し、その背景の神経機構を機能的 MRI で探索した。

方法

薬剤未投与の早期 PD 患者 63 例〔左側に症状がみられる薬剤未投与患者 (left-onset medication-naïve patients; L-naïve) 29 例, 右側に症状がみられる薬剤未投与患者 (right-onset medication-naïve patients; R-naïve) 34 例〕および背景をマッチさせた健常対照被験者 (normal controls; NC) 38 例を対象とした。獲得性等価性課題 (Acquired Equivalence Task)〔獲得 (acquisition), 保持 (retention), 一般化 (generalization) の各相を含む〕と安静時機能的 MRI を実施した。行動関連評価項目として、課題の各相における学習の正確度と反応時間を記録した。安静時機能的 MRI データの解析では局所均一性を検討し、局所均一性の左右差により、線条体における大脳半球の機能的な非対称性を評価した。

結果

L-naïve では、R-naïve および NC との比較において、獲得 (acquisition) の相 (フィードバックに基づく連合学習) に有意に多くのエラーがみられ〔混合モデルによる分散分析 (ANOVA) と Tukey honest significant difference (HSD) 検定による事後解析〕, 一方、R-naïve の成績は NC と同様に良好であった。保持 (retention) および一般化 (generalization) の相では、学習の正確度に 3 群間の有意差はなかった。反応時間について 3 群間に有意差はみられなかった。L-naïve 群では、獲得 (acquisition) の相のエラーと右背側吻側被殻の局所均一性との間に逆相関が示された。R-naïve では、左右いずれの背側吻側被殻においても、NC との比較で局所均一性の有意な変化はなかった。

結論

PD 患者では、運動症状の左右差が、フィードバックに基づく連合学習に影響を及ぼす可能性があり、L-naïve が選択的に障害される。L-naïve で観察された連合学習の障害は、右背側吻側被殻の機能障害を背景とする可能性がある。

(監訳：山本 光利)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 大脳半球の非対称性, ドパミン, 連合学習, 安静時機能的 MRI

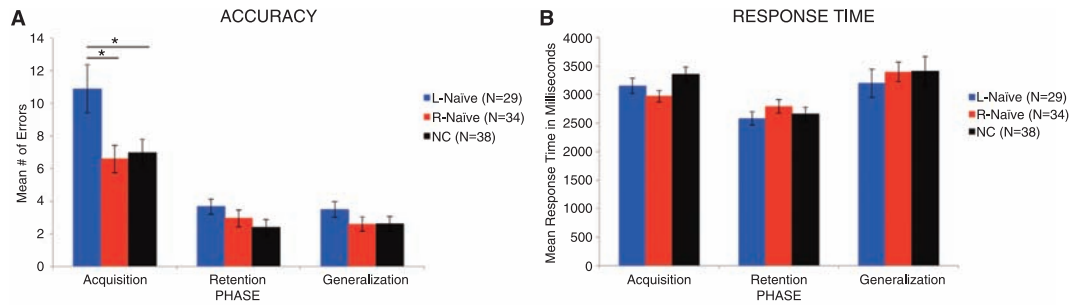


Figure 1 獲得性等価性課題 (Acquired Equivalence Task) の学習成績。(A) L-naive では、R-naive および NC との比較において、獲得 (acquisition) の相に有意に多くのエラーがみられた (混合モデルによる分散分析 (ANOVA) と Tukey honest significant difference (HSD) 検定による事後解析)。R-naive の獲得 (acquisition) の相における成績は、NC と同様に良好であった。保持 (retention) の相と一般化 (generalization) の相では、正確度に 3 群間の有意差はなかった。(B) 獲得 (acquisition) の相、保持 (retention) の相、一般化 (generalization) の相における反応時間には、L-naive, R-naive および NC 群間で有意差はなかった。

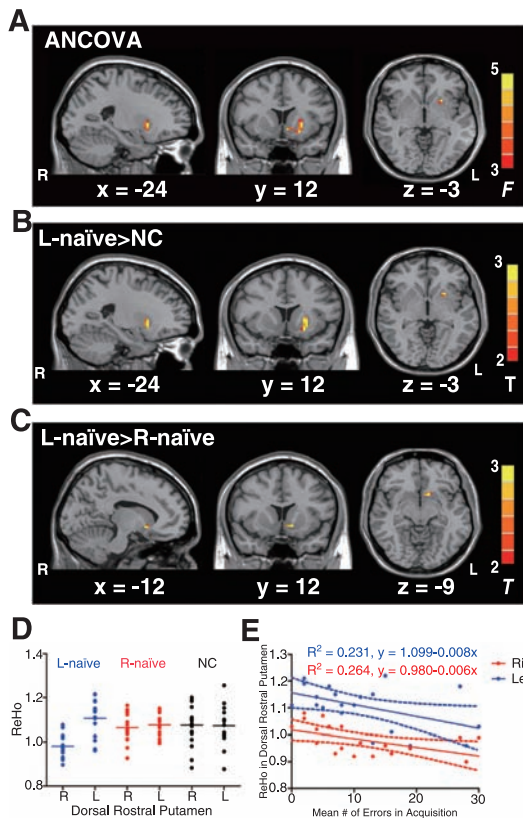


Figure 2 神経活動の非対称性の違いと、その学習との相関。(A) 線条体内の局所均一性 (regional homogeneity; ReHo) の左右差に関する、L-naive, R-naive, NC における共分散分析 (analysis of covariance; ANCOVA) (左線条体が示されている)。背側吻側被殻で有意差が認められた (一元配置共分散分析 (ANCOVA))。(B) L-naive および NC 群間の事後解析。L-naive 群の背側吻側被殻で ReHo の左右差が増大していた。(C) L-naive および R-naive 群間の事後解析。L-naive 群の背側吻側被殻では R-naive 群に比べて ReHo の左右差が増大していた。(D) 各群の両側背側吻側被殻における ReHo の活性を示す散布図。横線は ReHo の平均レベルを示す。ReHo の左右差に関する群間差は、L-naive 群の右背側吻側被殻における ReHo の低下によるものであった。(E) L-naive 群において、獲得 (acquisition) の相におけるエラーの平均件数は、右背側吻側被殻および左背側吻側被殻の ReHo の活性と逆相関を示した。

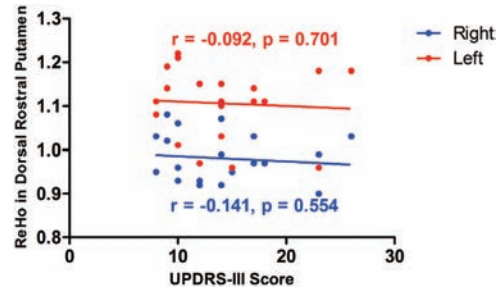


Figure 3 背側吻側被殻の ReHo の活性と Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) スコアとの相関。L-naive において、UPDRS Part III (運動機能) スコアと右または左背側吻側被殻の神経活動との間に、有意な相関は示されなかった。

Table 1 薬剤未投与 PD 患者と健常対照被験者の臨床的・人口学的特徴

	L-Naive (n = 29)	R-Naive (n = 34)	NC (n = 38)	P Value
Age (years)	57.3 (8.6)	59.6 (9.2)	58.5 (8.5)	0.580
Sex (M/F)	16/13	19/15	14/24	0.190
Education (years)	11.6 (3.4)	12.9 (3.3)	12.6 (2.6)	0.288
Disease duration (years)	2.7 (2.2)	2.2 (1.4)	—	0.799
UPDRS-III				
Tremor	1.9 (1.9)	1.6 (1.7)	—	0.545
Rigidity	3.6 (2.2)	3.9 (1.6)	—	0.203
Bradykinesia	5.0 (3.6)	4.1 (2.0)	—	0.204
Left-side symptoms	9.2 (4.0)	0.6 (1.2)	—	—
Right-side symptoms	0.8 (2.7)	8.4 (2.8)	—	—
Dominant-side symptoms	9.2 (4.0)	8.4 (2.8)	—	0.565
Non-dominant-side symptoms	0.8 (2.7)	0.6 (1.2)	—	0.415
Total score	14.9 (8.5)	13.2 (5.6)	—	0.391
MAI	-0.9 (0.2)	0.9 (0.2)	—	—
H & Y score	1.2 (3.0)	1.4 (0.4)	—	0.104
BDI-II	5.2 (3.3)	5.6 (3.3)	5.0 (2.7)	0.740
MMSE	28.8 (1.0)	28.7 (1.4)	29.0 (1.2)	0.363

データは平均値 (標準偏差)。MAI (motor asymmetry index) = (右側の症状 - 左側の症状) / (右側の症状 + 左側の症状)

パーキンソン病における認知症のリスク因子としての軽度認知障害

Mild Cognitive Impairment as a Risk Factor for Parkinson's Disease Dementia

*Jeroen Hoogland, MD, Judith A. Boel, MSc, Rob M.A. de Bie, MD, PhD, Ronald B. Geskus, PhD, Ben A. Schmand, PhD, John C. Dalrymple-Alford, PhD, Connie Marras, MD, PhD, Charles H. Adler, MD, PhD, Jennifer G. Goldman, MD, MS, Alexander I. Tröster, PhD, David J. Burn, MD, PhD, Irene Litvan, MD, PhD, and Gert J. Geurtsen, PhD, on behalf of the MDS Study Group "Validation of Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease"

*Department of Neurology, Academic Medical Center Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Movement Disorders, Vol. 32, No. 7, 2017, pp. 1056–1065

背景

International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) は最近、パーキンソン病における軽度認知障害 (Parkinson's disease with mild cognitive impairment; PD-MCI) の診断基準を策定した。

目的

今回の国際研究では、この診断基準のうち、包括的評価版 (レベル II) の予測的妥当性について、パーキンソン病における認知症 (Parkinson's disease dementia; PDD) の発症危険度との関連を判定することで評価する。

方法

4 件の研究からパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の認知機能に関する個別データを収集した。これらのデータには、レベル II 診断基準の適用に準じた患者背景、運動機能検査、抑うつ、神経心理学的検査、そして認知症への進展に関する長期追跡調査の情報が含まれた。生存分析を実施し、レベル II 診断基準の「認知症に至る認知機能低下」に関する予測上の価値 (認知症の相対危険度によって示される) を評価した。

結果

計 467 例の患者を対象とした。分析の結果、レベル II 診断基準による軽度認知障害の診断、年齢、PD の運動症状の重症度が、認知症の発症危険度と明確に関連することが示された。認知症の危険度は、神経心理学的機能の低下に伴って上昇する傾向がみられた。

