



Movement Disorders

日本語版 Vol.3 No.2 May 2015

監修

水野 美邦
順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一
福島県立医科大学医学部神経内科学講座 教授

梶 龍兒
徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

近藤 智善
医療法人社団友志会
リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔
京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫
福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘
愛媛大学大学院医学系研究科
薬物療法・神経内科 教授

服部 信孝
順天堂大学医学部神経学講座 教授

望月 秀樹
大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本 光利
高松神経内科クリニック



Movement Disorders

Editors-in-Chief

C. Warren Olanow, MD, FRCP

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

Jose A. Obeso, MD, PhD

Department of Neurology
University of Navarra
Pamplona, Spain
E-mail: movementdisorders.east@gmail.com

Associate Editors

Erwan Bézard

Bordeaux, France

Susan Bressman

New York, New York, USA

David J. Burn

Newcastle, United Kingdom

Alberto Espay

Cincinnati, Ohio, USA

Christine Klein

Luebeck, Germany

Connie Marras

Toronto, Ontario, Canada

Antonio Strafella

Toronto, Ontario, Canada

Assistant Editors

Manuel Alegre

Pamplona, Spain

Maria Stamelou

Athens, Greece

Scientific Perspectives Editor

David Standaert

Birmingham, Alabama, USA

CME Editor

Kelly Lyons

Kansas City, Kansas, USA

International Editorial Board

Alberto Ascherio

Cambridge, Massachusetts

Maren E. Bodden

Rotterdam, The Netherlands

Christopher S. Coffey

Iowa City, Iowa, USA

Brian Day

London, United Kingdom

Bogdan Draganski

Lausanne, Switzerland

John Duda

Philadelphia, Pennsylvania, USA

Mark Edwards

London, United Kingdom

Susan Fox

Toronto, Ontario, Canada

Marwan Hariz

London, United Kingdom

Nobutaka Hattori

Tokyo, Japan

Jeffrey Hausdorff

Tel Aviv, Israel

Robert Hauser

Tampa, Florida, USA

Henry Houlden

London, United Kingdom

Stephane Lehericy

Paris, France

Simon JG Lewis

Sydney, Australia

Colum MacKinnon

Minneapolis, MN, USA

Editorial Office

Julie Nash

Managing Editor, *Movement Disorders*

Phone: 919-267-6831;

E-mail: julie@jeditorial.com

Mike McDermott

Rochester, New York, USA

Erwin Montgomery

Birmingham, Alabama, USA

Ron Postuma

Montreal, Quebec, Canada

Ralf Reilmann

Muenster, Germany

Lynn Rochester

Newcastle, United Kingdom

Maria Rodriguez-Oroz

San Sebastian, Spain

Cristina Sampaio

Lisbon, Portugal

Susanne A. Schneider

Kiel, Germany

Andrew Singleton

Bethesda, Maryland, USA

D. James Surmeier

Chicago, Illinois, USA

Gordon Sze

New Haven, Connecticut, USA

Ryosuke Takahashi

Kyoto, Japan

Enza Maria Valente

Rome, Italy

Josep Valls-Solé

Barcelona, Spain

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 ©2014 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 2015

ISSN 1881-901X

© 2015 Wiley Publishing Japan K.K.

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

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

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

e-mail: ProductionJapan@wiley.com

Associate Commercial Director: Kimiyoshi Ishibashi

Production Manager: Shintaro Ashika

Project Manager: Yukiko Takahashi

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

本誌の内容につきましてお気付きの点、ご意見等がございましたら、上記のメールアドレス (ProductionJapan@wiley.com) へご連絡下さい。

Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of
the Movement Disorder Society

日本語版 Vol.3 No.2 May 2015

監 修

水野 美邦 順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一 福島県立医科大学医学部
神経内科学講座 教授

梶 龍兒 徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

近藤 智善 医療法人社団友志会
リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔 京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科
薬物療法・神経内科 教授

服部 信孝 順天堂大学医学部神経学講座 教授

望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本 光利 高松神経内科クリニック

Contents

線条体ドパミントランスporterイメージングと剖検時の黒質細胞数との相関	2
抗 NMDAR 脳炎およびその他の自己免疫性脳症の小児における運動障害	3
自然経過に基づくハンチントン病の診断基準	4
エクソソームによる siRNA の全身投与はトランスジェニックマウスの脳における α シヌクレイン凝集体を減少させる	6
7 テスラ MRI : パーキンソン病における黒質の解剖学的構造の詳細な観察	8
パーキンソン病の有病率 : 系統的レビューとメタアナリシス	10
シヌクレイノパチーにおける脳脊髄液中 α シヌクレイン濃度の低下 : メタアナリシスのエビデンス	12
パーキンソン病における死亡率 : 系統的レビューとメタアナリシス	14
パーキンソン病におけるノルアドレナリン欠乏 : ノルアドレナリン性神経伝達の促進に関する検討	16
多系統萎縮症の神経病理学 : 発症機序に関する新たな見解	18
EARLYSTIM 試験の神話と事実	20
進行性核上性麻痺の臨床病型のスペクトラム : 確実例 100 例の後向き多施設共同研究	22
未治療の早期パーキンソン病における apathy : 他の非運動症状との関連性	24
Movement Disorders Table of Contents	26

線条体ドパミントランスポーターイメージングと剖検時の黒質細胞数との相関

Correlation of Striatal Dopamine Transporter Imaging With Post Mortem Substantia Nigra Cell Counts

Julia Kraemmer, MD,* Gabor G. Kovacs, MD, Laura Perju-Dumbrava, MD, Susanne Pirker, MD, Tatiana Traub-Weidinger, MD, and Walter Pirker, MD

*Department of Neurology, Medical University of Vienna, Austria

Movement Disorders, Vol. 29, No. 14, 2014, pp. 1767-1773

ドパミントランスポーターイメージングは、パーキンソニズムの鑑別診断に広く使用されている。線条体ドパミントランスポーター結合と黒質のドパミン作動性細胞喪失との関連性については、利用可能なデータが少ない。本研究では、以前にドパミントランスポーター SPECT を受けた患者において、剖検時の黒質細胞数を解析した。患者の病理学的診断は、パーキンソン病 (Parkinson's disease) (1 例)、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies) (2 例)、多系統萎縮症 (multiple system atrophy) (1 例)、大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration) (2 例)、複数の病理学的状態を伴う非定型パーキンソニズム (atypical parkinsonism) (1 例)、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease) (1 例)、クロイツフェルト-ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease) (1 例) であった。すべての被験者において、標準化プロトコールおよび同一のトリプルヘッドガンマカメラにより $[^{123}\text{I}]$ β -CIT SPECT が実施された。神経メラニン含有黒質ニューロンおよびチロシンヒドロキシラーゼ陽性黒質ニューロ

ンの 1 mm^2 あたりの密度を、パラフィン包埋組織切片において形態計測的な方法で評価した。ドパミントランスポーターイメージング実施時の平均罹病期間は 2.3 年であり、イメージングから死亡までの平均期間は 29.3 ヶ月 (範囲: 4~68 ヶ月) であった。ドパミントランスポーター画像の視覚的解析では、神経変性パーキンソニズムを伴う患者 7 例すべてにおいて線条体への取り込み低下が認められたが、アルツハイマー病およびクロイツフェルト-ヤコブ病の症例では認められなかった。線条体の取り込みの平均値 [(右側+左側)/2] は、平均黒質細胞数と強く相関していた (神経メラニン陽性細胞: $r_s = 0.98$, $p < 0.0005$, チロシンヒドロキシラーゼ陽性細胞: $r_s = 0.96$, $p < 0.0005$)。右側と左側を別々に解析した場合にも、同様の強い相関が認められた。線条体のドパミントランスポーター結合は剖検時の黒質細胞数と強く相関し、ドパミントランスポーターイメージングは黒質線条体のドパミン作動性細胞変性の優れた *in vivo* マーカーとして妥当であることが確認された。

KEY WORD ● ドパミントランスポーター, iodine-123-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)tropane ($[^{123}\text{I}]$ β -CIT), SPECT, 細胞数, 黒質

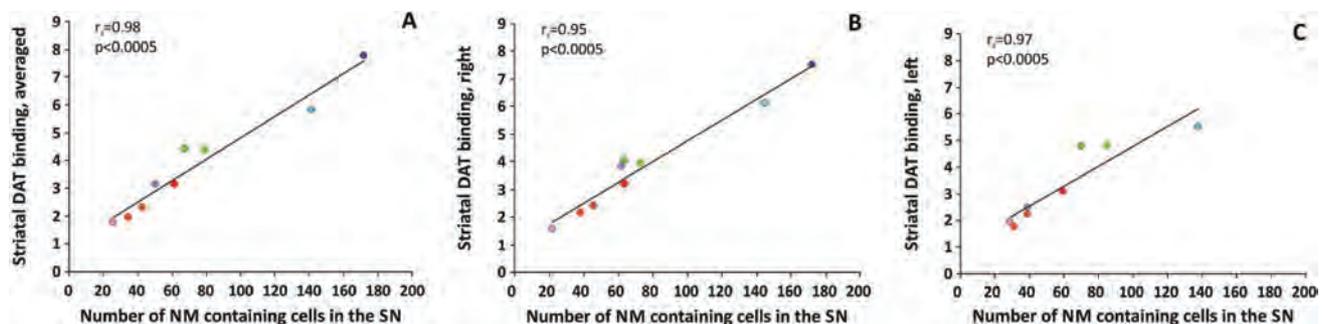


Figure 1 線条体ドパミントランスポーター (DAT) 結合 (線条体/小脳比-1) に対する黒質の神経メラニン (NM) 含有細胞数を示す散布図。左半球と右半球を平均した場合 (A), 右半球のみ (B), 左半球のみ (C) の結果。個々の症例は病理学的診断に従って色分けした。濃青色: クロイツフェルト-ヤコブ病, 淡青色: アルツハイマー病, 緑色: 大脳皮質基底核変性症, 赤色: パーキンソン病, 紫色: 多系統萎縮症, 橙色: レビー小体型認知症, 桃色: レビー病変とタウ病変の混合

抗 NMDAR 脳炎およびその他の自己免疫性脳症の小児における運動障害

Movement Disorders in Children With Anti-NMDAR Encephalitis and Other Autoimmune Encephalopathies

Shekeeb S. Mohammad, FRACP,* Victor S.C. Fung, PhD, Padraic Grattan-Smith, FRACP, Deepak Gill, FRACP, Sekhar Pillai, FRACP, Sudarshini Ramanathan, FRACP, Fabienne Brillot, PhD, and Russell C. Dale, PhD

*Neuroimmunology Group, Institute for Neuroscience and Muscle Research, The Kids Research Institute at the Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Westmead, NSW, Australia

Movement Disorders, Vol. 29, No. 12, 2014, pp. 1539–1542

運動障害を現象学的に正確に認識することで、小児における抗 N-メチル D-アスパラギン酸受容体 (N-methyl D-aspartate receptor; NMDAR) 脳炎、自己免疫性大脳基底核脳炎 (basal ganglia encephalitis; BGE)、シデナム舞踏病 (Sydenham's chorea; SC) を鑑別できる可能性がある。神経内科医 3 名が、診断を伏せた状態で、抗 NMDAR 脳炎 (10 例)、BGE (12 例) および SC (9 例) の患者 31 例のビデオを検討し、運動障害の主要所見と随伴所見を記録した。常同症 (stereotypy) は抗 NMDAR 脳炎患者 (8/10 例) においてのみ認められ、BGE および SC 患者ではみられなかった ($p < 0.001$)。保続症 (perseveration) は抗 NMDAR 脳炎患者 (5/10 例) においてのみ認められ、BGE および SC ではみられなかった

($p < 0.001$)。無動が認められる頻度は、抗 NMDAR 脳炎患者 (1/10 例) と比較して BGE 患者 (5/12 例) で高かった ($p = 0.097$)。振戦が認められる頻度は、抗 NMDAR 脳炎患者 (1/10 例) と比較して BGE 患者 (5/12 例) で高かった ($p = 0.097$)。舞踏病はすべての患者群において認められた [抗 NMDAR 脳炎 (4/10 例)、BGE (3/12 例)、SC (9/9 例)]。同様に、ジストニアもすべての患者群で認められた [抗 NMDAR 脳炎 (6/10 例)、BGE (7/12 例)、SC (2/9 例)]。常同症または保続症の所見は抗 NMDAR 脳炎を示唆するのに対し、これらの所見がなく無動と振戦がみられる場合は、BGE の可能性が高いことが示唆される。舞踏病とジストニアの所見は、鑑別診断能が最も低かった。

● KEY WORD ● 自己免疫, 運動, 脳炎, NMDAR, 大脳基底核

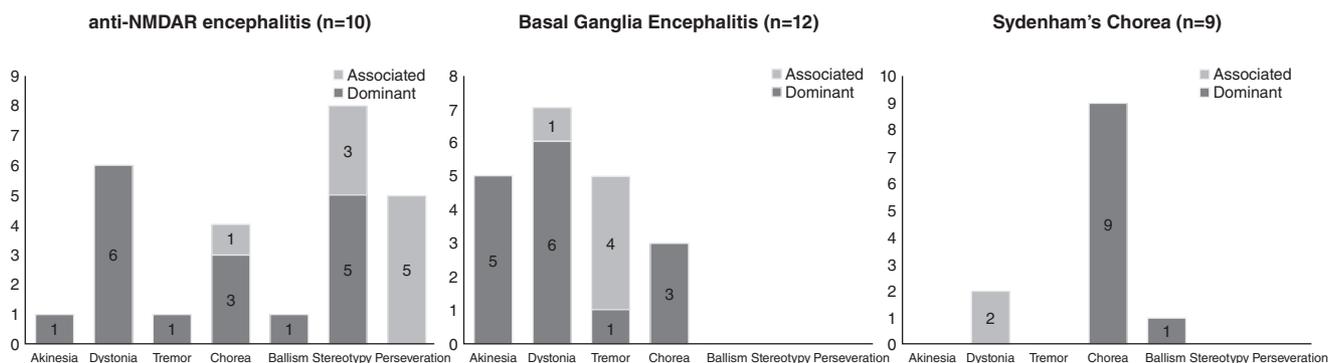


Figure 1 抗 NMDAR 脳炎、大脳基底核脳炎、シデナム舞踏病の小児における運動障害の主要所見と随伴所見 (現象学的な検討)。Y 軸は各カテゴリーの患者数であり、棒グラフ内に例数を示している。NMDAR = N-メチル D-アスパラギン酸受容体