結論

本研究は、PD-MCI のレベル II 診断基準の予測的妥当性を評価した、初の大規模国際研究である。本結果から、レベル II 診断基準による分類が、PD における認知症の危険度と明確かつ特異的に関連することが示された。今回の知見は、レベル II 診断基準の予測的妥当性を支持するものである。また、レベル II 診断基準から、患者背景や PD に特異的な既知の影響因子の枠を超え、認知症の発症危険度に関する重要かつ新たな情報が得られることが示された。

(監訳：坪井 義夫)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 軽度認知障害, 認知症, 神経心理学的検査, 生存分析

Table 4 PDD の危険度の評価に関する多変量 Cox 比例ハザードモデル

	β	SE	95% CI	HR (e^{β})	z-Statistic	P Value
Age (per year)	0.09	0.02	(0.05; 0.13)	1.09	4.36	<0.005
Sex (male)	0.26	0.29	(-0.32; 0.83)	1.29	0.88	0.38
Years of education	0.00	0.05	(-0.11; 0.10)	1.00	-0.06	0.95
PD-MCI -1 to -1.5 SD	0.71	0.45	(-0.18; 1.59)	2.02	1.56	0.12
PD-MCI -1.5 to -2 SD	1.24	0.45	(0.37; 2.11)	3.46	2.78	<0.01
PD-MCI below -2 SD	2.42	0.35	(1.73; 3.11)	11.25	6.89	<0.005
UPDRS-III*	0.03	0.01	(0.01; 0.06)	1.03	2.49	0.01
Depression indicator	-0.22	0.47	(-1.14; 0.70)	0.80	-0.47	0.64

モデル全体の χ^2 値 [自由度 (df), 8] は 97.5 であった ($p < 0.005$)。標準 (reference) としたカテゴリーは女性および認知障害なしの場合であった。連続変数のハザード比は、評価尺度の単位差 [年数および Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) * スコア] あたりで示す。

HR = ハザード比, SE = β の標準誤差, 95% CI = β に関する 95% 信頼区間

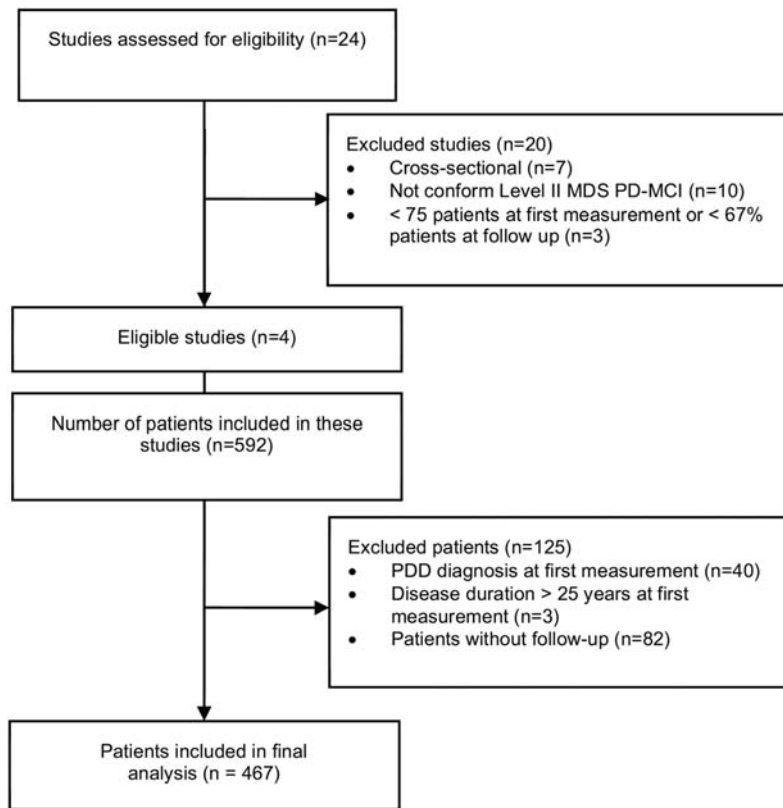


Figure 1 データ収集プロセスを示すフローチャート

Table 3 初回評価時および PDD への進展時の記述統計量

	AZSAND (n = 101)	CARPA (n = 112)	NZBRI (n = 136)	Toronto (n = 118)	Overall (n = 467)	
Age, years (mean, SD; range)	72.8 (8.5; 46-86)	65.7 (10.4; 32-84)	66.0 (8.2; 42-80)	71.1 (5.4; 60-84)	68.7 (8.8; 32-86)	
Sex, male (frequency, %)	66 (65.3)	59 (52.7)	87 (64.0)	81 (68.6)	293 (62.7)	
Education, years (mean, SD; range)	15.5 (2.6; 8-23)	11.6 (2.5; 7-18)	13.0 (2.9; 8-20)	15.9 (2.4; 8-20)	14.0 (3.1; 7-23)	
MMSE (median, IQR; range)	29 (27-30; 16-30)	28 (27-29; 22-30)	28 (26-29; 21-30)	29 (27-30; 22-30)	28 (27-29; 16-30)	
PD symptom duration, years (median, IQR; range)	8.0 (4.0-12.0; 0-23)	1.3 (1.0-1.8; 0-7)	4.0 (2.3-7.0; 1-20)	5.0 (3.0-9.8; 1-21)	4.0 (2.0-8.0; 0-23)	
UPDRS III* (median, IQR; range)	20 (11-31; 2-52)	15 (11-21; 5-39)	24 (17-32; 3-69)	20 (15-26; 1-48)	20 (13-28; 1-69)	
Positive indicator of depression (frequency, %)	29 (28.7)	10 (8.9)	28 (20.6)	2 (1.7)	69 (14.8)	
PD-MCI count (frequency, %)	No impairment	75 (74.2)	47 (42.0)	86 (63.3)	72 (61.0)	280 (60.0)
	-1 to -1.5 SD	10 (9.9)	24 (21.4)	15 (11.0)	18 (15.3)	67 (14.3)
	-1.5 to -2 SD	8 (7.9)	29 (25.9)	14 (10.3)	7 (5.9)	58 (12.4)
	below -2 SD	8 (7.9)	12 (10.7)	21 (15.4)	21 (17.8)	62 (13.3)
Conversion to PDD by cognitive classification (frequency/n, %)	No impairment	5 (41.7)	5 (23.8)	7 (28.0)	1 (9.1)	18/280 (6.4)
	-1 to -1.5 SD	1 (8.3)	4 (19.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	8/67 (11.9)
	-1.5 to -2 SD	1 (8.3)	5 (23.8)	4 (16.0)	2 (18.2)	12/58 (20.7)
	below -2 SD	5 (41.7)	7 (33.3)	11 (44.0)	8 (72.7)	31/62 (50.0)
Person years of follow-up by cognitive classification (years, years per event)	No impairment	208 (78.8)	299 (45.0)	295 (71.6)	138 (65.7)	940 (60.6)
	-1 to -1.5 SD	28 (10.6)	153 (23.0)	40 (9.7)	34 (16.1)	255 (16.5)
	-1.5 to -2 SD	18 (6.8)	164 (24.7)	25 (6.1)	10 (4.8)	217 (14.0)
	below -2 SD	10 (3.8)	48 (7.2)	52 (12.6)	28 (13.3)	138 (8.9)

IQR = 四分位範囲

パーキンソン病におけるタウ / α -シヌクレイン比と炎症性蛋白質：予備的研究

Tau/ α -Synuclein Ratio and Inflammatory Proteins in Parkinson's Disease: An Exploratory Study

*,**Manuel Delgado-Alvarado, MD, Belén Gago, PhD, Ana Gorostidi, PhD, Haritz Jiménez-Urbiet, MSc, Rosalía Dacosta-Aguayo, PhD, Irene Navalpotro-Gómez, MD, Javier Ruiz-Martínez, MD, PhD, Alberto Bergareche, MD, José F. Martí-Massó, MD, PhD, Pablo Martínez-Lage, MD, PhD, Andrea Izagirre, MHS, and María C. Rodríguez-Oroz, MD, PhD

*Neurodegenerative Disorders Area, Biodonostia Health Research Institute, San Sebastián, Spain

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

Movement Disorders, Vol. 32, No. 7, 2017, pp. 1066–1073

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の診断や進行に関して妥当性が確認されている脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中または血漿中バイオマーカーはない。

目的

PD の神経病理学的封入体および神経炎症に関連する蛋白質の CSF 中および血漿中濃度が、PD の診断や疾患重症度との関連において何らかの意味を持つか否かを検討する。

方法

α -シヌクレイン, アミロイド β 1-42, 総タウ, スレオニン 181 リン酸化タウの CSF 中濃度と, サイトカイン (インターロイキン 1 β , インターロイキン 2, インターロイキン 6, インターフェロン γ , 腫瘍壊死因子 α) の CSF 中および血漿中濃度を, PD 患者 40 例と健常対照被験者 40 例で検討した (ただし, サイトカインの血漿中濃度は, PD 患者 51 例と別の健常対照被験者 26 例で測定した)。また, 再現コホート (replication cohort) として, Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) のデータセットでも検討した。

結果

α -シヌクレイン, アミロイド β 1-42, 腫瘍壊死因子 α の CSF 中濃度は, 対照被験者に比べて PD 患者で低く, 総

タウ / α -シヌクレイン, リン酸化タウ / α -シヌクレイン, 総タウ / (アミロイド β 1-42 + α -シヌクレイン), リン酸化タウ / (アミロイド β 1-42 + α -シヌクレイン) の各比は, PD 患者で高かった。最良の曲線下面積は, リン酸化タウ / α -シヌクレイン比を単独で検討した場合 (0.86) と, これに CSF 中腫瘍壊死因子 α 濃度を組み合わせて検討した場合 (0.91, 感度: 92.9%, 特異度 75%, カットオフ値 \leq 0.71 の場合) に得られた。PPMI のデータベースでは, リン酸化タウ / α -シヌクレイン比とリン酸化タウ / (アミロイド β 1-42 + α -シヌクレイン) 比が, 対照被験者よりも PD 患者で高かった。血漿中サイトカイン濃度に群間差はなかったが, インターロイキン 6 濃度は Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part I (精神機能, 行動および気分), Part II (日常生活動作) および Part III (運動機能) スコアと正の相関を示した。

結論

CSF 中リン酸化タウ / α -シヌクレイン比は単独で検討した場合と, CSF 中腫瘍壊死因子 α 濃度および血漿中インターロイキン 6 濃度と組み合わせて検討した場合に, PD の診断と重症度のバイオマーカーとなる可能性がある。

(監訳: 野元 正弘)

● KEY WORD ● パーキンソン病, バイオマーカー, α -シヌクレイン, IL-6, 脳脊髄液

Table 1 PD患者と対照被験者の背景因子と臨床的および生化学的特徴

	PD (n = 51)	Controls (n = 64)	P Value
Age (years)	71.0 ± 6.2	68.2 ± 5.0	0.028
Sex (men)	28 (70%)	21 (53.8%)	0.168
Disease duration (years)	7.9 ± 4.1	—	
H & Y	2.3 ± 0.5	—	
UPDRS-III	22.2 ± 7.9	—	
<hr/>			
CSF	PD (n = 40)	Controls (n = 40)	
Aβ (pg/mL)	736.8 ± 239.1	877.6 ± 289.5	0.048 ^a
T-Tau (pg/mL)	231.2 ± 113.7	210.7 ± 115.9	0.656
P-Tau (pg/mL)	46.6 ± 17.8	46.2 ± 16.5	0.865
T-Tau/Aβ	0.3309 ± 0.193	0.279 ± 0.245	0.513
P-Tau/Aβ	0.0662 ± 0.0279	0.0593 ± 0.0368	0.600
α-synuclein (pg/mL) ^b	1,048.9 ± 492.0	1,170.3 ± 392.3	0.007 ^a
T-Tau/α-synuclein ^b	0.2379 ± 0.007	0.1654 ± 0.06	<0.001 ^a
P-Tau/α-synuclein ^b	0.0490 ± 0.008	0.0385 ± 0.007	<0.001 ^a
T-Tau/Aβ+α-synuclein ^b	0.1359 ± 0.051	0.0951 ± 0.045	0.005 ^a
P-Tau/Aβ+α-synuclein ^b	0.0276 ± 0.006	0.0215 ± 0.005	0.001 ^a
IL-6 (pg/mL) ^c	0.617 ± 0.30	0.531 ± 0.22	0.346
TNF-α (pg/mL) ^d	0.4013 ± 0.158	0.3078 ± 0.124	0.021 ^a
IL-1β (pg/mL)	Undetectable	Undetectable	
IL-2 (pg/mL)	Undetectable	Undetectable	
IFNγ (pg/mL)	Undetectable	Undetectable	
<hr/>			
Plasma	PD (n = 51)	Control (n = 24)	
IL-6 (pg/mL) ^e	2.294 ± 2.66	1.917 ± 1.27	0.742
TNF-α (pg/mL)	Undetectable	Undetectable	

量的変数の比較には *t* 検定または Mann-Whitney U 検定, 質的変数の比較には χ^2 検定を用いた。

^a 年齢で補正した *p* 値。単変量解析で有意な *p* 値が認められた比較のみについて, 年齢で補正した。

^b PD患者 (35例, 男性 = 25例, 年齢: 71.43±6.48), 対照被験者 (34例, 男性 = 18例, 年齢: 68.12±5.01): 年齢に関する *p* 値 = 0.021, 性別に関する *p* 値 = 0.140

^c PD患者 (39例, 男性 = 28例, 年齢: 71.28±6.22), 対照被験者 (38例, 男性 = 20例, 年齢: 68.13±4.87): 年齢に関する *p* 値 = 0.016, 性別に関する *p* 値 = 0.083

^d PD患者 (32例, 男性 = 22例, 年齢: 71.16±6.66), 対照被験者 (27例, 男性 = 13例, 年齢: 68.26±4.28): 年齢に関する *p* 値 = 0.049, 性別に関する *p* 値 = 0.109

^e PD患者 (51例, 男性 = 34例, 年齢: 71.02±6.32), 対照被験者 (24例, 男性 = 12例, 年齢: 68.25±5.51): 年齢に関する *p* 値 = 0.070, 性別に関する *p* 値 = 0.167

Table 2 PPMIのデータベースにおけるPD患者と対照被験者の背景因子と臨床的および生化学的特徴

CSF	PD (n = 314)	Control (n = 111)	P Value	Adjusted P Value
Age (years)	61.3 ± 9.7	59.1 ± 11.5	0.051	
Sex (men)	203 (64.4%)	68 (61.3%)	0.523	
Disease duration (months)	6.9 ± 6.7	—		
AB1-42 (pg/mL)	374.0 ± 102.4	385.3 ± 75.1	0.054	0.120
T-Tau (pg/mL)	44.6 ± 18.0	43.8 ± 15.1	0.993	0.617
P-Tau (pg/mL)	15.9 ± 10.3	14.2 ± 6.5	0.329	0.446
T-Tau/AB1-42	0.1259 ± 0.06	0.1131 ± 0.02	0.126	0.490
P-Tau/AB1-42	0.0443 ± 0.036	0.0371 ± 0.014	0.030	0.088
α-synuclein (pg/mL)	1,836.9 ± 734.4	1,978.1 ± 796.5	0.109	0.066
T-Tau/α-synuclein	0.0256 ± 0.008	0.0234 ± 0.005	0.017	0.061
P-Tau/α-synuclein	0.00964 ± 0.008	0.00785 ± 0.0035	0.035	0.030
T-Tau/Aβ+α-synuclein	0.0207 ± 0.006	0.0191 ± 0.003	0.017	0.082
P-Tau/Aβ+α-synuclein	0.00768 ± 0.006	0.00640 ± 0.0027	0.020	0.034

量的変数の比較には *t* 検定または Mann-Whitney U 検定, 質的変数の比較には χ^2 検定を用いた。

有意な *p* 値は太字で示す。

パーキンソン病における視床下核の脳深部刺激術による錐体路の活性化

Pyramidal Tract Activation Due to Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease

***Philipp Mahlknecht, MD, PhD, Harith Akram, FRCS, Dejan Georgiev, MD, PhD, Elina Tripoliti, PhD, MRCSLT, Joseph Candelario, BSc, Andre Zacharia, MD, Ludvic Zrinzo, MD, PhD, Jonathan Hyam, MD, PhD, Marwan Hariz, MD, PhD, Thomas Foltynic, MRCP, PhD, John C. Rothwell, PhD, and Patricia Limousin, MD, PhD

*Sobell Department of Motor Neuroscience, UCL Institute of Neurology, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, United Kingdom

**Department of Neurology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

Movement Disorders, Vol. 32, No. 8, 2017, pp. 1174–1182

背景

視床下核の脳深部刺激術 (subthalamic deep brain stimulation; STN-DBS) はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における有効な治療法であるが、錐体路など、標的外の脳構造に対する刺激の拡散により、副作用が生じる可能性がある。

目的

PD における STN-DBS による錐体路の活性化について、その影響を評価する。

方法

STN-DBS を受けた PD 患者 20 例を対象に盲検試験を実施し、患者を多面的に評価した。口輪筋および第 1 背側骨間筋において筋電図活動を誘発する刺激閾値を、150 の電極部位それぞれについて測定した。また、電場の拡散をモデル化した。さらに、3 テスラ MRI による確率論的トラクトグラフィー (probabilistic tractography) を用い、一次運動野に起始する皮質脊髄路と皮質延髄路の解剖学的推定位置との重複を算出した。

結果

平均安静時運動閾値は、同側の口輪筋 (4.1 ± 1.1 mA) お

よび対側の第 1 背側骨間筋 (4.0 ± 1.2 mA) との比較において、対側の口輪筋 (3.5 ± 1.0 mA) で有意に低かった (Wilcoxon 符号付順位検定)。モデルで得られた皮質延髄路および皮質脊髄路の活性化体積は、対側の口輪筋および第 1 背側骨間筋の安静時運動閾値とそれぞれ逆相関を示した。活動時運動閾値は、安静時運動閾値との比較において約 30 ~ 35%、有意に低く (Wilcoxon 符号付順位検定と Bonferroni 法による事後検定)、各患者に臨床的に使用されている刺激強度と相関を示した。「側音型 (lateral-type)」の発話がみられる患者 12 例を対象とした変数減少法 (backward) の重回帰分析では、刺激強度、術後のレボドパ換算用量の減少、術前の発話明瞭度、第 1 背側骨間筋の安静時運動閾値により、術後の発話明瞭度の変動の 79.9% が説明可能であった。

結論

錐体路の直接的な活性化は、日常臨床で使用される範囲の刺激閾値により生じうる。こうした電流の拡散は、刺激強度を上げる際の妨げとなり、また慢性刺激に伴う発話障害等の副作用の発現に関連する。

(監訳：野元 正弘)

● KEY WORD ● 脳深部刺激術 (DBS), 磁気共鳴画像 (MRI), パーキンソン病 (PD), 神経生理学, 視床下核 (STN), 上位運動ニューロン

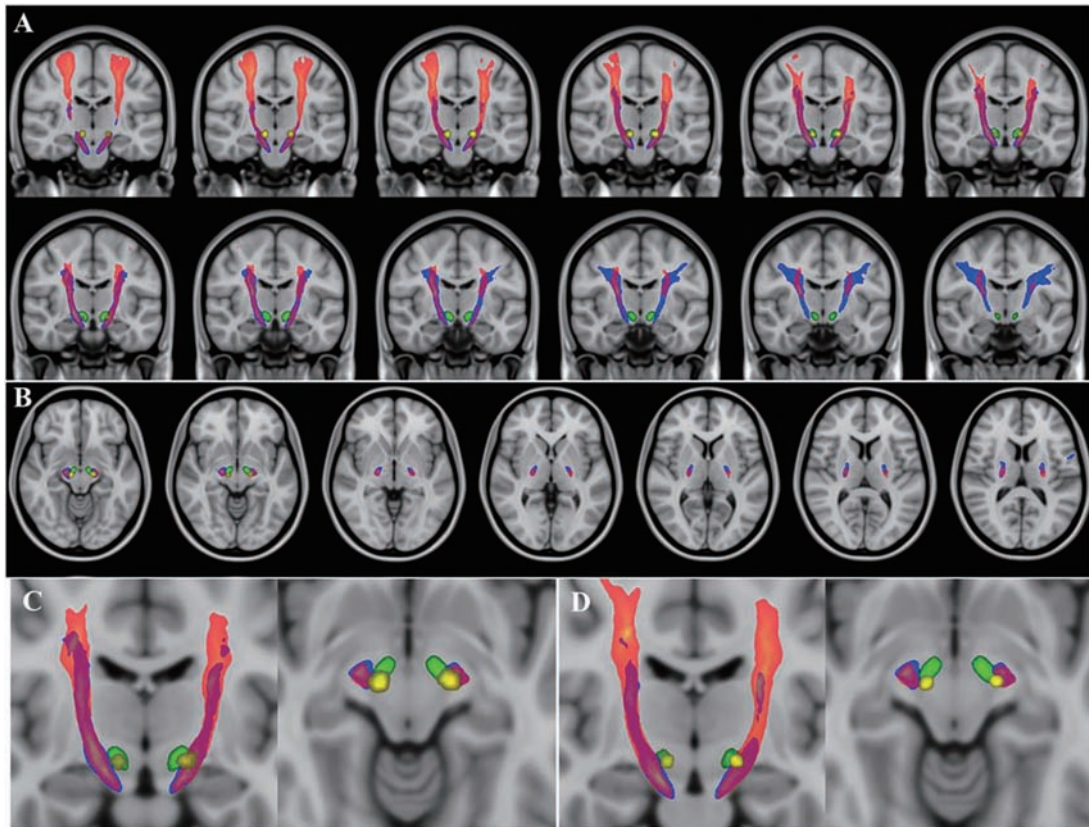


Figure 3 手の運動領域 (hand motor knob) 内およびその周囲の中心前運動野に起始する皮質脊髄路 (corticospinal tract; CST) (橙色) と、外側および尾側に隣接する中心前運動野に起始する皮質延髄路 (corticobulbar tract; CBT) (青色) の確率論的トラクトグラフィー (probabilistic tractography)。患者番号 13 の視床下核 (subthalamic nucleus; STN) を緑色、最上位の電極接触子 (3 および 11) による活性化組織体積 (volume of tissue activated; VTA) を黄色で示す。冠状断像 (A) と横断像 (B) において、CBT は CST よりも前方に位置し、尾側に向かって距離が短縮し、STN レベルで顕著な重複がみられる。拡大像は、例として、刺激強度 4 mA (C) および 2 mA (D) における CBT/CST と VTA との重複 (すなわち、活性化された CBT/CST 体積) を示しているが、この患者では右側に比べて左側で重複が大きい。