自然経過に基づくハンチントン病の診断基準

Diagnostic Criteria for Huntington's Disease Based on Natural History

Ralf Reilmann, MD,^{*,**} Blair R. Leavitt, MD, CM, and Christopher A. Ross, MD

^{*}George-Huntington-Institute, Technology-Park, Muenster, Germany

^{**}Department of Neurodegenerative Diseases and Hertie-Institute for Clinical Brain Research, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

Movement Disorders, Vol. 29, No. 11, 2014, pp. 1335–1341

ハンチントン病 (Huntington's disease; HD) は現在のところ、HDの「診断信頼性 (diagnostic confidence)」が99%とされる運動徴候の所見に基づき診断されている。近年、HDの自然経過および神経生物学的側面の理解が進んでいる。その結果、HDに関連する脳の変化は、運動障害の発症に基づく正式な診断の12~15年以上前に始まることが示されている。また、軽微な運動機能障害、認知機能の変化、行動の変化はしばしば、現行基準による診断の前にみられる。疾患修飾療法が開発された際には、おそらく早期の治療開始が望ましいであろう。我々はこれらを踏まえ、HDの診断基準を拡大することを提言する。この意図するところは、HDの自然経過をよりよく反映させ、不顕性期 (premanifest) の被験者における神経変性の予防を目指した臨床試験の実施を可能とし、より早期の対症療法の実施を促すことで

ある。我々は、国際疾病分類 (International Classification of Diseases; ICD) において、HDの自然経過と発症機序に関する現在の知見を反映させた新しいHD診断カテゴリー基準を提案する。確定した基準、例えば Unified Huntington's Disease Rating Scale の Diagnostic Confidence Level および Total Functional Capacity の尺度に基づき、HDをまず「遺伝学的に確定されたもの (genetically confirmed)」と「遺伝学的に未確定のもの (not genetically confirmed)」のカテゴリーに分類し、前者をさらに「発症前 (presymptomatic)」、「前駆期 (prodromal)」、「顕性期 (manifest)」のサブカテゴリー、後者をさらに「臨床的な有リスク期 (clinically at risk)」、「臨床的な前駆期 (clinically prodromal)」、「臨床的な顕性期 (clinically manifest)」のサブカテゴリーに細分化すべきと考えられる。

● **KEY WORD** ● ハンチントン病, 診断基準, 診断, ケア, 臨床試験, 発症前 (presymptomatic) HD, 不顕性期 (premanifest) HD, 前駆期 (prodromal) HD, 顕性期 (manifest) HD, 舞踏病, 錐体外路

Table 1 ハンチントン病 (G10)*

HD Genetically Confirmed (G10.1)		HD NOT Genetically Confirmed (G10.2)
Presymptomatic HD (G10.1.1) HD, genetically confirmed, presymptomatic	<ul style="list-style-type: none"> - No clinical motor signs or symptoms (Motor DCL = 0 or 1) - No cognitive signs or symptoms - May or may not have changes in imaging, quantitative motor assessments, or other biomarkers - No symptomatic treatment indicated - Disease-modifying treatment when safe and available 	Clinically At-Risk for HD (G10.2.1) HD, not genetically confirmed, clinically at-risk
Prodromal HD (G10.1.2) HD, genetically confirmed, prodromal	<ul style="list-style-type: none"> - Subtle motor signs (usually Motor DCL = 2) - AND/OR subtle cognitive signs or symptoms - Minor decline from individual premorbid level of function may be detectable, but not required and not detectable on TFC - Apathy or depression or other behavioral changes judged related to HD may be present - Usually changes in imaging and quantitative motor assessments - May or may not require symptomatic treatment, eg, for depression - Disease-modifying treatment appropriate 	Clinically Prodromal HD (G10.2.2) HD, not genetically confirmed, clinically prodromal

Table 1 (続き) ハンチントン病 (G10)*

HD Genetically Confirmed (G10.1)		HD NOT Genetically Confirmed (G10.2)
Manifest HD (G10.1.3) HD, genetically confirmed, manifest	<ul style="list-style-type: none"> - Presence of clinical motor and/or cognitive signs and symptoms that have an impact on life, with - Functional changes, eg, decrease in TFC - Motor DCL = 3 or 4 (or Motor DCL of 2 if cognitive changes are significant AND there is evidence of progression) - Symptomatic and disease-modifying treatment appropriate 	Clinically Manifest HD (G10.2.3) HD, not genetically confirmed, clinically manifest (requires Motor Dx confidence = 4 plus cognitive changes)

*G10 は、世界保健機関 (WHO) 発表の現行「国際疾病分類」[ICD-10-GM-2014] にある HD の分類コードである (<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/G10>)。我々は G10 の診断に関する新たなサブカテゴリーを提案している。

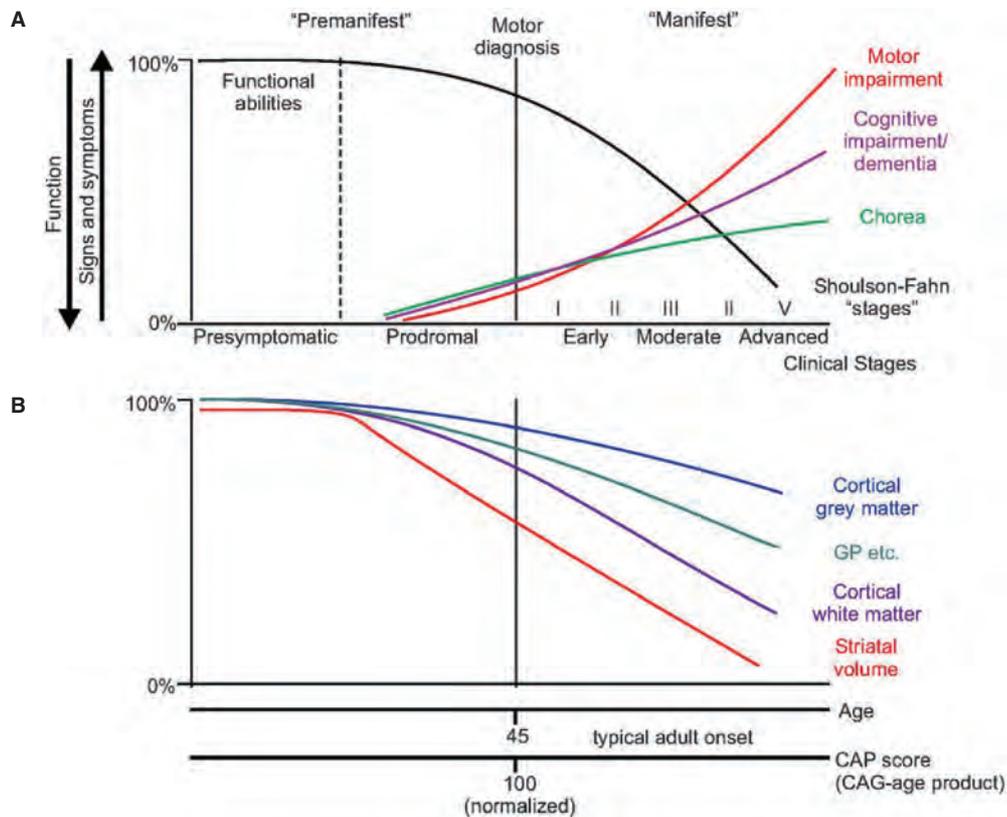


Figure 1 臨床的な HD の自然経過とイメージングバイオマーカーの仮説上の変化。標準化 (normalized) CAP スコアを用いれば、伸長 CAG リピート配列の長さが異なる多くの患者の進行状態を、同一グラフ上にプロットできる。平均発症時期は CAP スコアが約 100 (典型的には約 45 歳) の時点であるが、個人間のばらつきが大きい。「標準化 (normalization)」しない場合、発症時の CAP スコアは 400 を超える。(A) 自然経過。診断可能な HD の徴候および症状が現れる前の時期を「不顕性期 (premanifest)」と呼ぶ。「発症前 (presymptomatic)」の時期には徴候または症状はみられない。「前駆期 (prodromal)」の HD では軽微な徴候および症状が認められる。「顕性期 (manifest)」の HD は、運動障害および認知障害の緩徐な進行を特徴とし、早期には舞踏病が顕著にみられることが多いが、その後プラトーに達する場合によっては軽減する。巧緻運動障害 (協調運動障害, 寡動および筋強剛) はより確実に進行する。(B) 複数のイメージングバイオマーカーに関する仮説上の曲線 (現行データに基づく最良の推定値: PREDICT-HD 試験および TRACK-HD 試験は、HD の全範囲を通じて個人を追跡調査しているわけではない)。淡蒼球は代表的な皮質下構造である。進行期 (late stage) には全般的な皮質灰白質萎縮が生じるが、より顕著な皮質層特異的変性がさらに早期にみられる可能性がある。CAP = CAG リピート数と年齢の積、HD = ハンチントン病。Ross ら²⁰ を改変。

※日本語版注釈: Figure 1 の参考文献は下記をご参照下さい。

20. Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. Nat Rev Neurol 2014;10:204-216.

エクソソームによる siRNA の全身投与はトランスジェニックマウスの脳における α シヌクレイン凝集体を減少させる

Systemic Exosomal siRNA Delivery Reduced Alpha-Synuclein Aggregates in Brains of Transgenic Mice

J. Mark Cooper, PhD,* P.B. Oscar Wiklander, MD, Joel Z. Nordin, MD, Raya Al-Shawi, PhD, Matthew J. Wood, MD, Mansi Vithlani, PhD, Anthony H.V. Schapira, DSc, J. Paul Simons, PhD, Samir El-Andaloussi, PhD, and Lydia Alvarez-Erviti, PhD

*Department of Clinical Neuroscience, Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom

Movement Disorders, Vol. 29, No. 12, 2014, pp. 1476–1485

α シヌクレイン凝集体はレビー小体の主要成分であり、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の脳における特徴的な病理学的所見である。 α シヌクレイン凝集体がニューロン間において伝搬することを示すエビデンスから、この機序が PD 病変の段階的進行に関与することが示唆されている。 α シヌクレイン発現を減少させることは、この過程を減弱させると考えられることから、PD の進行を遅らせたり止めたりするための有望なアプローチであると考えられている。本研究では、 α シヌクレインの低分子干渉 RNA (small interfering RNA; siRNA) を用い、マウスの脳における全 α シヌクレインレベルと凝集 α シヌクレインレベルを低下させることを試みた。siRNA を脳に広く送達させるため、siRNA を導入した、狂犬病ウイルス糖蛋白質を発現する修飾エクソソームを末梢に注入した。注入の3または7日後に正常マウスを分析した。この方法により α シヌクレイン凝集体が減少するかどうかを評価するため、ヒトリン酸化

模倣型 S129D α シヌクレイン (凝集を示す) を発現するトランスジェニックマウスに対し、同じ処置を繰り返した。正常マウスでは、 α シヌクレインの siRNA を導入した狂犬病ウイルス糖蛋白質ペプチド (rabies virus glycoprotein peptide; RVG) 発現エクソソームを投与した3または7日後に、脳全域で α シヌクレインのメッセンジャー RNA (messenger RNA; mRNA) および蛋白質レベルの有意な低下が検出された。S129D α シヌクレインのトランスジェニックマウスでは、注入の7日後に、脳全域で α シヌクレインの mRNA および蛋白質レベルの低下が認められた。この結果として、黒質のドパミン作動性ニューロンを含め、ニューロン内蛋白質凝集体の有意な減少が認められた。本研究から、脳の α シヌクレイン病変の進展を遅延および逆転させるために、RVG 発現エクソソームによる siRNA の送達全身投与が治療上有望であることが明らかになった。

● KEY WORD ● α シヌクレイン, RVG 発現エクソソーム, siRNA, トランスジェニックマウス

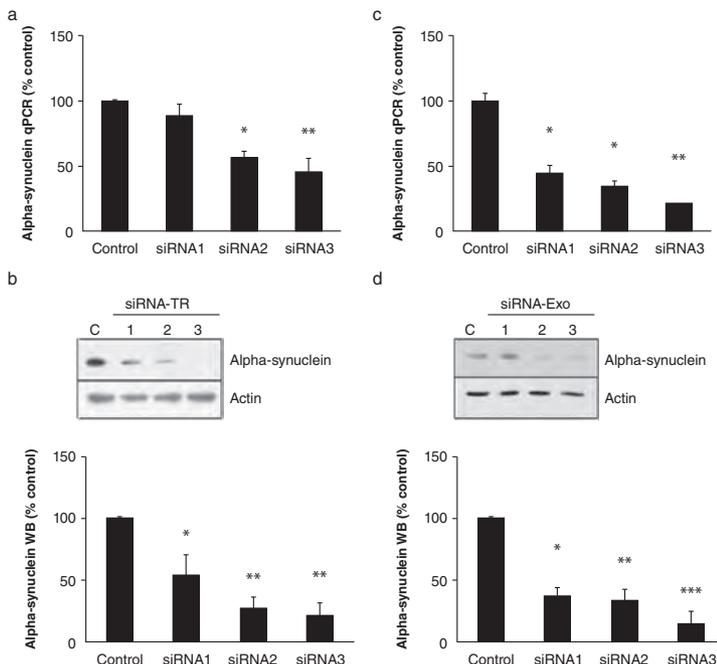


Figure 1 細胞モデルにおける様々な siRNA による α シヌクレインのノックダウンの解析。マウスの α シヌクレイン-HA を過剰発現する SH-SY5Y 細胞に対し、Hiperfect トランスフェクション試薬 (A, B) または様々な siRNA を導入した RVG 発現エクソソーム 3 μ g (C, D) を用い、3種類の異なる siRNA 100 nM (siRNA 1, 2 または 3) を処理した。3日後、グリセルアルデヒド三リン酸デヒドロゲナーゼ (glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase; GAPDH) との比較において全 α シヌクレイン mRNA レベルを定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (quantitative polymerase chain reaction; qPCR) で定量するとともに (A, C)、アクチンとの比較においてマウス α シヌクレイン (抗 HA 抗体) 蛋白質レベルをウェスタンブロット法で解析した (B, D)。データは平均値 \pm SEM で示す ($n = 4$)。対照群との比較における統計解析: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