パーキンソン病患者におけるドーパミンとパーソナリティ： 視床下核の脳深部刺激術による知見

Personality, Dopamine, and Parkinson's Disease: Insights From Subthalamic Stimulation

****Eugénie Lhommée, Psych, François Boyer, Psych, Maxime Wack, MD, Pierre Pélissier, CRA, Hélène Klinger, Psych, Emmanuelle Schmitt, Psych, Amélie Bichon, Psych, Valérie Fraix, MD, PhD, Stéphan Chabardès, MD, PhD, Patrick Mertens, MD, PhD, Anna Castrioto, MD, PhD, Andrea Kistner, CRA, PhD, Emmanuel Broussolle, MD, PhD, Stéphane Thobois, MD, PhD, and Paul Krack, MD, PhD

*Movement Disorders Unit, Department of Psychiatry Neurology and Neurological Rehabilitation, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

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

***Inserm, U1216, Grenoble, France

Movement Disorders, Vol. 32, No. 8, 2017, pp. 1191–1200

背景

視床下核の脳深部刺激術 (subthalamic nucleus deep brain stimulation; STN-DBS) により、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の運動症状と精神神経症状は改善される。しかし、本治療法が患者の衝動制御とパーソナリティに及ぼす影響については、盛んに議論されている。本研究の目的は、STN-DBS 実施後のパーソナリティの変化を検討することである。

方法

Cloninger の生物社会的 (biosocial) モデルを用い、PD 患者 73 例のパーソナリティを STN-DBS (ドーパミン作動性薬剤の大幅な減量を伴う) の実施前と 12 ヶ月後に評価した。行動心理学的症状の変化について、妥当性の確認された一連の臨床尺度 [apathy, 抑うつ, 不安, 情動過剰 (hyperemotionality), 躁, 精神病, 反復常同行動 (punding), 衝動制御行動 (impulse control behavior)] で評価した。

結果

STN-DBS の 1 年後、STN-DBS 実施前に比べ、損害回避のパーソナリティ領域の総スコアは上昇し (+ 2.8, 患者 34 例, $p < 0.001$), 4 つのサブ領域のうち 3 つでスコアが上昇した [予期不安 (+ 0.7, 10 例, $p = 0.005$), シャイネス (+ 0.6, 7 例, $p = 0.03$), 易疲労性 (+ 1.1, 10 例,

$p = 0.0014$)] [Wilcoxon 検定と偽発見率 (false discovery rate) による補正]。シャイネスのパーソナリティ特性の亢進は、ドーパミン作動性薬剤の減量と相関を示した。他のパーソナリティ領域の総スコアは不変であったが、例外として、新奇性追求のサブ領域である浪費傾向 (- 0.3, 7 例, $p = 0.03$) と報酬依存のサブ領域である固執 (- 0.6, 9 例, $p = 0.0019$) のスコアは STN-DBS 実施後に低下した [Wilcoxon 検定と偽発見率 (false discovery rate) による補正]。また、apathy には亢進がみられたが、衝動制御行動や精神神経関連 nonmotor fluctuation を含む他の行動心理学的症状は改善した。抑うつとアンヘドニアに変化はなかった。ドーパミン神経機能低下 (hypodopaminergia) のスコアおよび精神神経関連 nonmotor fluctuation のオフ時症状のスコアは、損害回避との相関を示した。ドーパミン神経機能亢進 (hyperdopaminergia) のスコアおよび精神神経関連 nonmotor fluctuation のオン時症状のスコアは、新奇性追求との相関を示した。

結論

PD 患者に STN-DBS を実施すると、パーソナリティ特性は有意に変化するが [Wilcoxon 検定と偽発見率 (false discovery rate) による補正], これには STN-DBS 実施後のドーパミン作動性薬剤の漸減が関連する可能性がある。

(監訳：高橋 良輔)

● KEY WORD ● ドーパミン, 衝動制御障害, パーキンソン病, パーソナリティ, 視床下核の脳深部刺激術

Table 3 STN-DBS 実施前 (T0) と 12 カ月後 (T12) における パーソナリティ、心理学的評価項目、行動関連評価項目の比較

	n	T0 Mean (SD)	T12 Mean (SD)	P ^a	Effect size ^b
TPQ					
Total NS /34	73	15.1 (5.1)	14.2 (3.9)	0.11	
Exploratory excitability NS1 /9	73	4.6 (1.8)	4.2 (1.8)	0.15	
Impulsiveness NS2 /8	73	3.2 (2)	3.5 (1.9)	0.24	
Extravagance NS3 /7	73	3.2 (1.6)	2.9 (1.5)	0.03 ^c	-0.50
Disorderliness NS4 /10	73	4 (1.9)	3.7 (1.5)	0.17	
Total HA /34	73	13.5 (6.4)	16.3 (7.6)	0.0005 ^e	2.99
Anticipatory worry HA1 /10	73	2.9 (2.3)	3.6 (2.5)	0.005 ^d	0.99
Fear of uncertainty HA2 /7	73	3.8 (2)	4.1 (2)	0.34	
Shyness HA3 /7	73	2.4 (1.9)	3 (2.4)	0.03 ^c	0.50
Fatigability HA4 /10	73	4.5 (2.7)	5.6 (2.5)	0.0014 ^d	1.49
Total RD /30	73	16.6 (4.4)	16.2 (4.1)	0.31	
Sentimentality RD1 /5	73	4 (1)	4.1 (0.9)	0.31	
Persistence RD2 /9	73	5.3 (2.1)	4.6 (1.9)	0.0019 ^d	-1.00
Attachment RD3 /11	73	5.3 (2.4)	5.4 (2.3)	0.70	
Social dependence RD4 /5	73	2.1 (1.4)	2.1 (1.4)	0.68	
Self-questionnaires					
Depression BDI-II /63	72	8.1 (5.4)	7 (5.7)	0.13	
Anxiety BAI /63	72	8.2 (9.1)	4.8 (7.7)	0.0015 ^d	-3.99
Young's mania rating scale /44	72	2.3 (2.7)	1 (1.4)	0.0002 ^e	-1.49
Apathy Starkstein's scale /42	73	6.4 (3.3)	9.7 (4.6)	<0.0001 ^e	3.50
Anhedonia SHAPS /14	73	0.9 (1.6)	0.9 (1.6)	0.82	
Ardouin scale					
Hypodopaminergia score /20	65	2.9 (2.2)	2.6 (2.7)	0.42	
Depressed mood /4	73	0.4 (0.6)	0.5 (0.8)	0.69	
Anxiety /4	65	0.7 (1)	0.5 (0.9)	0.23	
Irritability, aggressiveness /4	73	0.6 (0.8)	0.3 (0.5)	0.011 ^c	-0.99
Hyperemotionality /4	73	1 (1)	0.7 (0.9)	0.0083 ^d	-0.99
Apathy /4	73	0.2 (0.6)	0.7 (1)	0.0013 ^d	1.49
Neuropsychiatric nonmotor fluctuations					
Neuropsychiatric fluctuations ON /4	73	1.2 (1)	0.2 (0.5)	< 0.0001 ^e	-1.50
Neuropsychiatric fluctuations OFF /4	73	1.4 (1.1)	0.5 (0.9)	< 0.0001 ^e	-1.49
Hyperdopaminergia score /56	65	8.1 (5.6)	1.8 (2.4)	< 0.0001 ^e	-6.49
Hypomanic mood /4	73	0.5 (0.8)	0.08 (0.3)	0.0002 ^e	-1.00
Psychotic symptoms /4	73	0.2 (0.4)	0.07 (0.3)	0.033 ^c	-0.99
Nocturnal hyperactivity /4	73	1 (1.1)	0.1 (0.4)	< 0.0001 ^e	-1.50
Diurnal somnolence /4	73	0.8 (0.9)	0.2 (0.5)	< 0.0001 ^e	-1.00
Eating behavior /4	73	0.9 (1)	0.4 (0.7)	0.0029 ^d	-1.00
Creativity /4	72	0.7 (1)	0.2 (0.5)	0.00017 ^e	-1.49
Hobbyism /4	65	1 (1)	0.1 (0.4)	< 0.0001 ^e	-1.50
Punding /4	73	0.1 (0.5)	0 (0)	0.13	
Risk-taking behavior /4	73	0.4 (0.7)	0.1 (0.4)	0.016 ^c	-0.99
Compulsive shopping /4	73	0.3 (0.6)	0.04 (0.3)	0.0053 ^d	-1.00
Pathological gambling /4	73	0.2 (0.6)	0.01 (0.1)	0.022 ^c	-1.50
Hypersexuality /4	73	0.2 (0.5)	0.04 (0.2)	0.014 ^c	-0.99
Dopaminergic addiction /4	73	0.5 (0.9)	0.1 (0.4)	0.0012 ^d	-1.49
Excess in motivation /4	73	1.3 (1.1)	0.2 (0.5)	< 0.0001 ^e	-1.50