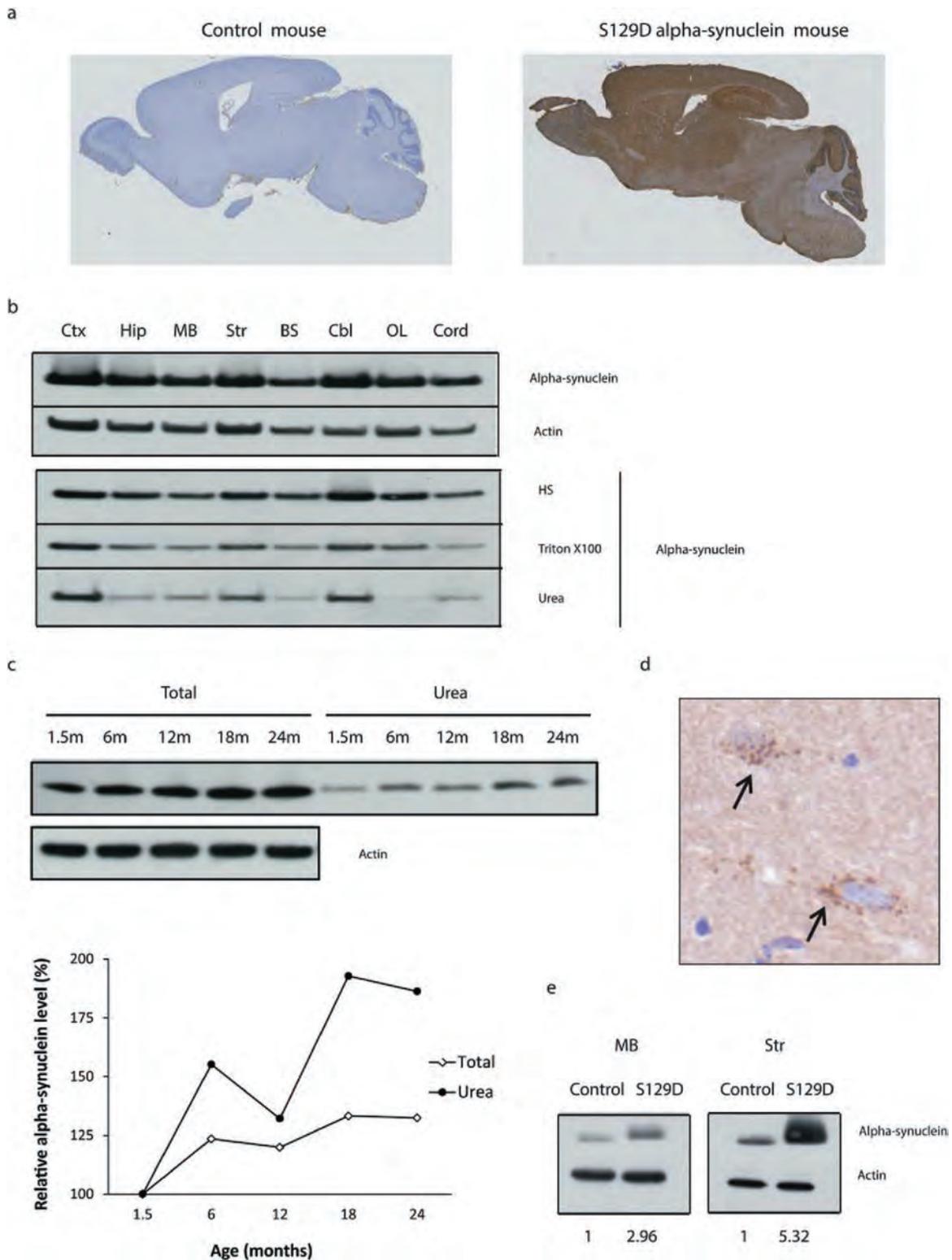


Figure 3 ヒト S129D α シヌクレインのトランスジェニック (Tg13) マウスの特徴の解析。(A) 6 ヵ月齢の対照マウス (左側) およびトランスジェニック (transgenic; Tg) マウス (右側) における、抗 HA 抗体を用いた S129D α シヌクレイン-HA 発現の DAB (褐色に染色) による免疫組織化学的検出。(B) 皮質 (Ctx), 海馬 (Hip), 中脳 (MB), 線条体 (Str), 脳幹 (BS), 小脳 (Cbl), 嗅葉 (OL), 脊髄における、全組織抽出物 (上段) または高濃度塩 (HS), Triton X-100, 尿素 / ドデシル硫酸ナトリウム (sodium dodecyl sulfate; SDS) (Urea) による逐次抽出物 (下段) の抗 HA 抗体または抗アクチン抗体を用いたウェスタンブロット解析。(C) 月齢の異なる (1.5~24 ヵ月齢) Tg13 マウスから得た全中脳抽出物 (Total) および Triton X-100 不溶性物質 (Urea) のウェスタンブロット解析。グラフは、アクチンとの比較における全 α シヌクレインの変化と Triton X-100 不溶性・尿素可溶性 α シヌクレインの変化を示す。データは 1.5 ヵ月齢のマウスの値で標準化している。(D) 5 ヵ月齢の Tg13 マウスの視床領域における DAB 検出による抗 HA 抗体の免疫組織化学的所見の拡大像。細胞質の DAB 陽性封入体 (矢印) を示す。(E) 対照マウスおよび Tg13 マウス (S129D) の中脳および線条体におけるアクチンと比較した α シヌクレイン発現のウェスタンブロット。データは対照群の値で標準化している。

7テスラ MRI：パーキンソン病における黒質の解剖学的構造の詳細な観察

7 Tesla Magnetic Resonance Imaging: A Closer Look at Substantia Nigra Anatomy in Parkinson's Disease

Stéphane Lehéricy, MD, PhD,^{*,**,*} Eric Bardinet, PhD, Cyril Poupon, PhD, Marie Vidailhet, MD, and Chantal François, PhD

^{*}Institut du Cerveau et de la Moelle épinière—ICM, Centre de NeuroImagerie de Recherche—CENIR, Paris, France

^{**}Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Paris, France

^{***}ICM Team Control of Normal and Abnormal Movement

^{****}Service de neuroradiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Movement Disorders, Vol. 29, No. 13, 2014, pp. 1574–1581

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の顕著な特徴は、黒質緻密部におけるドパミン作動性ニューロンの進行性の変性脱落である。一般に、ドパミン作動性ニューロンの脱落は、標的脳構造である線条体等に対する放射性トレーサを用いた画像検査で描出される。最近まで、画像検査は黒質の神経変性変化の直接検出にはあまり有効ではなかった。黒質は、組織学的に腹側の網様部と背側の緻密部に細分化され、緻密部はドパミン作動性ニューロンから構成される。ヒトにおいて、ドパミン作動性ニューロン (神経メラニンを蓄積することが知られている) は、細胞クラスター (nigrosome) を形成して黒質網様部に深く貫入する。健常者において、黒質網様部は黒質緻密部と比較して鉄の含有濃度が高い。したがって、神経メラニン MRI および T2* 強調 MRI により、それぞれ黒質

緻密部および黒質網様部をよりよく描出できる。超高磁場 7 テスラ (7T) MRI が開発されたことで、黒質の形態変化の描出に必要とされる空間解像度とコントラストが向上した。7T MRI を使用すると、健常被験者の黒質緻密部では nigrosome 1 が T2* 強調画像上の高強度シグナル領域として視認できるが、PD 患者では認められない。これはおそらく、メラニン含有ニューロンの脱落と鉄沈着の増加によると考えられる。本レビューの目的は、様々な MRI のコントラストで描出される黒質の輪郭および領域 (subdivision) と黒質の組織学的構成との対応についての理解を深めることである。また、7T MRI で得られた最近の知見を、組織学的知見との関連において提示する。

● KEY WORD ● 黒質網様部, 黒質緻密部, nigrosome, 神経メラニン, 鉄

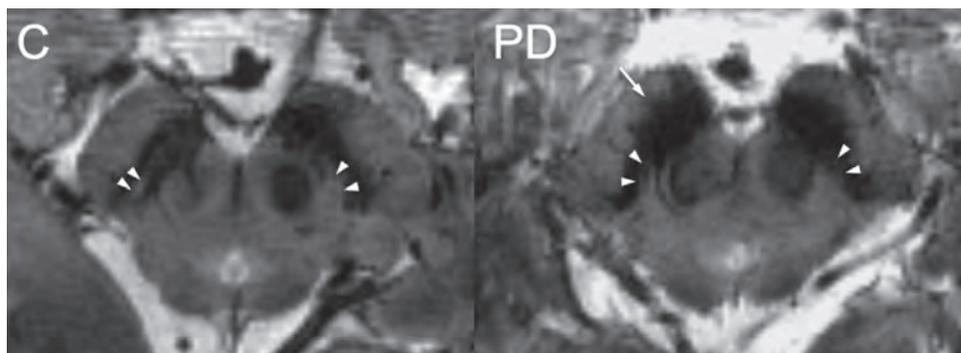


Figure 5 7T MRI における健常被験者および PD 患者の黒質の解剖学的構造の比較。3D T2*w 横断像では、黒質は低強度領域として示される (0.5 mm の等方ボクセルサイズ)。Nigrosome 1 は、対照被験者 (C, 左) では鉄含量が低いため高強度の小領域 (pocket) として視認されるが (白色矢頭), PD 患者では認められない (右)。PD では、黒質の前側方の境界が波状の輪郭を示す (矢印)。

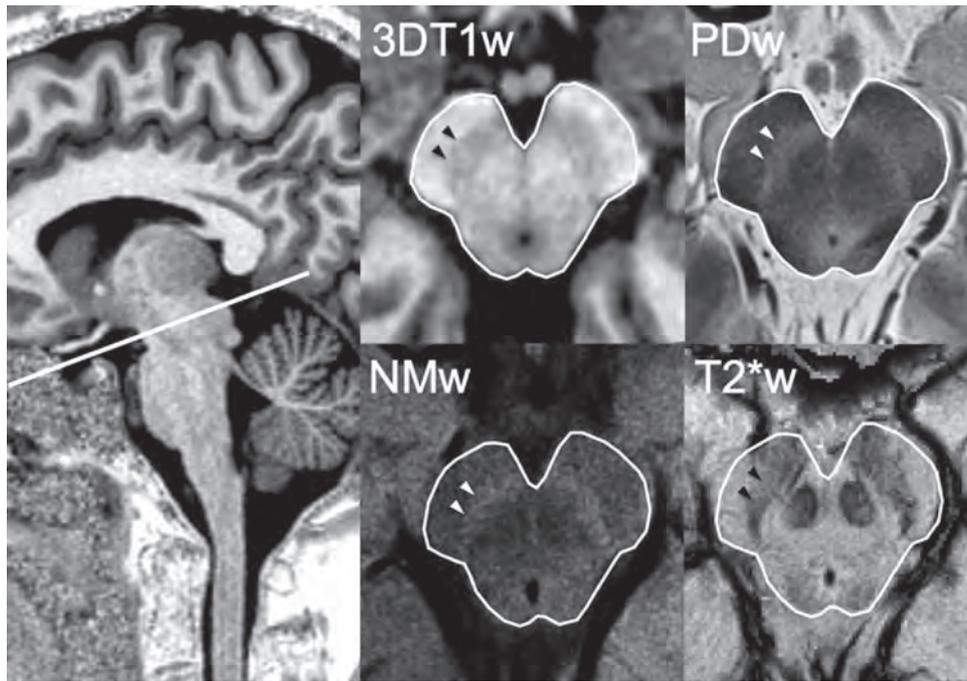


Figure 3 3T MRIによる黒質の正常な解剖学的構造。左：横断像の基準面を示す傍矢状断像。T1 強調 (T1w) 画像。右：中脳および黒質 (矢頭) の同基準面における横断像。黒質は、三次元 T1 強調 MP2RAGE 画像 (3DT1w) および二次元 T2* 強調画像 (T2*w) では低強度領域として、神経メラニン T1 強調スピンエコー画像 (NMw) およびプロトン密度強調画像 (PDw) では高強度領域として認められる。中脳の輪郭を白色線で示す。

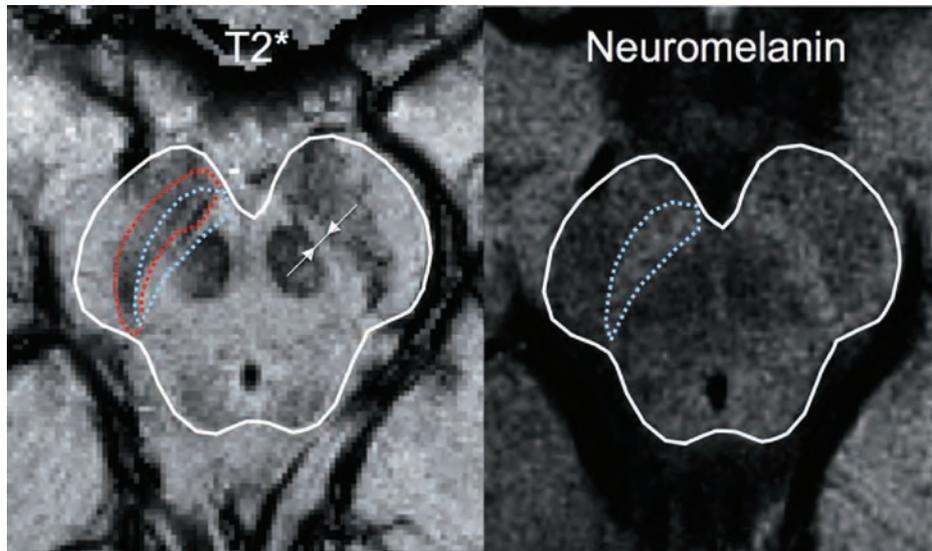


Figure 4 3T MRIにおける正常脳の T2* 強調 (T2*w) 画像および神経メラニン画像のコントラストの比較。横断像。T2*w 画像の低強度領域 (輪郭を赤色で示す) は、神経メラニン画像の高強度領域 (輪郭を青色で示す) の吻側および外側に位置する。これらのコントラストにより黒質網様部と黒質緻密部をそれぞれ良好に描出できるが、この空間解像度 ($0.5 \times 0.5 \times 2 \text{ mm}^3$) では著明な重複が視認される。T2*w 画像では、低強度の赤核と黒質との間に高強度の帯状部分があり、この幅が黒質緻密部のサイズの指標として使用されている。