^a 対応のある Wilcoxon 検定。偽発見率 (false discovery rate) で補正した p 値。

^b 差の中央値 (median difference) に関する Hodges-Lehmann 点推定値。

^c p < 0.05

^d p < 0.01

^e p < 0.001

SD = 標準偏差, NS = 新奇性追求, HA = 損害回避, RD = 報酬依存
自己記入式質問票および Ardouin scale は、値が高いほど症状の重症度が高い。

Table 4 STN-DBS 実施前 (T0) ~ 12 カ月後 (T12) における Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) スコア、臨床尺度スコア、投与用量の相関行列 (Pearson の p 値)

	Ardouin scale				Self-questionnaires					Treatment		
	Hypo	Hyper	OFF	ON	BDI-II	BAI	Starkstein	SHAPS	Mania	L-Dopa	Agonists	Total
Total NS	-0.07	0.45 ^c	0.09	0.36 ^b	0.12	-0.05	-0.06	0.06	0.23	0.12	0.07	0.14
Exploratory excitability NS1	-0.22	0.30 ^a	0.00	0.18	-0.10	-0.16	-0.23	-0.22	0.21	0.07	0.03	0.08
Impulsiveness NS2	0.14	0.17	0.10	0.28 ^a	0.20	0.07	0.16	0.22	0.11	0.08	0.05	0.10
Extravagance NS3	0.05	0.15	0.09	0.27 ^a	0.24	-0.01	0.05	0.24 ^a	0.09	0.05	0.00	0.05
Disorderliness NS4	-0.07	0.31 ^a	0.03	0.13	-0.01	0.01	-0.07	-0.03	0.09	0.06	0.07	0.09
Total HA	0.30 ^a	-0.16	0.26 ^a	-0.19	0.34 ^b	0.24	0.27 ^a	0.16	-0.14	0.10	-0.01	0.08
Anticipatory worry HA1	0.14	-0.02	0.09	-0.18	0.27 ^a	0.12	0.14	0.19	-0.07	-0.09	-0.01	-0.08
Fear of uncertainty HA2	0.03	-0.23	-0.03	-0.27 ^a	-0.04	0.03	-0.02	0.09	-0.16	-0.04	-0.01	-0.04
Shyness HA3	0.31 ^a	-0.02	0.31 ^b	0.07	0.35 ^b	0.25 ^a	0.07	0.07	0.23 ^a	0.15	0.28 ^a	0.28 ^a
Fatigability HA4	0.28 ^a	-0.14	0.28 ^a	-0.13	0.30 ^a	0.23 ^a	0.29 ^a	0.08	-0.18	0.15	-0.11	0.05
Total RD	0.06	0.18	0.10	0.27 ^a	0.20	0.01	-0.01	0.06	0.02	-0.04	-0.09	-0.09
Sentimentality RD1	-0.11	0.24	-0.09	0.07	-0.08	-0.08	-0.14	-0.14	-0.11	-0.03	-0.05	-0.05
Persistence RD2	-0.03	0.03	0.05	0.18	0.08	-0.14	0.03	0.04	0.15	-0.13	-0.12	-0.18
Attachment RD3	0.09	0.15	0.14	0.26 ^a	0.22	0.09	0.02	0.11	0.03	0.10	0.05	0.12
Social Dependence RD4	0.13	0.00	0.01	-0.03	0.10	0.12	-0.02	0.02	-0.13	-0.10	-0.15	-0.17

^a p < 0.05

^b p < 0.01

^c p < 0.001

NS = 新奇性追求, HA = 損害回避, RD = 報酬依存, Hypo = ドパミン神経機能低下 (hypodopaminergia) のスコア, Hyper = ドパミン神経機能亢進 (hyperdopaminergia) のスコア, OFF = 精神神経関連 nonmotor fluctuation のオフ時症状, ON = 精神神経関連 nonmotor fluctuation のオン時症状

2つの独立した前向きコホートにおける Movement Disorder Society の前駆期パーキンソン病に関する研究向け診断基準

Application of the Movement Disorder Society Prodromal Parkinson's Disease Research Criteria in 2 Independent Prospective Cohorts

***Andrea Pilotto, MD, Sebastian Heinzl, PhD, Ulrike Suenkel, MD, Stefanie Lerche, PhD, Kathrin Brockmann, MD, Benjamin Roeben, MD, Eva Schaeffer, MD, Isabel Wurster, MD, Rezzak Yilmaz, MD, Inga Liepelt-Scarfone, PhD, Anna-Katharina von Thaler, PhD, Florian G. Metzger, MD, Gerhard W. Eschweiler, MD, Ron B. Postuma, MSc, MD, Walter Maetzler, MD, and Daniela Berg, MD

*Department of Neurodegeneration, Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

**Neurology Unit, Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Brescia, Italy and Parkinson's Disease Rehabilitation Centre, FERB ONLUS S. Isidoro Hospital, Trescore Balneario (BG), Italy

Movement Disorders, Vol. 32, No. 7, 2017, pp. 1025–1034

背景

Movement Disorder Society (MDS) の前駆期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) に関する研究向け診断基準により、患者が前駆期 PD である確率の個別評価において新たな手法が提示されている。この診断基準の信頼性については、様々な前向きコホートで検証する必要がある。

目的

本研究の目的は、MDS の前駆期 PD に関する診断基準を、2つの独立した前向き研究において評価することである。

方法

Tübingen Evaluation of Risk Factors for Early Detection of Neurodegeneration (TREND) 研究のコホート (650 例、試験開始時においてほぼ確実な (probable) REM 睡眠行動障害、抑うつおよび/または嗅覚障害を伴う被験者とこれらを伴わない被験者を登録し、2, 4, 6 年後の時点で追跡調査) と、地域住民を対象とした Prospective Evaluation of Risk Factors for Idiopathic Parkinson's Syndrome (PRIPS) 研究のコホート (Tübingen のサブサンプル, 715 例、試験開始時に評価し、3 および 5 年後時点で追跡調査) において前駆期 PD の確率を算出した。試験開始時の検査後確率 (posttest probability)、PD 診断までの期間、一連のマーカー、前駆期 PD である確率の経時的変化について解析した。

結果

PD 新規発症例 (TREND 研究: 10 例, PRIPS 研究: 7 例) は、PD への非進展例との比較において、試験開始時のリスクマーカーおよび前駆期マーカーの尤度比が有意に高かった (Mann-Whitney *U* 検定)。PD 新規発症例 17 例のうち、前駆期 PD のほぼ確実例 (probable prodromal PD) (すなわち、検査後確率 > 80%) の診断基準を満たしていた被験者は 2 例のみで、前駆期 PD の疑い例 (possible prodromal PD) (すなわち、検査後確率 > 50%) が 5 例であり、PD 診断までの期間は 1.4 ~ 3.8 年であった。特異度と陰性適中率は高かった (> 98%)、感度 (TREND 研究: 30%, PRIPS 研究: 14%) と陽性適中率 (TREND 研究: 19%, PRIPS 研究: 50%) は低かった。PD 新規発症例における前駆期 PD の個別リスクは、PD への進展までの期間との逆相関を示した (Spearman rho = 0.80, $p = 0.006$)。また、PD 新規発症例における前駆期 PD の個別リスクは、非進展例の場合とは異なり、追跡調査期間中、経時的に上昇した。

結論

MDS の前駆期 PD に関する診断基準は、前駆期 PD のリスクの算定における実用的な枠組みとなる。本基準の特異度は高いが、大部分の患者では、特異性の高い多数の客観的マーカーで十分な検査を実施しない限り、本基準が PD 診断前に満たされることは考えにくい。

(監訳: 高橋 良輔)

● KEY WORD ● 前駆期マーカー, 研究向け診断基準, パーキンソン病, 早期発見, 運動症状発現以前 (premotor)

Table 2 前駆期 PD に関する診断基準の評価

Cohort	Evaluation measure	80% prodromal PD risk	50% prodromal PD risk	30% prodromal PD risk
TREND study	Sensitivity	20.00 (2.5-55.6)	30.00 (6.67-65.25)	50.00 (20.14-79.86)
	Specificity	99.53 (98.64-99.90)	97.97 (96.55-98.91)	93.80 (91.58-95.48)
	PPV	40.00 (5.27-85.34)	18.75 (4.05-45.65)	11.11 (4.16-2.48)
	NPV	98.76 (97.57-99.46)	98.90 (97.74-99.55)	99.18 (97.98-99.70)
	RR	42.67 (7.98-228.17)	19.69 (7.77-49.93)	8.06 (4.05-16.05)
PRIPS study	Sensitivity	n.a.	14.29 (0.36-57.87)	42.97 (11.81%-79.76%)
	Specificity	n.a.	99.86 (99.22-100.00)	98.44 (97.15%-99.18%)
	PPV	n.a.	50.00 (1.26-98.74)	21.43 (5.71%-51.18%)
	NPV	n.a.	99.17% (98.20-99.69)	99.43 (98.44%-99.82%)
	RR	n.a.	101.14 (7.00-1460.52)	27.58 (9.78-77.82)

データは%で示す。診断基準の評価に関する値を95%信頼区間とともに示す。PRIPS 研究では、検査後確率が80%に達した被験者はいなかった。n.a. = 該当せず、NPV = 陰性適中率、PPV = 陽性適中率、PRIPS = Prospective Evaluation of Risk Factors for Idiopathic Parkinson's Syndrome、RR = 相対リスク、TREND = Tübingen Evaluation of Risk Factors for Early Detection of Neurodegeneration

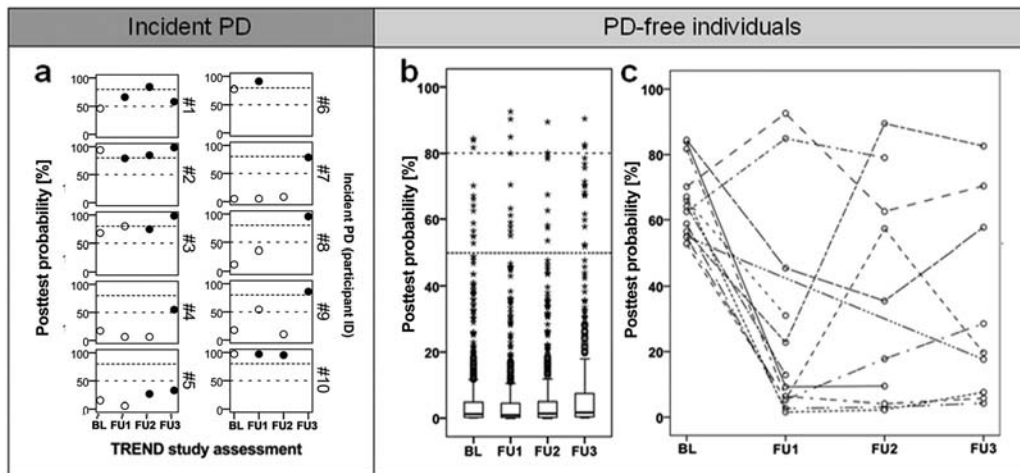


Figure 3 PD 新規発症例と PD 未発症例における前駆期 PD のリスクの経時的変化。試験開始時 (BL) および追跡調査 (FU) 評価時における個別の前駆期 PD のリスクについて、検査後確率 (%) を示す。(a) TREND 研究の実施中に PD と診断された被験者について示す。白色丸印は PD 未発症状態、黒色丸印は PD の確定診断 (評価前後 6 カ月以内) を示す。Movement Disorder Society の推奨に基づき、前駆期 PD のリスク値 80% (上の破線) および 50% (下の破線) により、前駆期 PD の閾値を示す。(b) TREND 研究の 4 回の来院で PD 未発症であった被験者群における検査後確率のボックスプロット。(c) 試験開始時に検査後確率が 50% を上回った PD 未発症例における、検査後確率の個別の経時的変化。BL = 試験開始時、FU = 追跡調査

ウイルスを介した乏突起神経膠細胞 (oligodendroglia) の α -シヌクレイン発現による多系統萎縮症モデル

Viral-Mediated Oligodendroglial Alpha-Synuclein Expression Models Multiple System Atrophy

***Fares Bassil, PhD, Paul A. Guerin, MS, Nathalie Dutheil, PhD, Qin Li, PhD, Matthias Klugmann, PhD, Wassilios G. Meissner, MD, PhD, Erwan Bezard, PhD, and Pierre-Olivier Fernagut, PhD

*Université de Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, Bordeaux, France

**CNRS, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, Bordeaux, France

Movement Disorders, Vol. 32, No. 8, 2017, pp. 1230–1239

背景

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) は、自律神経障害、小脳性運動失調症およびL-ドパに反応しないパーキンソンニズムの併発を特徴とする、致死的な神経変性疾患である。MSAの特異的な所見として、乏突起膠細胞 (oligodendrocyte) に細胞質封入体を形成する α -シヌクレインの蓄積がある。アデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus; AAV) を利用すると、選択した細胞集団における疾患関連遺伝子の効率的なターゲティングが可能であり、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) を背景とした黒質ニューロンの α -シヌクレイン過剰発現に高い効率を示すことが証明されている。

目的

本研究の目的は、ウイルスを利用したMSAモデルを開発することである。

方法

マウスのミエリン塩基性蛋白質 (myelin basic protein; MBP) の制御下でヒト野生型 α -シヌクレインまたは緑色蛍光蛋白質 (green fluorescent protein; GFP) を発現するキメラウイルスベクターを作製し、ラットとサルの上肢神経に注入した。ラットでは、3および6ヵ月後時点の病理組織学的分析の実施前に、運動機能を経時的に評価した。

結果

α -シヌクレイン発現ベクターを線条体に注入すると、ラットでは80%、サルでは60%を上回る乏突起神経膠細胞 (oligodendroglia) への選択性が認められた。ラットでは、6ヵ月後時点の評価において、L-ドパに反応しない進行性運動障害がみられた。黒質のドパミン作動性ニューロンの有意な減少が3ヵ月後時点で認められ (二元配置分散分析)、6ヵ月後時点では、これがさらに進行し、線条体ニューロンの減少もみられた。リン酸化およびプロテイナーゼK抵抗性 α -シヌクレインを含む α -シヌクレインの著明な蓄積が、線条体と黒質で検出された。

結論

ウイルスを介して乏突起神経膠細胞 (oligodendroglia) に α -シヌクレインを発現させることで、MSAのいくつかの主要な特徴が再現される。この柔軟性の高い手法を用いることで、いくつかの種では、選択した乏突起神経膠細胞 (oligodendroglia) 集団の α -シヌクレイン蓄積によるMSAの病態生理への寄与を検討できる。また、この手法は、前臨床段階で治療法の妥当性を検証する際、新たな枠組みとして活用できると考えられる。

(監訳: 服部 信孝)

● KEY WORD ● 多系統萎縮症, 乏突起神経膠細胞 (oligodendrocyte), α -シヌクレイン, ラット, 動物モデル

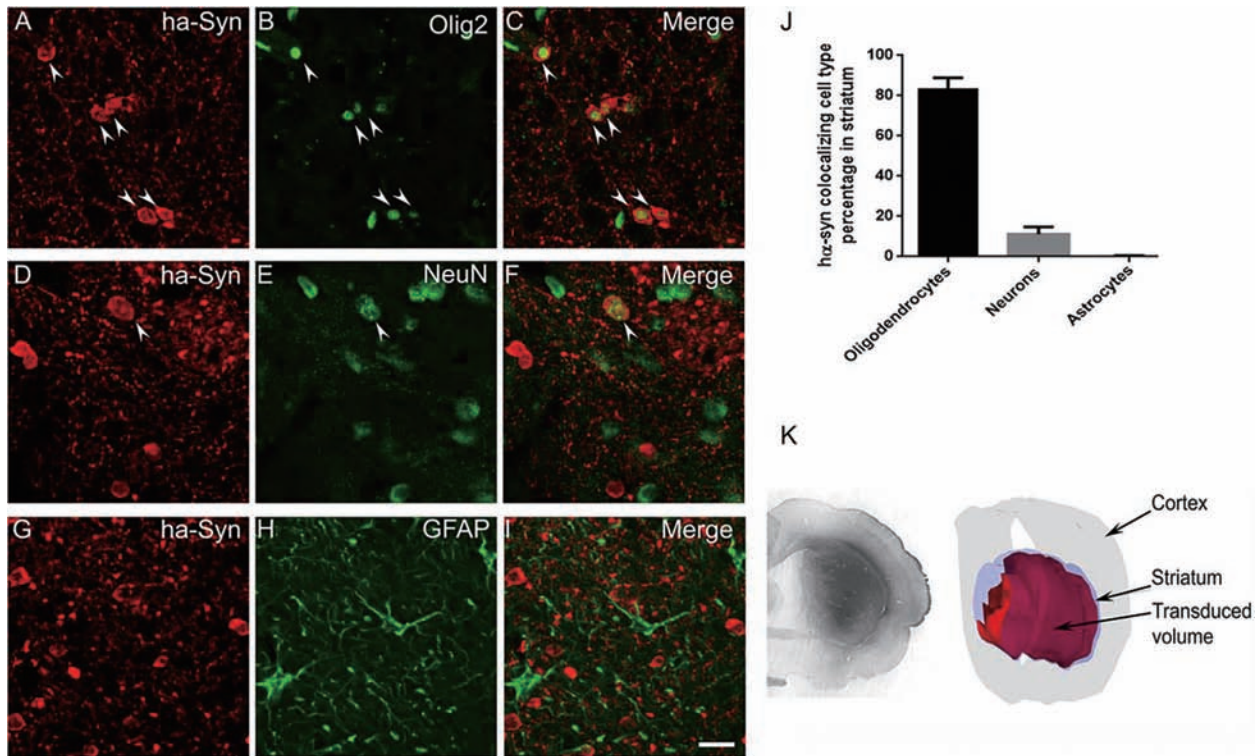


Figure 1 ラットにおける MBP 制御下 α シヌクレイン (α -synuclein; α -syn) 発現の乏突起神経膠細胞 (oligodendroglia) への選択性。(A ~ C) 乏突起膠細胞 (oligodendrocyte) の α -syn 発現。(D ~ F) ニューロンの α -syn 発現。(G ~ I) 星状膠細胞の α -syn 発現の欠如。(J) 様々な細胞型における α -syn 発現の定量。(K) 線条体における α -syn 免疫活性の顕微鏡写真と、線条体の総体積 (青色) に対する α -syn 発現線条体の体積 (赤色) を示す三次元再構成像。スケールバー = 20 μ m。ha-syn = ヒト α -シヌクレイン。

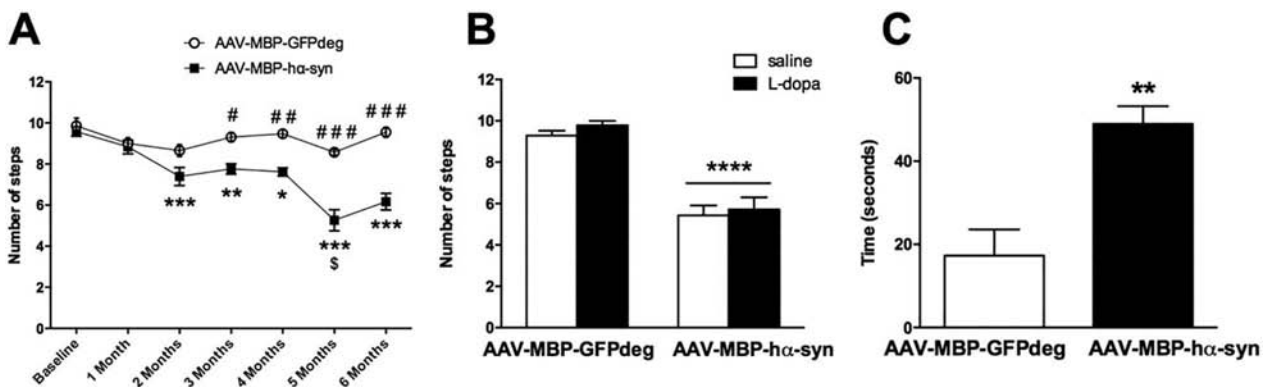


Figure 2 乏突起神経膠細胞 (oligodendroglia) の α -シヌクレイン (α -synuclein; α -syn) 過剰発現による運動機能と感覚運動機能への影響。(A) 運動機能の 6 ヶ月間にわたる長期評価。AAV-MBP-ha-syn 注入ラットでは、2 ヶ月後以降、stepping test で有意な運動障害がみられた (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.0001$, 試験開始時の成績との比較。# $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.0001$, AAV-MBP-ha-syn 注入ラット 対 AAV-MBP-GFP 注入ラット。\$ $p < 0.01$, AAV-MBP-ha-syn 注入ラットにおける 2 ヶ月後時点と 5 ヶ月後時点の比較。いずれも二元配置分散分析)。(B) 6 ヶ月後時点における stepping test の運動障害に対する L-ドパの効果。AAV-MBP-ha-syn 注入ラットでは、stepping test の成績に改善は認められなかった (**** $p < 0.0001$, AAV-MBP-GFP 注入ラットとの比較, 二元配置分散分析)。(C) 粘着テープ除去試験 (adhesive removal test) における AAV-MBP-ha-syn 注入ラットの感覚運動障害 (** $p < 0.01$, 二元配置分散分析)。ha-syn = ヒト α -シヌクレイン