パーキンソン病の有病率：系統的レビューとメタアナリシス

The Prevalence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis

Tamara Pringsheim, MD,^{*,**,*} Nathalie Jette, MD, Alexandra Frolkis, BSc, and Thomas D.L. Steeves, MD

^{*}Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Alberta, Canada

^{**}Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary, Alberta, Canada

^{***}Department of Community Health Sciences, University of Calgary, Alberta, Canada

Movement Disorders, Vol. 29, No. 13, 2014, pp. 1583–1590

パーキンソン病 (Parkinson's Disease; PD) はよくみられる神経変性疾患である。本研究では、PDの有病率が年齢、性別および地理学的な地域によってどのように変化するかを全般的に把握するため、PDの有病率に関する研究を統合して検討した。1985～2010年のPDの疫学研究についてMEDLINEおよびEMBASEを検索した。年齢群、地理学的な地域および性別に基づきデータを解析した。地理学的な地域は、(1)アジア、(2)アフリカ、(3)南米、(4)欧州/北米/オーストラリアの各群に分類した。メタ回帰により、群間に有意差があるか否かを判定した。47件の研究を解析対象とした。世界規模のデータのメタアナリシスにより、PD有病率の年齢に伴う上昇が明らかになった。すなわち、PDの有病率はいずれ

も100,000人あたり40～49歳では41人、50～59歳では107人、55～64歳では173人、60～69歳では428人、65～74歳では425人、70～79歳では1,087人、80歳超では1,903人であった。地理学的な地域により有病率に有意差がみられたのは70～79歳のみであり、北米、欧州およびオーストラリアでは有病率が1,601人であったのに対し、アジアでは646人であった ($p < 0.05$)。性別により有病率に有意差が認められたのは50～59歳のみであり、女性の有病率は41人、男性の有病率は134人であった ($p < 0.05$)。PDの有病率は年齢とともに徐々に上昇する。地理学的な地域および性別により、有病率にはある程度の差が認められる。

● KEY WORD ● 有病率研究, 疫学におけるリスク因子, パーキンソン病 / パーキンソニズム

Table 1 研究の質に応じたPDの有病率 (100,000人あたり)

Age Group	All Included Studies	Studies with Quality Score 7+	Studies with Quality Score <7
40-49	41 95% CI 20, 81 I^2 0	Analysis not possible	Analysis not possible
50-59	107 95% CI 54, 211 I^2 85.4	156 95% CI 71, 342 I^2 53	82 95% CI 37, 180 I^2 41.3
55-64	173 95% CI 88, 340 I^2 74	220 95% CI 156, 311 I^2 0	99 95% CI 13, 785 I^2 89.4
60-69	428 95% CI 235, 780 I^2 95	503 95% CI 342, 741 I^2 40.8	383 95% CI 180, 814 I^2 95
65-74	425 95% CI 193, 939 I^2 89	572 95% CI 227, 1439 I^2 52.3	317 95% CI 34, 2951 I^2 96.5
70-79	1,087 95% CI 627, 1,883 I^2 97.4	1,277 95% CI 819, 1,993 I^2 82	980 95% CI 444, 2,161 I^2 98.3
80+	1,903 95% CI 1,132, 3,198 I^2 95.9	2,498 95% CI 1,571, 3,972 I^2 80.7	1,607 95% CI 701, 3,682 I^2 97.6
Overall	315 95% CI 113, 873 I^2 94.5	571 95% CI 243, 1,339 I^2 91.4	251 95% CI 75, 842 I^2 91.2

Table 2 年齢および地理学的な地域別の PD の有病率
(100,000 人あたり)

Geographic location	50-59 years	60-69 years	70-79 years	80+ years
Asia	88 95% CI 39, 201 I ² 87.4	376 95% CI 166, 848 I ² 96.7	646 95% CI 320, 1,345 I ² 95.8	1,418 95% CI 612, 3,285 I ² 95.9
Europe/North America/Australia	113 95% CI 49, 261 I ² 0	540 95% CI 373, 781 I ² 0	1,602 95% CI 1,219, 2,105 I ² 67.9	2,953 95% CI 1,936, 4,503 I ² 80.1
South America	228 95% CI 90, 579 I ² 11.3	637 95% CI 377, 1,074 I ² N/A	2,180 95% CI 1,335, 3,559 I ² 55.7	6,095 95% CI 1,975, 18,813 I ² 91

Table 3 性別および年齢群別の PD の有病率
(100,000 人あたり)

Age Group	Female	Male
40-49 years	45 95% CI 18, 113 I ² 0	36 95% CI 15, 86 I ² 0
50-59 years	41 95% CI 24, 71 I ² 29.3	134 95% CI 63, 285 I ² 86
55-64 years	150 95% CI 75, 30 I ² 44.8	233 95% CI 120, 452 I ² 53.2
60-69 years	392 95% CI 202, 762 I ² 93.2	389 95% CI 211, 715 I ² 90.7
65-74 years	610 95% CI 322, 1,157 I ² 78.1	706 95% CI 389, 1,280 I ² 78.3
70-79 years	813 95% CI 433, 1,524 I ² 95.8	932 95% CI 494, 1,757 I ² 95.6
80+ years	1,517 95% CI 840, 2,740 I ² 90.3	2,101 95% CI 918, 4,809 I ² 92.3

Table 4 性別および地理学的な地域別の PD の有病率
(100,000 人あたり)

Geographic location	Female	Male
Asia	306 95% CI 184, 511 I ² 98.6	371 95% CI 219, 629 I ² 98.8
Europe/North America/Australia	1,267 95% CI 1,005, 1,595 I ² 82.8	1,535 95% CI 1,188, 1,983 I ² 83.9
South America	808 95% CI 356, 1,832 I ² 88.5	1,267 95% CI 583, 2,752 I ² 89.3

シヌクレイノパチーにおける脳脊髄液中 α シヌクレイン濃度の低下：メタアナリシスのエビデンス

Reduced Alpha-Synuclein in Cerebrospinal Fluid in Synucleinopathies: Evidence From a Meta-analysis

Wataru Sako, MD, PhD,^{*,**} Nagahisa Murakami, MD, Yuishin Izumi, MD, PhD, and Ryuji Kaji, MD, PhD

^{*}Department of Clinical Neuroscience, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

^{**}Center for Neurosciences, The Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, New York, USA

Movement Disorders, Vol. 29, No. 13, 2014, pp. 1599–1605

α シヌクレインは、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) や多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) といったシヌクレイノパチーの病理に重要な役割を果たす。しかし、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中の α シヌクレイン濃度によりシヌクレイノパチーと進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) とを鑑別できるか否かという問題については、なお議論がある。文献を包括的に検索し、条件を満たす研究 9 件を特定した。CSF 中 α シヌクレイン濃度の群間差を標準化平均差により検討した。不均一性に起因する変動の割合 (proportion of variation) を算出し、 I^2 として示した。研究 9 件には対照被験者 537 例、PD 患者 843 例、MSA 患者 130 例、PSP 患者 98 例が含まれた。CSF 中 α シヌクレイン濃度に対する PD の全体的な影響を検討したところ、健常対照群または疾患を伴う対照群との間に有意差が認められたものの (標準化平均差 = -0.67 , $p < 0.00001$)、これらの研究には不均一性が認められた ($I^2 = 40\%$)。対照群と比較して CSF 中 α シヌクレイン濃度は MSA 患者

において有意に低下していたが、これらの研究でも不均一性が認められた (標準化平均差 = -0.75 , $p < 0.0001$, $I^2 = 62\%$)。これに対し、PSP 患者と対照群との間で CSF 中 α シヌクレイン濃度に有意差は認められなかったが、ここでも不均一性がみられた (標準化平均差 = -0.28 , $p = 0.13$, $I^2 = 53\%$)。CSF 中 α シヌクレイン濃度は、PSP 患者と比較してシヌクレイノパチー患者において有意に低下しており (「PD 対 PSP」: 標準化平均差 = -0.38 , $p = 0.001$, 「MSA 対 PSP」: 標準化平均差 = -0.66 , $p < 0.00001$)、検討した研究間には均一性が認められた ($I^2 = 0\%$)。今回の研究では、CSF 中 α シヌクレイン濃度は、PSP 患者と比較してシヌクレイノパチー患者において有意に低下していることが示された。本研究から、シヌクレイノパチーと PSP との病態生理学的な差についての知見が得られた。また、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法および同様の方法を用いて MSA と PSP との鑑別診断ツールが開発できる可能性が示された。

● KEY WORD ● α シヌクレイン, 脳脊髄液, シヌクレイノパチー, 進行性核上性麻痺, メタアナリシス

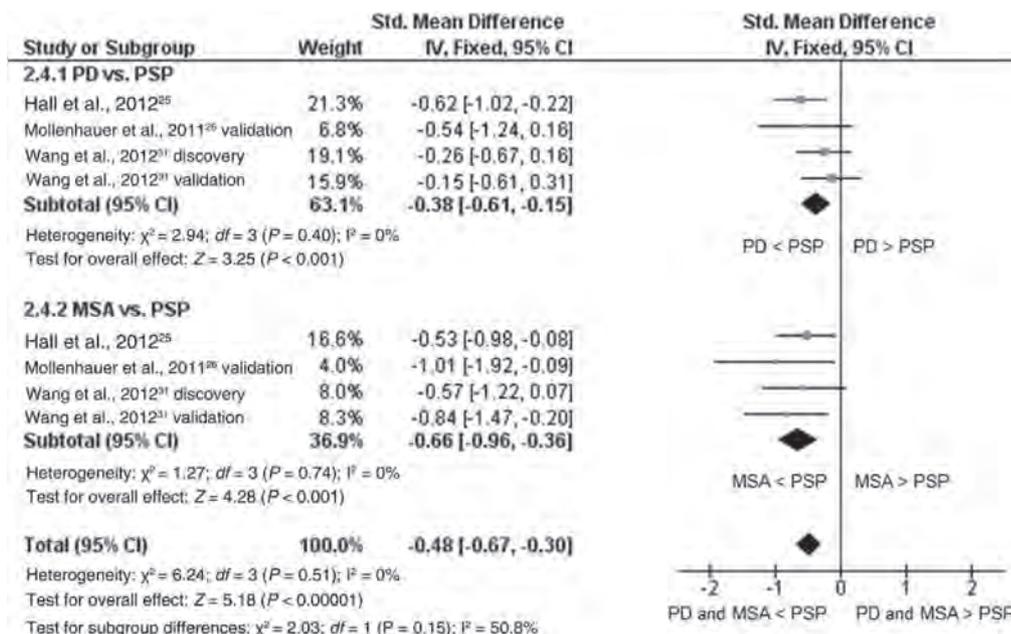


Figure 2 シヌクレイノパチーおよび PSP における α シヌクレイン濃度の標準化平均差 (SMD) のフォレストプロット。CSF 中 α シヌクレイン濃度は PSP 患者と比較して PD 患者および MSA 患者において有意に低下しており、検討した研究間には均一性が認められた。

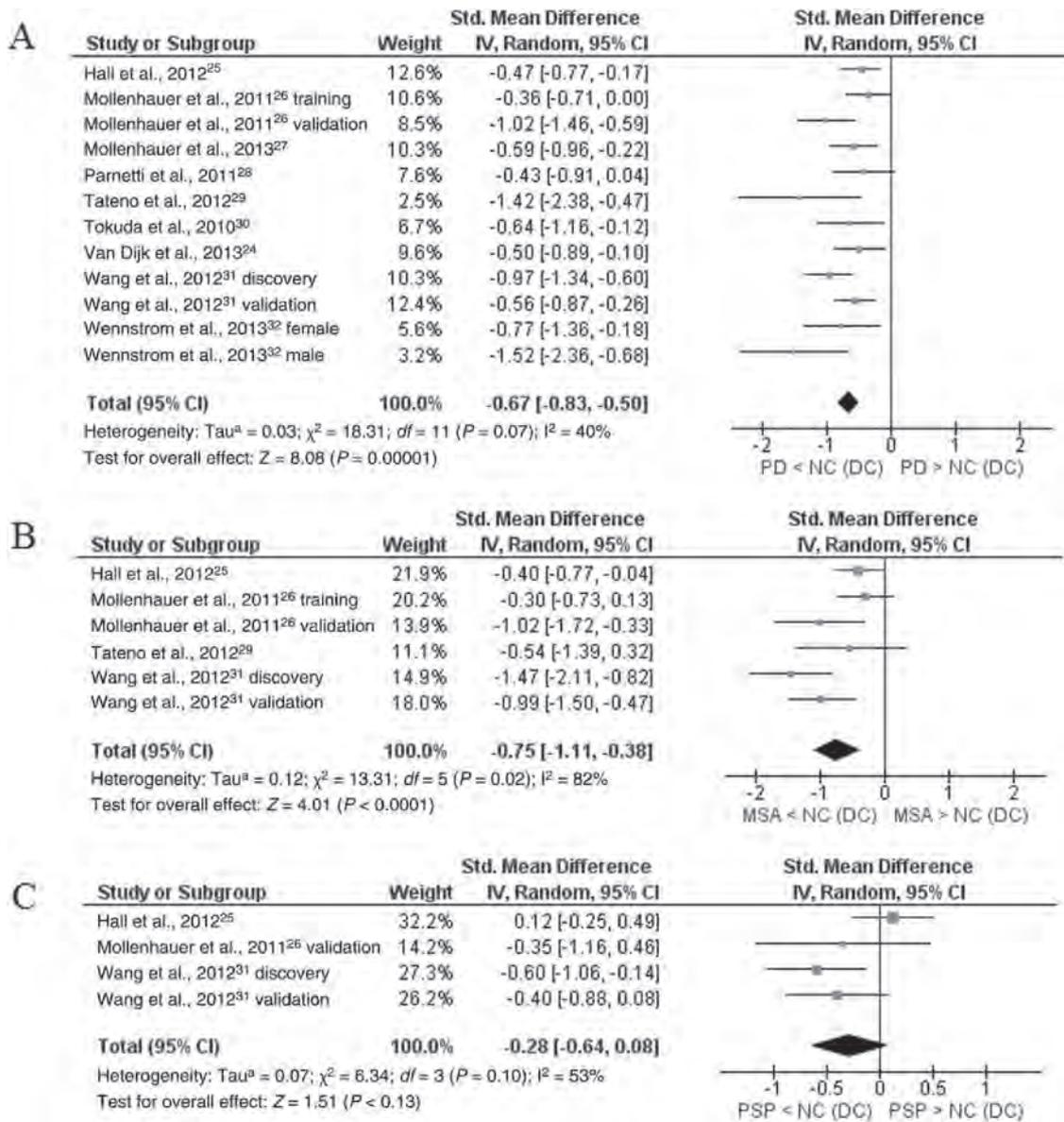


Figure 1 PD および非定型パーキンソンズムにおける α シヌクレイン濃度の標準化平均差 (SMD) のフォレストプロット。(A) CSF 中 α シヌクレイン濃度は対照群と比較して PD 患者において有意に低下していたが、検討した研究には不均一性が認められた。(B) α シヌクレイン濃度は対照群と比較して MSA 患者において低下していたが、研究には不均一性が認められた。(C) これに対し、PSP 患者と対照群との比較で、 α シヌクレイン濃度に有意差はなかったが、検討した研究間には不均一性が認められた。

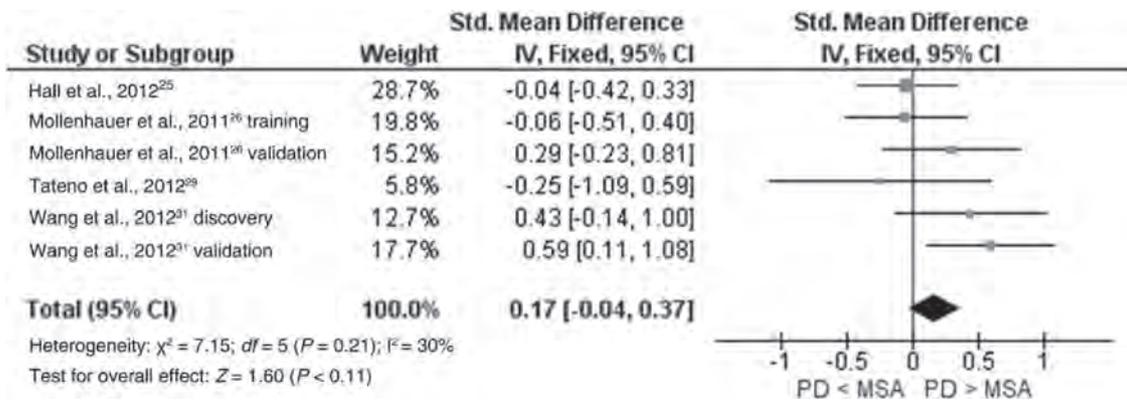


Figure 3 PD および MSA における α シヌクレイン濃度の標準化平均差 (SMD) のフォレストプロット。PD と MSA との間で CSF 中 α シヌクレイン濃度に有意差は認められず、検討した研究間には均一性が認められた。

パーキンソン病における死亡率： 系統的レビューとメタアナリシス

Mortality in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis

Angus D. Macleod, MRCP,* Kate S.M. Taylor, MD, and Carl E. Counsell, MD

*Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, Polwarth Building, Foresterhill, Aberdeen, UK

Movement Disorders, Vol. 29, No. 13, 2014, pp. 1615–1622

本研究では、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の死亡率に関する研究を対象に系統的レビューとメタアナリシスを行い、死亡率に関連する要因を検討した。PD 群と対照群とを比較した死亡率の比、生存に関する記述的な評価項目、生存の予測因子について報告する研究を包括的に検索した。各研究の質を評価し、関連するデータを抽出した。また、必要に応じ、記述的分析、メタアナリシス、メタ回帰分析を実施した。本レビューでは 88 件の研究を検討したが、研究の方法および質は様々であった。ほぼすべての研究で PD 群における死亡率の上昇 (対照群との比較) が報告されていたが、死亡率の比の範囲は 0.9~3.8 であり、研究間には顕著な不均一性が認められた。発端コホート (inception cohort) を対象とした研究では、結果の一貫性が高く、プールした死亡率の比は約 1.5 であった。発端コホートであること、長期間の追跡調査による評価、および被験者の研究登録時期 (年) が古いことに関連して死亡率の比は低下した

が、感度解析においてこれらの所見は確固たるものではなかった。研究内において死亡率の比は経時的に上昇した。レボドパ (L-ドパ) 導入後に死亡率が低下したことを示す頑健な (明確な) エビデンスは認められなかった。PD 患者の生存率は追跡調査 1 年につき平均約 5% 低下したが、研究間には有意な不均一性が認められた。剖検を行った研究において死亡までの平均期間は 6.9~14.3 年であった。死亡率の上昇に関連する因子として最も多く報告されていたのは、高齢および認知症であった。PD は死亡率の上昇に関連するが、死亡率の推定値には研究間で顕著な不均一性が認められ、これはおそらく研究方法および患者選択のばらつきにより説明できると考えられる。死亡率に影響する因子を検討する方法としては、発端コホートを長期間追跡調査する質の高い研究において、各患者データのメタアナリシスを行うのが最善であると考えられる。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 死亡率, 生存, 系統的レビュー, メタアナリシス

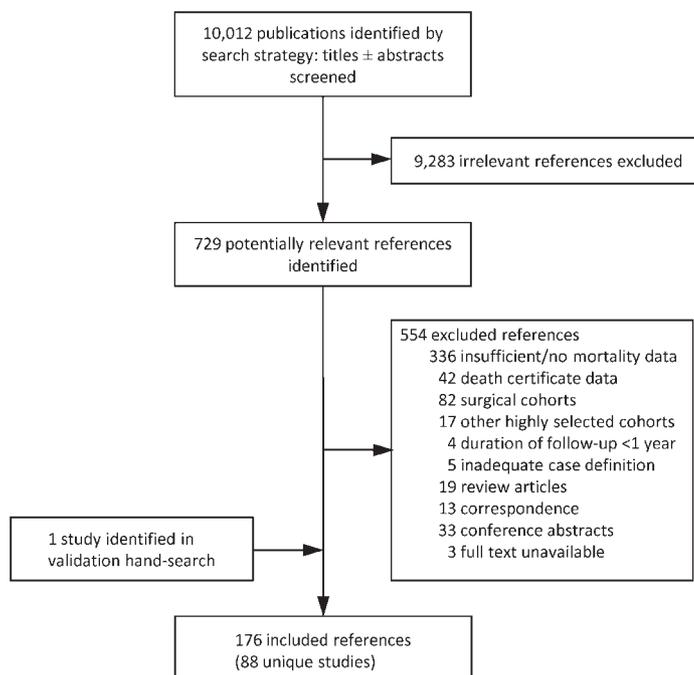


Figure 1 検索方法と結果

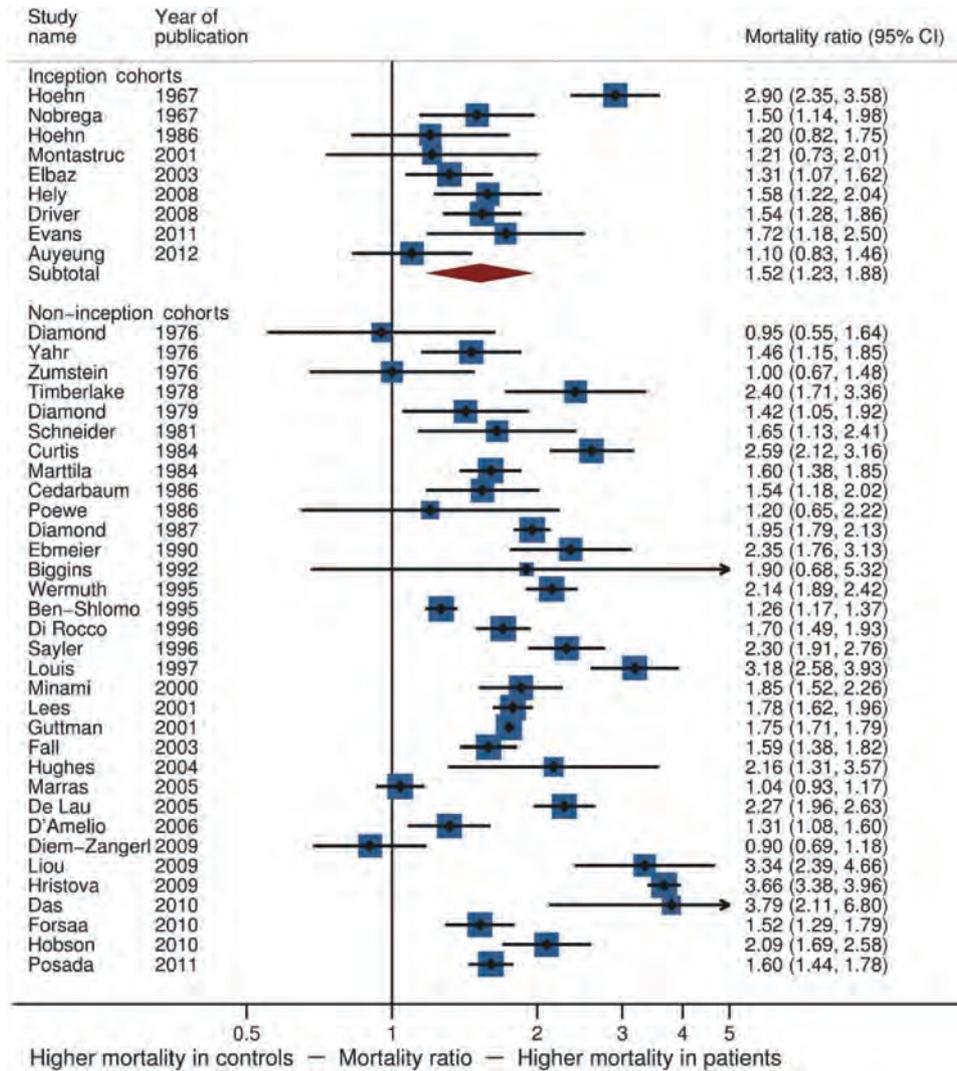


Figure 2 標準化した死亡率の比 (standardized mortality ratio) と死亡リスク比 (mortality risk ratio) に関する DerSimonian-Laird 法によるランダム効果モデルのメタアナリシス。発端コホートの不均一性に関する I^2 統計量は 81.9% ($p < 0.001$) であるが、1967 年の Hoehn の研究を除外すると 3.8% ($p = 0.40$) に低下する。この研究を除外した場合、発端コホートにおけるプールした死亡率の比は 1.41 (95% CI : 1.28~1.55) である。非発端コホートについてプールした推定値を提示していないが、これは不均一性が高く ($I^2 = 95.1\%$, $p < 0.001$)、その原因となっている単一研究も認められないためである。

※日本語版注釈：Figure 2 の参考文献リストは wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能。

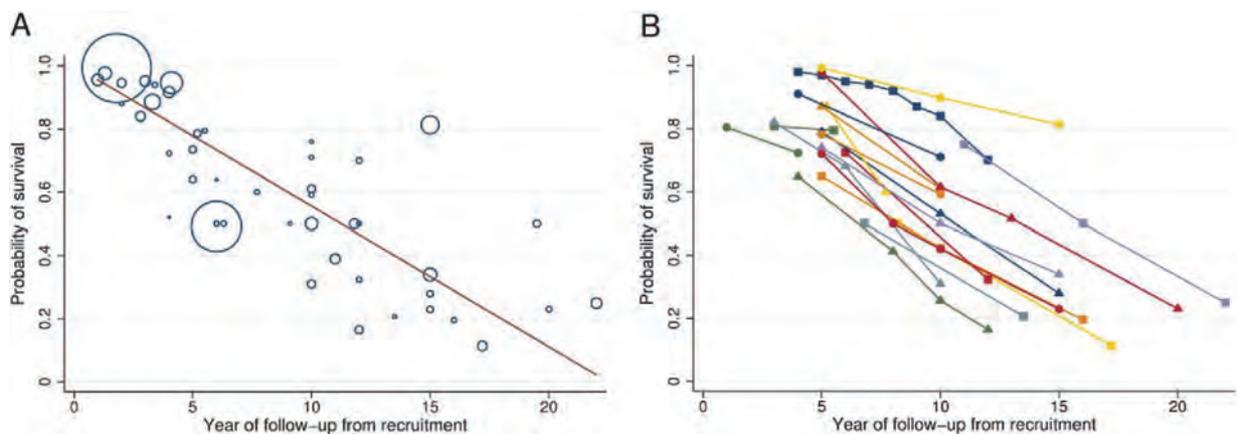


Figure 3 PD における生存率。A：円は、生存患者の割合を報告した 45 件の各研究における最終調査時点の生存確率 (probability of survival) を示す。円の大きさは、その研究の重みを示す。赤色の線は最良適合直線である。B：複数時点の生存について報告した 19 件の研究における長期的な生存確率。各線は各研究の結果であり、マーカーは特定時点の生存確率を示す。

パーキンソン病におけるノルアドレナリン欠乏： ノルアドレナリン性神経伝達の促進に関する検討

Norepinephrine Deficiency in Parkinson's Disease: The Case for Noradrenergic Enhancement

Alberto J. Espay, MD, MSc,* Peter A. LeWitt, MD, MMedSc, and Horacio Kaufmann, MD

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

Movement Disorders, Vol. 29, No. 14, 2014, pp. 1710–1719

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) では、ドパミン補充療法により、大半の運動症状および一部の非運動症状が劇的に改善することから、PD は黒質線条体ドパミン (dopamine; DA) 欠乏症候群を主体とする疾患として長年確立されてきた。しかし、PD の一連の神経変性過程において、DA による神経伝達の障害は、最初に発現する症状ではなく、顕著に認められるわけでもない。青斑核および交感神経節ニューロンの選択的変性に起因するノルアドレナリン欠乏が、より早期に生じることを示すエビデンスが増えつつある。したがって、脳などにおける著明なノルアドレナリン欠乏と直接的または間接的に関連する運動障害、行動障害、認知障害、自律神経障害の一部に対し、ドパミン補充療法では対処できていないと考えられる。ノルアドレナリンによる神経