起立時振戦に対する視床の脳深部刺激術： 多施設共同国際登録研究

Thalamic Deep Brain Stimulation for Orthostatic Tremor: A Multicenter International Registry

*Aristide Merola, MD, PhD, Alfonso Fasano, MD, PhD, Anhar Hassan, MD, Jill L. Ostrem, MD, Maria Fiorella Contarino, MD, Mark Lyons, MD, Joachim K. Krauss, MD, Marc E. Wolf, MD, Bryan T. Klassen, MD, Anne-Fleur van Rootselaar, MD, Ignacio Regidor, MD, PhD, Andrew P. Duker, MD, William Ondo, MD, Jorge Guridi, MD, PhD, Jens Volkmann, MD, PhD, Aparna Wagle Shukla, MD, George T. Mandybur, MD, Michael S. Okun, MD, Karsten Witt, MD, PhD, Philip A. Starr, MD, PhD, Günther Deuschl, MD, PhD, and Alberto J. Espay, MD, MSc

*Gardner Family Center for Parkinson's Disease and Movement Disorders, Department of Neurology, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, USA

Movement Disorders, Vol. 32, No. 8, 2017, pp. 1240–1244

背景 -----
薬物治療不応性の起立時振戦に対する視床中間腹側核の脳深部刺激術について、蓄積された経験を報告する。

方法 -----
患者 17 例のデータをレビューし、術前、短期追跡調査 (0～48 ヶ月)、長期追跡調査 (48 ヶ月以上) のデータを比較した。主要評価項目は、日常生活動作 / 手段的日常生活動作の複合スコアとした。副次評価項目として、起立時の症状発現までの潜時と治療関連合併症を検討した。

結果 -----
術後、日常生活動作 / 手段的日常生活動作の複合スコア

は 21.6% 改善したが ($p = 0.004$, Wilcoxon 符号付順位検定)、長期追跡調査を行った患者サブグループ (17 例中 8 例) では改善率が徐々に低下した (12.5% の改善率に低下)。起立時の症状発現までの潜時は、短期 ($p = 0.001$) および長期 ($p = 0.018$) 追跡調査の両者で有意に改善した (Wilcoxon 符号付順位検定)。患者 3 例では、脳深部刺激術の効果はないか、ごくわずかであった。

結論 -----
視床中間腹側核の脳深部刺激術は概して安全で忍容性が高く、薬物治療不応性の起立時振戦がみられる患者の一部で持続的な効果が得られた。

(監訳：梶 龍児)

● **KEY WORD** ● DBS, 起立時振戦, Vim, 震える脚 (shaky legs), 治療

Table 1 臨床および背景データ

ID	Sex	Age at onset (years)	Age at DBS (years)	F/U duration (months)	DBS side	Upper limb tremor	Family history	Tremor frequency (Hz) ^a	Impairment in daily living activities
1	F	51	61	16	Bilateral	Present	Arm tremor (mother)	14	Difficulties in shopping, cooking, and activities requiring standing for more than 1 minute
2	F	55	74	7	Bilateral	Present	Unremarkable	16	Frequent falls, wheelchair-bound
3	F	73	78	11	Bilateral	Present	Unremarkable	15	Difficulties in dressing, preparing meals, walking without support
4	F	50	70	84	Bilateral	Present	OT (sister)	16	Difficulties in cooking, shopping, and walking more than 10 minutes
5	F	45	74	102	Bilateral	Present	Unremarkable	15	Ambulatory difficulty, assistance required for standing and walking
6	F	37	67	6	Right	Present	N/A	15	Ambulatory difficulty that requires a rolling walker with a seat
7	F	44	55	48	Bilateral	Absent	Unremarkable	16	Postural instability when turning, difficulties with several iADLs
8	F	41	66	54	Bilateral	Present	Unremarkable	15.5	Difficulties in transferring, bathing, cooking
9	F	48	60	30	Bilateral	Present	Unremarkable	16	Difficulties in transferring, bathing, cooking
10	F	44	54	12	Bilateral	Absent	PD (father)	16.5	Assistance required for bathing, dressing, toileting, and several iADLs
11	F	53	56	12	Bilateral	Absent	Unremarkable	14.5	Ambulatory difficulty limiting shopping and housekeeping
12	F	50	54	60	Bilateral	Absent	Unstable gait (mother)	14.5	Difficulties in grocery shopping, housekeeping, cooking
13	F	47	53	48	Bilateral	Absent	OT (mother)	14.5	Assistance required for bathing, dressing, toileting, and several iADLs
14	F	50	76	24	Bilateral	Present	Unremarkable	18	Difficulty in bathing and several iADLs
15	M	65	75	72	Bilateral	Present	Unremarkable	13	Ambulatory difficulty requiring a portable stool or cane
16	F	56	68	48	Bilateral	Absent	Unremarkable	14	Severe impairment of gait, requiring double support
17	M	73	82	12	Bilateral	Absent	Head tremor (brother)	14	Ambulatory difficulty limiting several activities, such as shopping, using means of transportation, and attending social events

^a 前脛骨筋および/または内側広筋で記録されたデータ。

ADL = 日常生活動作, iAD = 手段の日常生活動作, F/U = 追跡調査, OT = 起立時振戦

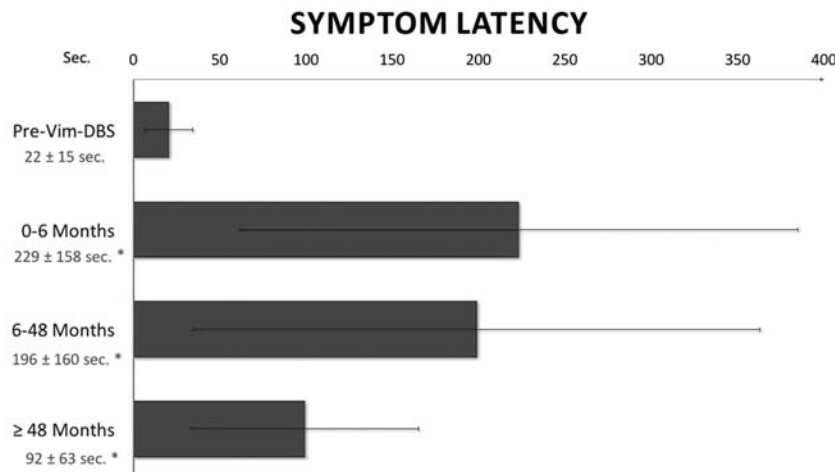


Figure 1 症状発現までの潜時。平均値 ± 標準偏差 (単位は秒)。* 中間腹側核の脳深部刺激術 (deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus; Vim-DBS) 実施前 (pre-Vim-DBS) よりも有意に延長した ($p < 0.05$, Wilcoxon 符号付順位検定)。[カラーの図は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能]。

本態性振戦に対する集束超音波治療，放射線治療 (radiosurgery)，DBS の費用対効果

Cost-Effectiveness of Focused Ultrasound, Radiosurgery, and DBS for Essential Tremor

*Vinod K. Ravikumar, BS, Jonathon J. Parker, MD, PhD, Traci S. Hornbeck, PA, Veronica E. Santini, MD, Kim Butts Pauly, PhD, Max Wintermark, MD, Pejman Ghanouni, MD, PhD, Sherman C. Stein, MD, and Casey H. Halpern, MD

*Department of Neurosurgery, Stanford, California, USA

Movement Disorders, Vol. 32, No. 8, 2017, pp. 1165–1173

背景

本態性振戦は依然として、非常に頻度が高い薬物治療不応性の疾患である。最近の第 III 相試験では、MRI ガイド下集束超音波視床破壊術により上肢振戦が有意に改善することが実証された。本研究の目的は、この新たな治療法の費用対効果を、既存の外科的治療法と比較し、評価することである。

方法

本態性振戦に対する MRI ガイド下集束超音波視床破壊術、脳深部刺激術 (deep brain stimulation; DBS) および定位放射線治療 (radiosurgery) に関する文献を検索した。術前および術後の振戦関連機能障害 (tremor-related disability) のスコアを 32 試験 (MRI ガイド下集束超音波視床破壊術: 患者 83 例, DBS: 患者 615 例, 定位放射線治療: 患者 260 例) から収集した。効用 (utility) [生活の質として定義され、機能障害の変化率 (%) に基づく] について算出した。社会的費用の代用として医療費償還額を検討した。ただし、本態性振戦に対する MRI ガイド下集束超音波視床破壊術については、医療費償還率が未確定であり、費用閾値の評価では償還額を定位放射

線治療のほぼ同額と推定した。決定分析モデルの構築により、本態性振戦に対する最も費用対効果の高い治療選択肢を検討した。その際、メタアナリシスの手法を用いた。

結果

MRI ガイド下集束超音波視床破壊術では、DBS ($p < 0.001$) または定位放射線治療 ($p < 0.001$) に比べ、有意に高い効用スコアが認められた (一元配置分散分析と Bonferroni の修正)。MRI ガイド下集束超音波視床破壊術の推定費用は、DBS よりも有意に低かったが ($p < 0.001$, 一元配置分散分析と Bonferroni の修正)、放射線治療との有意差はなかった。

結論

MRI ガイド下集束超音波視床破壊術は、DBS および定位放射線治療との比較において、振戦に関して費用対効果に優れ、両者よりも効果が高い。さらに長い期間の追跡調査で効果や費用に変化がみられた場合でも、集束超音波視床破壊術は依然として両治療選択肢には劣らないものと考えられる。

(監訳: 望月 秀樹)

● KEY WORD ● 本態性振戦, 集束超音波, 放射線治療 (radiosurgery), 脳深部刺激術, 費用対効果

Table 3 効果と費用の比較

Treatment/outcome	Mean	SD	Differences (P values)		
MRgFUS				Effectiveness	Cost
Effectiveness ^a	0.194	0.005	MRgFUS vs SRS	< 0.001	0.654
Cost	\$20,593	\$1402	MRgFUS vs DBS ^b	< 0.001	< 0.001
DBS — no staging			SRS vs DBS ^b	< 0.001	< 0.001
Effectiveness ^a	0.134	0.003			
Cost ^b	\$27,906	\$524			
DBS — with staging			DBS with staging vs all others		< 0.001
Effectiveness ^a	0.134	0.003			
Cost	\$45,107	\$614			
SRS					
Effectiveness ^a	0.116	0.003			
Cost	\$20,013	\$1036			

DBS = 脳深部刺激術, SRS = 定位放射線治療, MRgFUS = MRI ガイド下集束超音波

^a 効果は、その治療法で得られた追加の効用量に基づく。数値が大きいほど効果が高い。

^b 手術を 2 回行う DBS (staged DBS) は、手術 1 回の DBS (unstaged DBS) に比べ、費用が有意に高く ($p < 0.001$)、SRS と MRgFUS に比べて費用が有意に高い ($p < 0.001$) (一元配置分散分析と Bonferroni の修正)。