伝達を促進するための治療戦略については、限られた薬理学的検討しか行われていない。現在のところ、これらの治療戦略として、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害、シナプス前 α_2 アドレナリン受容体遮断、ノルアドレナリンのプロドラッグである人工アミノ酸 L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine が挙げられる。ノルアドレナリンの神経伝達を促進する戦略は、ノルアドレナリン作動性シグナル伝達障害による影響を軽減するとともに、PD におけるドパミン補充療法の効果を増強する可能性がある。さらに、ノルアドレナリン欠乏に伴う様々な臨床徴候 (運動症状よりも先に現れる可能性がある) を早期に認識できれば、神経保護のための介入の機会が得られるであろう。

● KEY WORD ● パーキンソン病, ノルアドレナリン, 青斑核, 自律神経, 認知機能, 睡眠障害

Table 2 選択したノルアドレナリン関連障害の改善効果が報告されている治療戦略

Target	Drug	Mechanism	Study Design
Resting and action tremor	Nadolo ⁹⁹	β -adrenoreceptor antagonism	R, DB, PC, CO
	Idazoxan ⁹¹	α_2 -adrenoreceptor antagonism	R, PC
L-dopa-induced dyskinesia	Fipamezole ⁹²	α_2 -adrenoreceptor antagonism	R, DB, PC
	Naphtoxazine ⁶⁴	α_1 -adrenoreceptor agonism	PC
Impaired attention	Clonidine ^{b,100}	α_2 -adrenoreceptor agonism	OL
Impaired working memory	Atomoxetine ⁷⁸	NET inhibitor: NRI	OL
Executive dysfunction	Venlafaxine ⁸¹	NET inhibitor: SNRI	R, DB, PC
Depression	Duloxetine ⁸²	NET inhibitor: SNRI	OL
	Reboxetine ⁸⁰	NET inhibitor: NRI	OL
FOG ^a	L-DOPS ^{89,95}	NE precursor	PC ⁸⁹ OL ⁹⁵
Orthostatic hypotension	L-DOPS ⁸⁷	NE precursor	R, DB, PC ⁸⁷

^aノルアドレナリンおよび DA の再取り込み阻害薬であるメチルフェニデートについても、すくみ足 (FOG) への効果が検討されているが、進行期 PD の臨床試験 1 件では否定的な結果⁹⁷、深部脳刺激 (DBS) 後 PD 患者を対象とした別の臨床試験ではわずかに肯定的な結果が得られている⁹⁸。

^bこれらの薬剤により、パーキンソンニズムの増悪または忍容できない低血圧が生じた。

SNRI=セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor), NRI=選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (norepinephrine reuptake inhibitor), R=無作為化, DB=二重盲検, PC=プラセボ対照, CO=クロスオーバーデザイン, OL=非盲検

※日本語版注釈: Table 2 の参考文献リストは wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能。

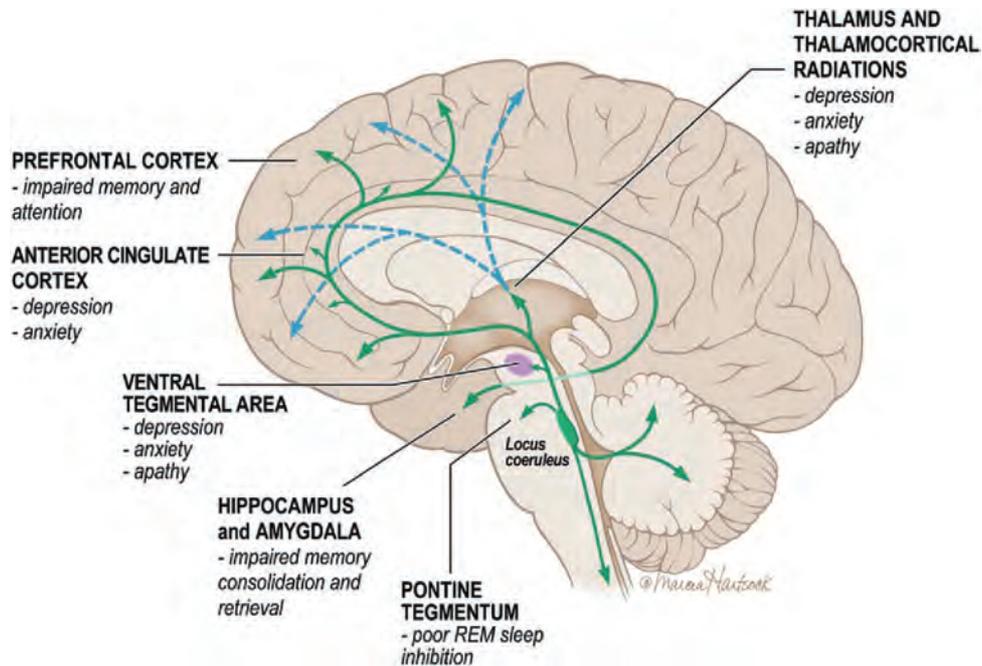


Figure 2 ノルアドレナリンの青斑核 (LC) からの流れ。LC からの流れを示す模式図。脳幹、前頭葉皮質、側頭葉皮質におけるノルアドレナリンの調節的役割およびノルアドレナリン欠乏によるいくつかの臨床症状に注目している。前頭葉前部ネットワークの活性調節には、視床および腹側被蓋野におけるノルアドレナリンおよび DA の協調的放出が必要である可能性がある。

多系統萎縮症の神経病理学：発症機序に関する新たな見解

Neuropathology of Multiple System Atrophy: New Thoughts About Pathogenesis

Kurt A. Jellinger

Institute of Clinical Neurobiology, Vienna, Austria

Movement Disorders, Vol. 29, No. 14, 2014, pp. 1720–1742

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) は、成人発症の原因不明かつ致死的な神経変性疾患であり、臨床像としては、自律神経障害に加え、パーキンソニズム、小脳機能障害、錐体路徴候が様々な組み合わせで認められる。その病理学的過程では、中枢自律神経系、線条体-黒質系およびオリブ-橋-小脳系に異常がみられる。これらの神経系で認められる様々な重症度の神経変性は、この不均質な疾患をパーキンソン型 MSA (MSA-P) および小脳型 MSA (MSA-C) の臨床病型に分類する際の基礎となる。MSA-P および MSA-C にそれぞれ関連する形態学的表現型 (morphologic phenotype) として、線条体黒質変性およびオリブ橋小脳萎縮 (MSA-C) がある。最も一貫して、かつ最も高度の病変が認められるのはこれらの神経系であるが、病変はこれらに限定されず、中枢神経系、末梢神経系、自律神経系の他の多くの部位にみられる可能性があり、MSA の多系統的な性質の基礎となっている。中核的な組織学的所見は、あ

らゆる種類の乏突起神経膠 (oligodendroglia) にみられるグリア細胞質封入体 (glial cytoplasmic inclusion; GCI) (Papp-Lantos body と呼ばれる) であり、ミスフォールドした α シヌクレイン凝集体を含む。様々な神経毒モデルおよびトランスジェニック動物モデルで示されているように、MSA の発症には、乏突起膠細胞 (oligodendrocyte) および他の細胞における α シヌクレインの異所性の出現に加え、酸化ストレス、プロテアソームおよびミトコンドリアの機能障害、興奮毒性、神経炎症、代謝変化、エネルギー不全 (energy failure) が大きく関与する。 α シヌクレインが誘発する神経変性の基本的機序については、完全には理解されていない。しかし、 α シヌクレインのニューロンから乏突起膠細胞へのプリオン様の拡散が、慢性神経炎症を伴う乏突起神経膠およびミエリンの機能障害を誘発し、最終的に神経系特異的な神経変性パターンに至ることが示唆されている。

● **KEY WORD** ● 多系統萎縮症, 神経病理学, α シヌクレイン, 神経変性, オリゴデンドログリオパチー (oligodendroglipathy), 病因病理学的機序 (etiopathogenesis)

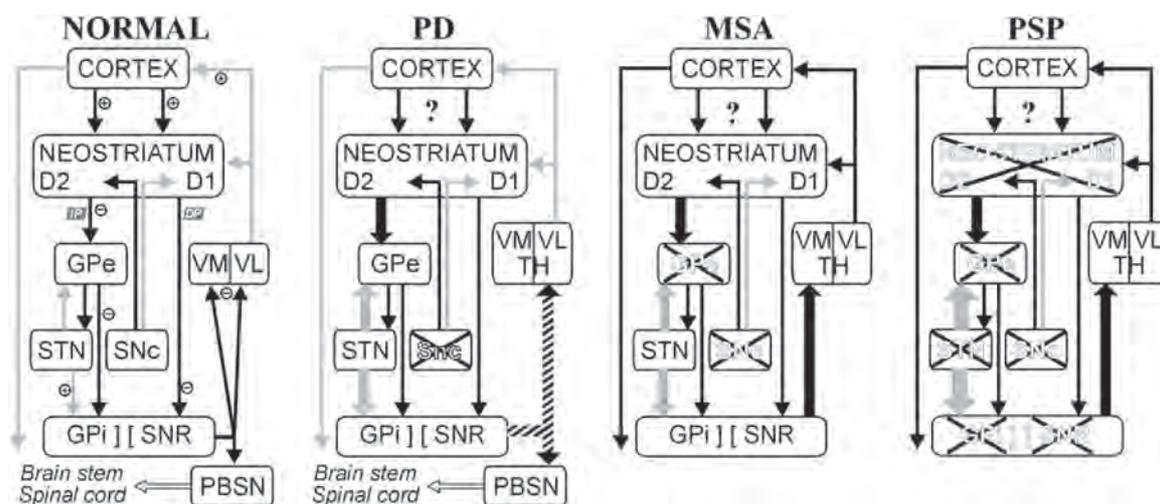


Figure 2 正常状態, MSA, PSP における大脳基底核-視床皮質回路の模式図。各線の太さは、正常状態と比較した活性の相対変化を示す。斜線で網掛けされた矢印は、ニューロン活性の上昇または低下を伴うパターンの変化を示す。灰色の矢印は活性の低下、黒色の矢印は活性の上昇を示す。D1 = ドパミン D₁ 受容体サブタイプ, D2 = ドパミン D₂ 受容体サブタイプ, GPe = 淡蒼球外節, GPi = 淡蒼球内節, MSA = 多系統萎縮症, NORMAL = 正常状態, PD = パーキンソン病 (Parkinson's disease), PPN = 大脳脚橋核 (pedunculopontine nucleus), PSP = 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy), SNc = 黒質緻密部, SNr = 黒質網様部, STN = 視床下核 (subthalamic nucleus), TH = 視床, VL = 腹外側視床核 (ventrolateral thalamic nuclei), VM = 腹内側視床核 (ventromedial thalamic nuclei)

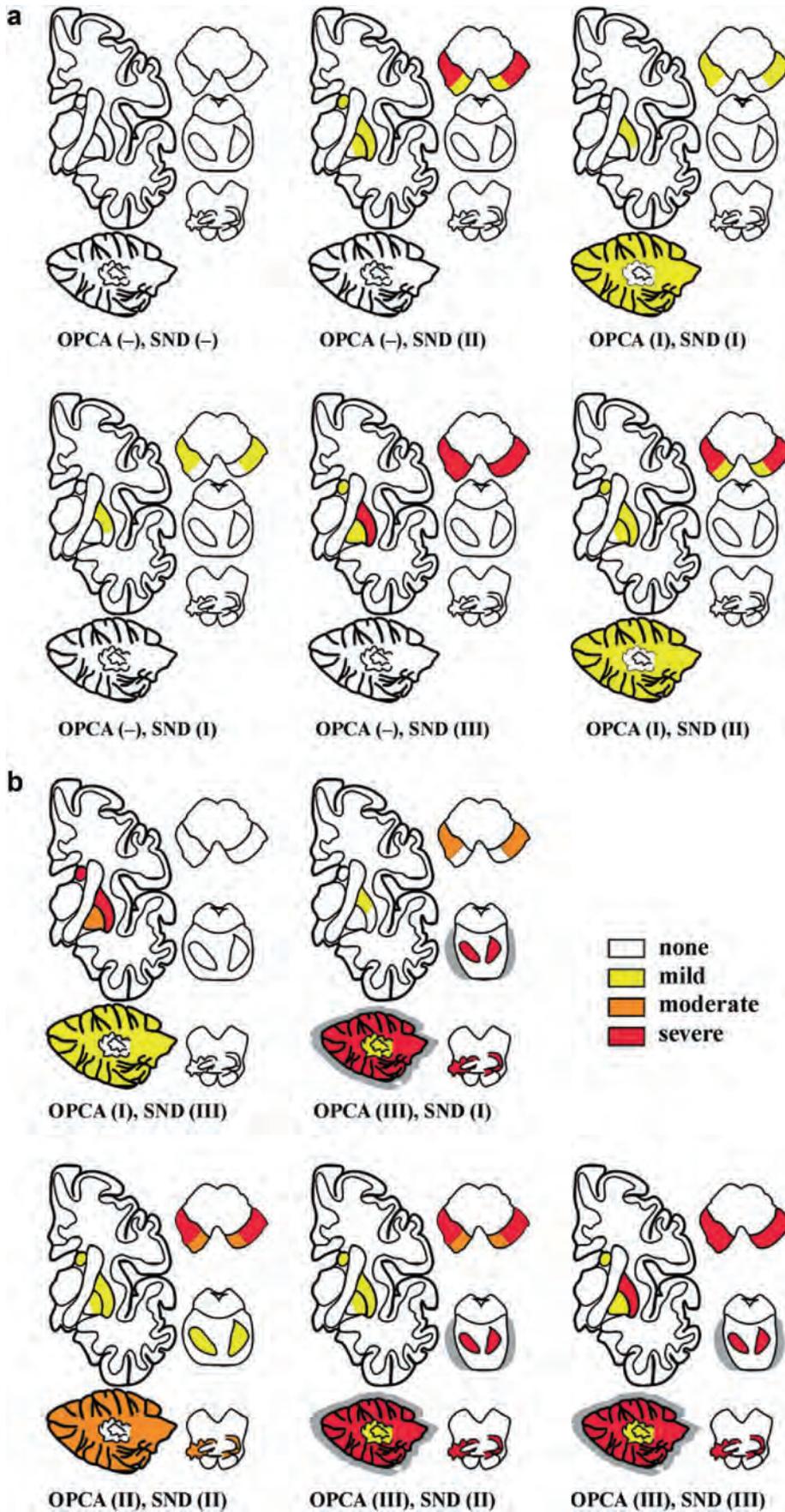


Figure 3 (A, B) 剖検で証明されたMSA症例42例(MSA-P:22例, MSA-C:20例)における線条体黒質変性(striatonigral degeneration; SND)およびオリーブ橋小脳萎縮(olivopontocerebellar atrophy; OPCA)の様々な組み合わせの分布を示す模式図。様々な重症度の形態学的病変が認められる。出典: Jellingerら¹⁴⁸。

※日本語版注釈: Figure 3の参考文献は下記をご参照下さい。

148. Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK. Grading of neuropathology in multiple system atrophy: proposal for a novel scale. *Mov Disord* 2005;20 Suppl 12:S29-S36.