Table 1 各治療法の合併症の発生率

Complications	DBS		SRS		MRgFUS	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Major complications — probabilities						
Severe disequilibrium	0.028	0.009	0	0	0.071	0.028
Dysarthria/dysphagia	0.046	0.012	0.010	0.007	0.010	0.011
Cognitive changes	0.018	0.007	0	0	0	0
Neurobehavioral	0.009	0.005	0	0	0	0
Hemiparesis	0.012	0.006	0.053	0.016	0	0
Mild motor changes	0.018	0.007	0	0	0	0
Intracerebral hematoma	0.012	0.006	0	0	0	0
Dysphasia/aphasia	0.018	0.007	0.029	0.012	0	0
Diplopia	0.003	0.003	0	0	0	0
Reoperation probability	0.049	0.012	0	0	0	0
Total major complications	0.328	0.018	0.184	0.020	0.162	0.053
Utility if major complications	0.801	0.199	0.749	0.251	0.826	0.174
Minor complications — probabilities						
Mild disequilibrium	0.031	0.010	0	0	0.224	0.046
Paresthesia	0.135	0.019	0.005	0.005	0.250	0.044
Hyperesthesia	0.003	0.003	0.029	0.012	0	0
Wound complications	0.031	0.010	0	0	0	0
Total minor complications	0.200	0.021	0.034	0.011	0.474	0.048
Utility if minor complications	0.945	0.055	0.945	0.177	0.950	0.203

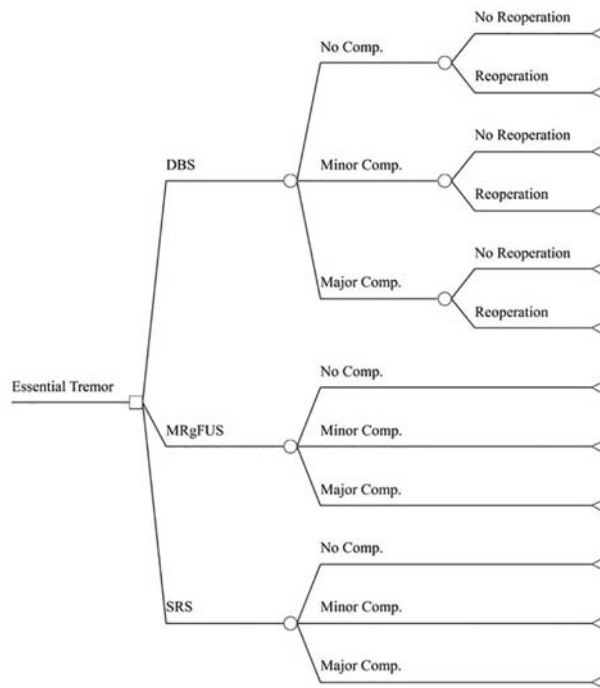


Figure 1 薬物治療抵抗性本態性振戦患者に対する本研究対象の外科的治療法で生じる転帰の概要を示す決定木。DBS = 脳深部刺激術, MRgFUS = MRI ガイド下集束超音波, SRS = 定位放射線治療

Movement Disorders Vol. 32 No. 7**Review**

Radiological biomarkers for diagnosis in PSP: Where are we and where do we need to be?

Jennifer L. Whitwell, et al.

Movement Disorders July 2017 32:955–971

Historical Review

Seventy years of pallidotomy for movement disorders

Laura Cif, et al.

Movement Disorders July 2017 32:972–982

Viewpoint

Aging and Parkinson's disease: Different sides of the same coin?

Timothy J. Collier, et al.

Movement Disorders July 2017 32:983–990

Hot Topics

Reprogramming the striatal stars: A new treatment option for Parkinson's disease

Arvind Kumar

Movement Disorders July 2017 32:991

Nature's Parkin experiment: Nix—a novel protective mechanism in Parkinson's disease

Diana A. Olszewska, et al.

Movement Disorders July 2017 32:992

Many genes involved in Tourette syndrome pathogenesis

Roger L. Albin, et al.

Movement Disorders July 2017 32:993

Cell-specific α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonism reveals new insights in the development of parkinson's disease

Assunta Pelosi

Movement Disorders July 2017 32:994

Research Articles

★Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology?

Gesine Respondek, et al.

Movement Disorders July 2017 32:995–1005

Intrinsic functional connectivity alterations in progressive supranuclear palsy: Differential effects in frontal cortex, motor, and midbrain networks

Johannes Roskopf, et al.

Movement Disorders July 2017 32:1006–1015

★PBB3 imaging in Parkinsonian disorders: Evidence for binding to tau and other proteins

Alexandra Perez-Soriano, et al.

Movement Disorders July 2017 32:1016–1024

★Application of the movement disorder society prodromal Parkinson's disease research criteria in 2 independent prospective cohorts

Andrea Pilotto et al.

Movement Disorders July 2017 32:1025–1034

★Intermittent theta-burst stimulation rescues dopamine-dependent corticostriatal synaptic plasticity and motor behavior in experimental parkinsonism: Possible role of glial activity

Fabrizio Cacace, et al.

Movement Disorders July 2017 32:1035–1046

★Motor-symptom laterality affects acquisition in Parkinson's disease: A cognitive and functional magnetic resonance imaging study

Pei Huang, et al.

Movement Disorders July 2017 32:1047–1055

★Mild cognitive impairment as a risk factor for Parkinson's disease dementia

Jeroen Hoogland, et al.

Movement Disorders July 2017 32:1056–1065

★Tau/ α -synuclein ratio and inflammatory proteins in Parkinson's disease: An exploratory study

Manuel Delgado-Alvarado, et al.

Movement Disorders July 2017 32:1066–1073

Changes in the cell population in brain white matter in multiple system atrophy

Charlotte Havelund Nykjær, et al.

Movement Disorders July 2017 32:1074–1082

Brief Reports

A rare variant in TOR1A exon 5 associated with isolated dystonia in southwestern Chinese

Yuzhou Long, et al.

Movement Disorders July 2017 32:1083–1087

KMT2B rare missense variants in generalized dystonia

Michael Zech, et al.

Movement Disorders July 2017 32:1087–1091

Tonic and phasic changes in anteromedial globus pallidus activity in Tourette syndrome

Michal Israelashvili, et al.

Movement Disorders July 2017 32:1091–1096

Patient-reported outcomes in Huntington's disease: Quality of life in neurological disorders (Neuro-QoL) and Huntington's disease health-related quality of life (HDQLIFE) physical function measures

Noelle E. Carlozzi, et al.

Movement Disorders July 2017 32:1096–1102

Movement Disorders Vol. 32 No. 8**Reviews**

A user's guide for α -synuclein biomarker studies in biological fluids: Perianalytical considerations

Brit Mollenhauer, et al.

Movement Disorders August 2017 32:1117–1130

Botulinum toxin: State of the art

Joseph Jankovic

Movement Disorders August 2017 32:1131–1138

Scientific Perspectives

The emerging science of precision medicine and pharmacogenomics for Parkinson's disease

Haydeh Payami, et al.

Movement Disorders August 2017 32:1139–1146

Viewpoints

Personalized medicine in Parkinson's disease: Time to be precise

Nataliya Titova et al.

Movement Disorders August 2017 32:1147–1154

Optimizing psychosocial adjustment after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease
Suzette Shahmoon and Marjan Jahanshahi
 Movement Disorders August 2017 32:1155–1158

TMEM230: How does it fit in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease?
Wim Mandemakers, et al.
 Movement Disorders August 2017 32:1159–1162

Hot Topics

Parkinson disease and clathrin coat dynamics at synapses, why not?
Sara Saez-Atienzar and Andrew B. Singleton
 Movement Disorders August 2017 32:1163

Make dopamine neurons great again: An exciting new therapeutic option in parkinson's disease
Luis Bonet-Ponce and Andrew B. Singleton
 Movement Disorders August 2017 32:1164

Research Articles

★Cost-effectiveness of focused ultrasound, radiosurgery, and DBS for essential tremor
Vinod K. Ravikumar, et al.
 Movement Disorders August 2017 32:1165–1173

★Pyramidal tract activation due to subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease
Philipp Mahlknecht, et al.
 Movement Disorders August 2017 32:1174–1182

Subthalamic beta dynamics mirror Parkinsonian bradykinesia months after neurostimulator implantation
Leon Amadeus Steiner, et al.
 Movement Disorders August 2017 32:1183–1190

★Personality, dopamine, and Parkinson's disease: Insights from subthalamic stimulation
Eugénie Lhommée Psych, et al.
 Movement Disorders August 2017 32:1191–1200

Training dual tasks together or apart in Parkinson's disease: Results from the DUALITY trial
Carolien Strouwen, et al.
 Movement Disorders August 2017 32:1201–1210

Dysregulation of the causative genes for hereditary parkinsonism in the midbrain in Parkinson's disease
Yun Joong Kim, et al.
 Movement Disorders August 2017 32:1211–1220

Cerebral compensation during motor function in Friedreich ataxia: The IMAGE-FRDA study
Ian H. Harding, et al.
 Movement Disorders August 2017 32:1221–1229

★Viral-mediated oligodendroglial alpha-synuclein expression models multiple system atrophy
Fares Bassil, et al.
 Movement Disorders August 2017 32:1230–1239

Brief Reports

★Thalamic deep brain stimulation for orthostatic tremor: A multicenter international registry
Aristide Merola, et al.
 Movement Disorders August 2017 32:1240–1244

Differential item functioning in the Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS)
Sheng Luo, et al.
 Movement Disorders August 2017 32:1244–1249

No clear support for a role for vitamin D in Parkinson's disease: A Mendelian randomization study
Susanna C. Larsson, et al.
 Movement Disorders August 2017 32:1249–1252

Movement Disorders

日本語版 Vol. 6 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 小石川桜ビル 4F
電話 03-3830-1221 (代表), FAX 03-5689-7276

Wiley Publishing Japan K.K. が著作権を保有します。

本誌の日本語訳は International Parkinson and Movement Disorder Society の許可を得てワイリー・パブリッシング・ジャパンが作成しています。

邦訳作成には細心の注意を払い可能な限りその正確性を維持するよう努めていますが、John Wiley & Sons A/S およびワイリー・パブリッシング・ジャパン、日本語版編集機構がいかなる責任を負うものではなく、その情報の完全な正確さを保証するものではありません。

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

本書の内容を無断で複写・転載・修正することを禁じます。