EARLYSTIM 試験の神話と事実

Myths and Facts About the EARLYSTIM Study

W.M. Michael Schüpbach, MD,* Jörn Rau, MSc, Jean-Luc Houeto, MD, PhD, Paul Krack, MD, PhD, Alfons Schnitzler, MD, PhD, Carmen Schade-Brittinger, BSc, Lars Timmermann, MD, PhD, and Günther Deuschl, MD, PhD

*Assistance-Publique Hôpitaux de Paris; Centre d'Investigation Clinique 9503, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière; Département de Neurologie, Université Pierre et Marie Curie-Paris 6 et INSERM, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France, and Movement Disorders Center, Department of Neurology, Bern University Hospital and University of Bern, Switzerland

Movement Disorders, Vol. 29, No. 14, 2014, pp. 1742–1750

近年の EARLYSTIM 試験では、視床下核 (subthalamic nucleus; STN) の深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) により、進行期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者のみならず、早期運動合併症を伴う PD 患者でも、生活の質 (quality of life; QOL) および運動機能が改善することが示されている。STN-DBS の効果を支持するエビデンスを提示しているにもかかわらず、EARLYSTIM 試験の知見が最近、議論を呼んでいる。EARLYSTIM 試験の STN-DBS を支持する結果に対してプラセボまたはレセボ (lessebo) 効果が影響を及ぼした可能性は低いと考えられる。ある既発表論文で DBS のプラセボ効果を定量する方法が報告されているが、この方法には欠陥があり、妥当性の低い結果を導く可能性がある。現時点で、DBS のプラセボ効果の把握は依然として困難である。特に、STN-DBS を受ける PD 患者で

は、プラセボ効果の評価において重要な前提となる盲検化が、事実上不可能であるが、こうしたプラセボ効果の程度はおそらく非常に小さいと考えられる。早期 PD における STN-DBS および適格基準に関する特異的な問題としては、その後非定型パーキンソニズムに進展する患者を組み入れるリスク、DBS のベネフィットに関する床効果 (floor effect) のリスク、自殺行動防止といった多職種による専門家チームのケアが必要であること、質の高い長期の追跡調査が必要であることが挙げられる。EARLYSTIM 試験では、PD の経過の初期において適切な内科療法にもかかわらず運動合併症が生じ、これに伴う身体機能障害がみられた場合、直ちに STN-DBS を提案できることが示されている。これにより数年間、QOL が改善する可能性がある。

● KEY WORD ● EARLYSTIM 試験, 深部脳刺激, プラセボ効果, 視床下核, パーキンソン病

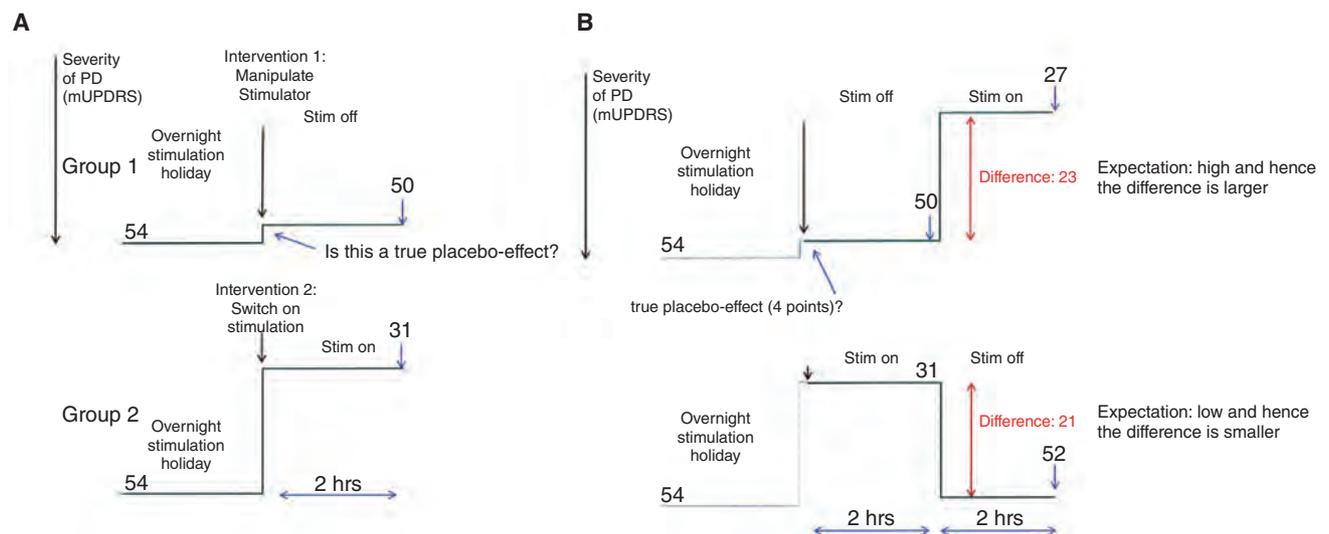
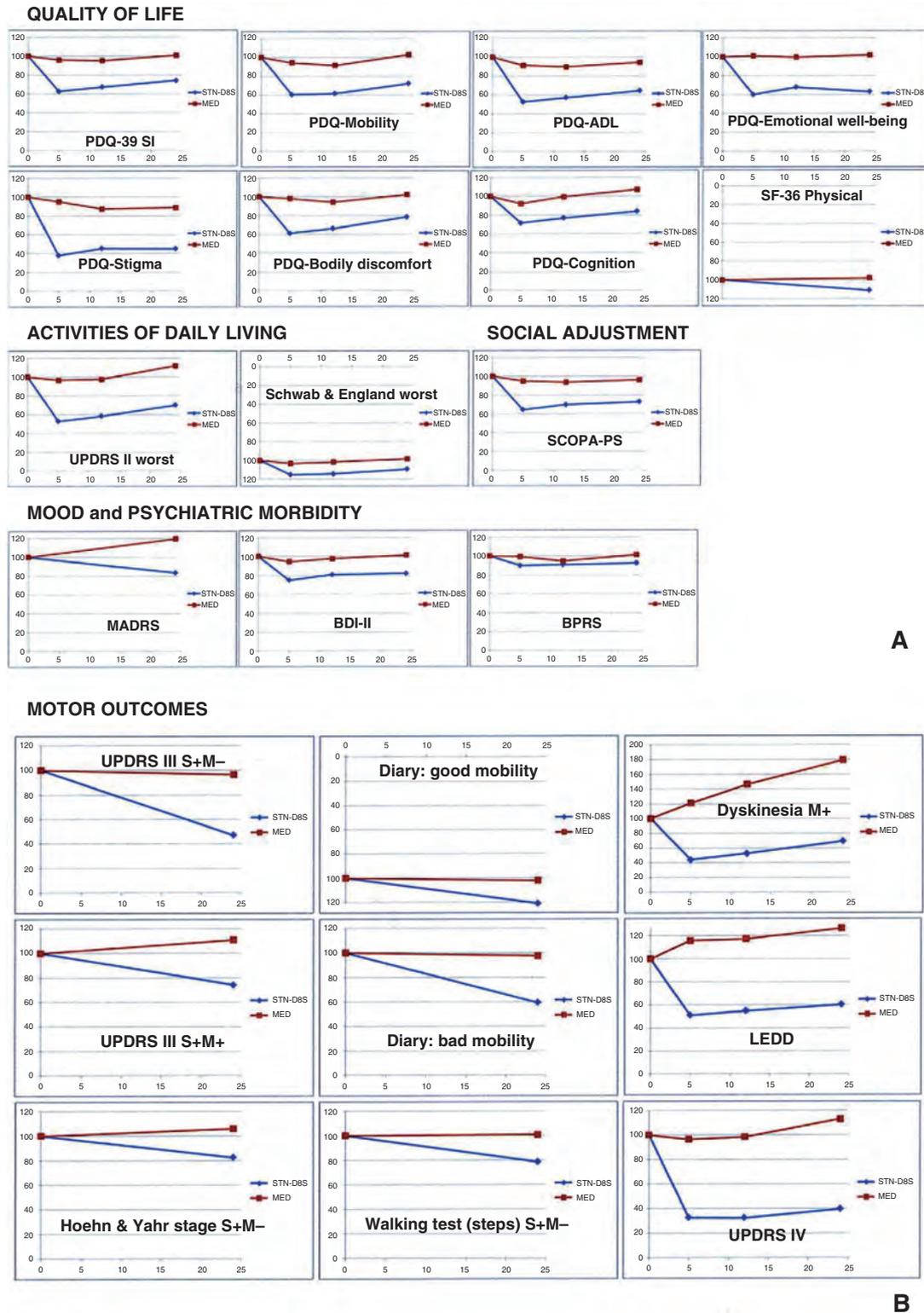


Figure 2 (A) 仮説に基づく試験デザイン。(非盲検下の) 期待効果 (expectation effect) は DBS の (盲検下の) プラセボ効果とは異なる。患者が刺激の有無を知らない試験デザインでは、プラスまたはマイナス方向の小さな期待効果が生じ得る。このデザインの限界として、介入に対して患者を盲検化できない。(B) DBS のプラセボ効果の推定を目的に以前に使用された試験デザイン¹⁸。ここでは、実験における刺激「on」と刺激「off」を比較する 2 × 2 デザインが使用されている。ただし、このデザインではプラセボ効果ではなく、持ち越し (carryover) 効果が測定されている。詳細は本文参照。

※日本語版注釈：Figure 2 の参考文献は下記をご参照下さい。

18. de la Fuente-Fernandez R. Uncovering the hidden placebo effect in deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:125-127.



A

B

Figure 1 EARLYSTIM 試験の結果。治療群間で有意差が認められた変化のみを示す。有意な変化はいずれも STN-DBS を支持している。すべてのグラフは 100% (試験開始時) を基準とする³。横軸は無作為化後の月数を示す。(A) QOL, 日常生活動作, 社会的適応, 気分および精神障害 (psychiatric morbidity) に関する転帰。(B) 運動機能および薬物療法に関する転帰。SI = summary index, SF-36 = Short Form 36 Health Survey, UPDRS II = Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part II (日常生活動作), UPDRS III = UPDRS Part III (運動機能), UPDRS IV = UPDRS Part IV (内科療法の合併症) (ジスキネジア, motor fluctuation), SCOPA-PS = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease—Psychosocial, MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, BDI-II = ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory) II, BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale, S+ = STN-DBS 群で追跡調査時に刺激を実施, M- = 投薬なし, M+ = 投薬あり, LEDD = L-ドパ換算 1 日用量, Walking test = 歩行試験 (2 × 7 メートルの距離における歩数)

※日本語版注釈: Figure 1 の参考文献は下記をご参照下さい。

3. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med 2013;368:610-622.

進行性核上性麻痺の臨床病型のスペクトラム： 確実例 100 例の後向き多施設共同研究

The Phenotypic Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy: A Retrospective Multicenter Study of 100 Definite Cases

Gesine Respondek, MD,^{*,**,**} Maria Stamelou, MD, Carolin Kurz, MD, Leslie W. Ferguson, MD, Alexander Rajput, MD, Wan Zheng Chiu, MD, John C. van Swieten, MD, Claire Troakes, PhD, Safa al Sarraj, FRCPath, Ellen Gelpi, MD, Carles Gaig, MD, Eduardo Tolosa, MD, Wolfgang H. Oertel, MD, Armin Giese, MD, Sigrun Roerber, MD, Thomas Arzberger, MD, Stefan Wagenpfel, and Günter U. Högl, MD, for the Movement Disorder Society—endorsed PSP Study Group

^{*}Department of Neurology, Technische Universität München, Munich, Germany

^{**}German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Munich, Germany

^{***}Department of Neurology, Philipps Universität, Marburg, Germany

Movement Disorders, Vol. 29, No. 14, 2014, pp. 1758–1766

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) の臨床病型 (phenotype) は多彩であり、特に疾患の初期には、高頻度に起こる誤診の要因となり得る。しかし、PSP の臨床病型の頻度および自然経過を明らかにするための大規模な多施設共同研究は、これまでに行われていない。本研究では、剖検で確認された患者 100 例のコホートを対象に診療録の後向き調査を行い、PSP の臨床病型のスペクトラムを検討した。複数の大学病院から紹介を受けており、神経変性疾患の専門知識を有する 5 か所の脳バンクから、患者を特定した。これらの 100 例の臨床的特徴には、著しい不均一性が認められた。特筆すべきことに、Richardson 症候群 (Richardson's syndrome; RS) として提示された症例はわずか 24% であり、また、症例の半数以上では、既に報告されているいくつかの臨床病型の所見が重複してみられたか、PSP の臨床病型の分

類基準に合致しない所見が認められた。疾患初期の 2 年間にみられた主要臨床像に従って患者を分類することで、臨床病型のスペクトラムをより包括的に示すことができた。これらの主要臨床像のタイプにより、生存期間および認知障害の頻度に有意差が認められた。以上を要約すると、PSP の臨床病型のスペクトラムは、既発表の単施設研究の結果に比べ、より広範で多様性に富むと考えられる。したがって、個別の臨床病型を定義する臨床基準を過剰に厳格化すると、このような多様性が反映されない可能性がある。主要臨床像のタイプに基づくより実際的な臨床アプローチを用いることが、PSP 患者の早期認識と予後の予測にさらに役立つ可能性がある。今回の後向き解析には限界性が含まれることを考慮すると、前向きコホート研究で妥当性を系統的に検討することが不可欠である。

● KEY WORD ● 進行性核上性麻痺, 臨床病型, 臨床診断基準, 神経病理

Table 2 PSP の診断：正確な診断の頻度

	All	PSP-RS	PSP-PI	PSP-OM	PSP-P	PSP-CBS	PSP-FTD	Unclassified
Diagnosis of PSP in first clinical record	26.2	66.7 ^{##}	16.7	66.7 [#]	5.3 ^{**}	0.0 [*]	10.0 [*]	38.5
Diagnosis of PSP in last clinical record	70.0	100.0 ^{###}	77.8 [#]	100.0 [#]	31.6 ^{***}	57.1	33.3	84.6 [#]
NNIPPS	28.0	62.5 ^{###}	50.0 ^{##}	14.3	0.0 ^{***}	0.0 [*]	0.0 ^{**}	23.1
NINDS-SPSP possible	25.5	25.0	5.6	71.4	26.3	0.0	33.3	46.2
NINDS-SPSP probable	35.0	75.0 ^{###}	77.8 ^{###}	0.0	0.0 ^{***}	0.0	0.0	7.7
NINDS-SPSP total	60.0	95.8 ^{###}	77.8 [#]	71.4	26.3 ^{***}	0.0 ^{***}	33.3 ^{***}	53.3 [*]

解析したすべての PSP 確実例および主要臨床像による患者サブタイプ別の、正確な臨床診断の頻度 (%)。RS = Richardson 症候群, PI = 姿勢反射障害 (postural instability), OM = 眼球運動障害 (oculomotor dysfunction), P = パーキンソンニズム, CBS = 大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome), FTD = 前頭側頭葉障害 (frontotemporal dysfunction), Unclassified = いずれの主要臨床像のタイプにも該当しない患者。Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes (NNIPPS) 試験基準による PSP 例, National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Society for PSP (NINDS-SPSP) 基準による PSP 疑い (possible) 例, NINDS-SPSP 基準による PSP ほぼ確実 (probable) 例, NINDS-SPSP 基準によるいずれかの PSP 例 (= 疑い例またはほぼ確実例) との合致については、診療録の後向き調査で検証した。

χ^2 検定および Bonferroni の修正: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, RS との比較, [#] $p < 0.05$, ^{##} $p < 0.01$, ^{###} $p < 0.001$, パーキンソン型の進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy with parkinsonism; PSP-P) との比較。

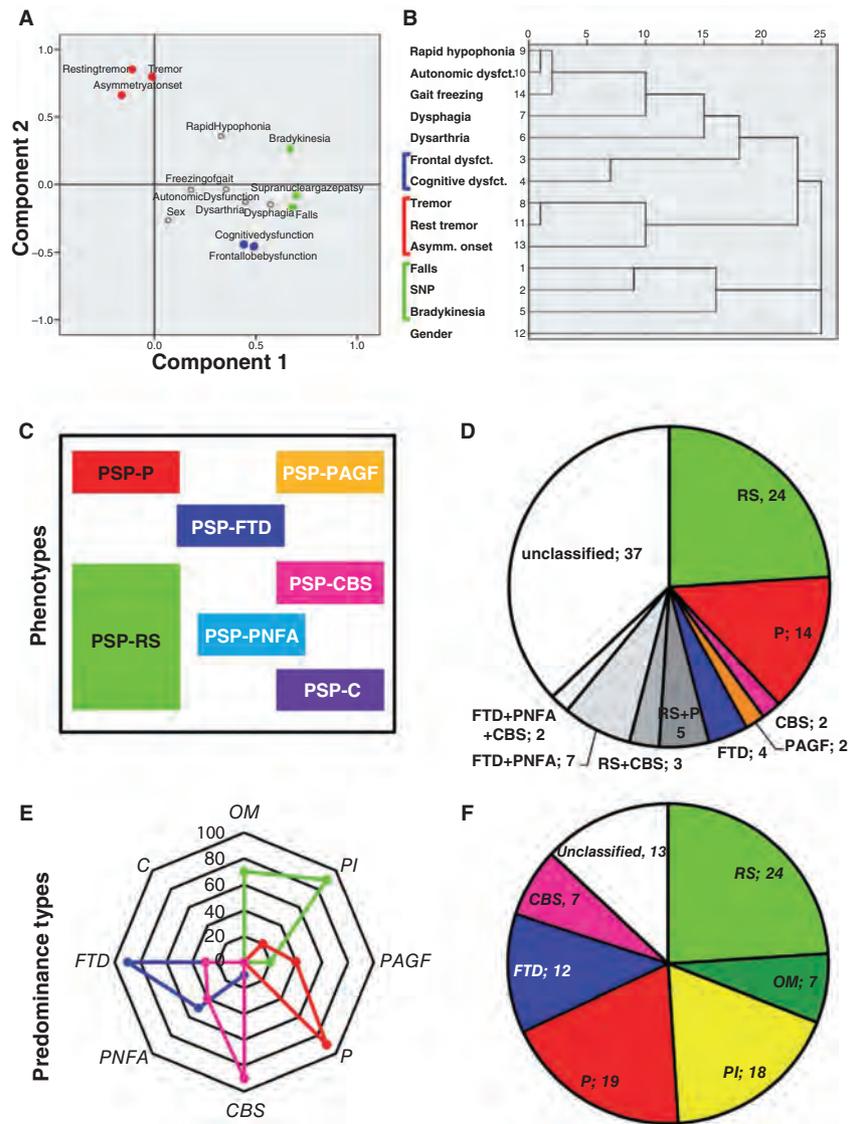


Figure 1 (A) 因子分析における成分1および2に関する各因子のプロット。(B) 臨床的変数の階層的クラスター解析。群間の平均連結 (average linkage) を用いた系統樹。因子分析とクラスター解析の両方で、3セットの変数が特定されている。セット1：転倒、核上性注視麻痺、寡動 (緑色)、セット2：振戦、安静時振戦、発症時の非対称性 (赤色)、セット3：前頭葉障害、認知機能障害 (青色)。(C) 神経病理学的疾患の単位であるPSPを様々な「臨床病型」に分割する疾患概念 (Josephs および Duffy²³ を改変)。(D) 今回検討した一連のPSP 確実例 100 例を、「臨床病型」モデルにより分類している。大部分の臨床病型は純粋な形でみられることはまれであり、多くの症例で複数の臨床病型の特徴が混在する。多くの症例が依然、未分類である。(E) 別の疾患概念。PSPを広範囲の臨床スペクトラムを伴う疾患の単位とみなし、臨床経過の早期に優勢となり得る主要所見のセット (主要臨床像のタイプ) によって定義している。C = 小脳機能障害、CBS = 大脳皮質基底核症候群、FTD = 前頭側頭葉障害、OM = 眼球運動障害、P = パーキンソニズム、PAGF = すくみ足を伴う純粋無動、PI = 姿勢反射障害 (postural instability)、PNFA = 進行性非流暢性失語 (progressive nonfluent aphasia)。数字0~100は症状の重症度を示す (数字が大きいくほど重度)。色付きの線は典型的な患者の例である：緑色 = Richardson 症候群型の進行性核上性麻痺 (PSP-RS)、赤色 = パーキンソン型の進行性核上性麻痺 (PSP-P)、桃色 = 大脳皮質基底核症候群型の進行性核上性麻痺 (PSP-CBS)、青色 = 前頭側頭葉障害型の進行性核上性麻痺 (PSP-FTD)。(F) 今回検討した一連のPSP 確実例 100 例を、「主要臨床像のタイプ」のモデルにより分類している。

※日本語版注釈：Figure 1の参考文献は下記をご参照下さい。

23. Josephs KA, Duffy JR. Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 2008;21:688-692.

未治療の早期パーキンソン病における apathy : 他の非運動症状との関連性

Apathy in Untreated Early-Stage Parkinson Disease: Relationship With Other Non-motor Symptoms

Kathy Dujardin, PhD,* Carole Langlois, MSc, Lucie Plomhause, PhD, Anne-Sophie Carette, MSc, Marie Delliaux, MSc, Alain Duhamel, PhD, and Luc Defebvre, MD, PhD

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

Movement Disorders, Vol. 29, No. 14, 2014, pp. 1796–1801

Apathy はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者によくみられる能力を阻害する行動障害の 1 つである。未治療の早期 PD 患者における apathy の有症率は、広範には検討されていない。さらに、apathy が早期 PD における他の非運動症状と関連するか否かも不明である。本研究の目的は、未治療の早期 PD 患者群において、apathy の有症率と特徴、および関連因子を明らかにすることである。未治療の早期 PD 患者 95 例が本研究に参加した。Apathy, 抑うつ, 運動症状, 全般的認知機能を評価した。主な非運動症状の有無は詳細な臨床面接において確認した。群間比較を実施し、apathy との関連性を検討した。患者 18 例 (18.95%) が apathy と診断され、

うち 5 例では抑うつも認められた。運動症状の重症度は、apathy を伴わない患者と比較して apathy を伴う患者において有意に高く ($p < 0.001$), 認知機能もより低かった ($p = 0.032$)。apathy との有意な関連が認められた非運動症状は疲労 ($p = 0.007$) と無快感症 (anhedonia) ($p = 0.010$) のみであり、いずれの有症率も apathy を伴わない患者と比較して apathy を伴う患者においてより高かった。未治療の早期 PD 患者において apathy は、より重度の運動症状とより低い認知機能に有意に関連した。これらの因子で補正した場合、関連する他の非運動症状は疲労と無快感症 (anhedonia) のみであり、apathy は比較的分離され、独立した症状と考えられた。

● KEY WORD ● 非運動症状, apathy, 未治療の早期パーキンソン病, 疲労

Table 1 研究対象集団の背景因子と臨床的特徴

	Prevalence (%) or Mean (SD)			P-Values
	All Patients N = 95	With Apathy N = 18	Without Apathy N = 77	
Male (%)	59	61.11	58.44	0.836
Age (years)	60.6 (10.9)	64.17 (9.75)	59.74 (11.02)	0.121
Formal education (years)	12.0 (3.7)	10.78 (2.98)	12.30 (3.83)	0.119
Current professional activity (%)	38	27.78	40.26	0.326
Symptom duration (years)	1.3 (0.9)	1.58 (1.05)	1.29 (0.88)	0.181
Personal history of depression (%)	26.32	38.89	23.38	0.234
Personal history of anxiety (%)	28.42	22.22	29.87	0.517
Familial history of PD (%)	18.95	11.11	20.78	0.509
Familial history of dementia (%)	15.79	27.78	12.99	0.151
Familial history of depression (%)	11.58	11.11	11.69	1.000
Use of psychotropic drug (%)	14.74	11.11	15.58	0.629
UPDRS-III score (out of 108)	16.28 (8.32)	23.88 (9.66)	14.54 (6.97)	<0.001
Mattis DRS score (out of 144)	138.5 (4.26)	136.6 (3.93)	139 (4.23)	0.032
MADRS score (out of 60)	4.84 (4.85)	7.22 (6.45)	4.29 (4.26)	0.080
LARS score [-36; 36]	-26.76 (5.09)	-17.22 (5.09)	-28.64 (3.19)	<0.001

PD = パーキンソン病, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, DRS = Dementia Rating Scale, MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale, LARS = Lille Apathy Rating Scale

Table 2 主な非運動症状の有症率 (%) (患者群全体, apathy を伴う患者サブグループ, apathy を伴わない患者サブグループ)

Symptoms	Prevalence (%)			Adjusted P-Values ^a
	All Patients (N = 95)	With Apathy (N = 18)	Without Apathy (N = 77)	
<i>Anxiety/depression symptoms</i>				
Depression	23.16	27.78	22.08	0.425
Anxiety	48.42	55.56	46.75	0.427
Social isolation	13.68	22.22	11.69	0.339
Fatigue/loss of energy ^b	48.42	72.22	42.86	0.007
Anhedonia ^b	27.37	55.56	20.78	0.010
<i>Impulsivity</i>				
Irritability/aggressiveness	35.79	44.44	33.77	0.447
Impulse control disorders	0.00	0.00	0.00	NA
Obsessive-compulsive disorders	2.11	5.56	1.30	NA
<i>Psychotic symptoms</i>				
Delusions	0.00	0.00	0.00	NA
Misidentification	0.00	0.00	0.00	NA
Hallucinations	6.32	16.67	3.90	NA
<i>Sleep disorders</i>				
Insomnia	22.11	27.78	20.78	0.543
Nightmares	14.74	22.22	12.99	0.404
Intense, vivid dreams	26.32	33.33	24.68	0.116
Restless legs	6.32	11.11	5.19	NA
Apnea	7.37	5.56	7.79	NA
Daytime sleepiness	22.11	27.78	20.78	0.143
<i>Cognitive symptoms</i>				
Loss of concentration	35.79	44.44	33.77	0.470
Forgetting things or events	28.42	44.44	24.68	0.117
Forgetting to do things	9.47	16.67	7.79	0.727
<i>Dysautonomia</i>				
Drooling	12.63	16.67	11.69	0.147
Swallowing difficulties	4.21	11.11	2.60	NA
Constipation	3.16	5.56	2.60	NA
Urgency	9.47	22.22	6.49	0.270
Nocturia	22.11	27.78	20.78	0.727
Dizziness	5.26	16.67	2.60	NA
Falling	1.05	0.00	1.30	NA
Excessive sweating	3.16	5.56	2.60	NA
Lower limbs swelling	0.00	0.00	0.00	NA
<i>Sexual dysfunction</i>				
Interest in sex	4.21	0.00	5.19	NA
Problems having sex	4.21	0.00	5.19	NA
<i>Other symptoms</i>				
Pains	18.95	22.22	18.18	0.733
Weight changes	30.63	33.33	29.87	0.823
Changes in taste or smell	29.47	11.11	33.77	0.053

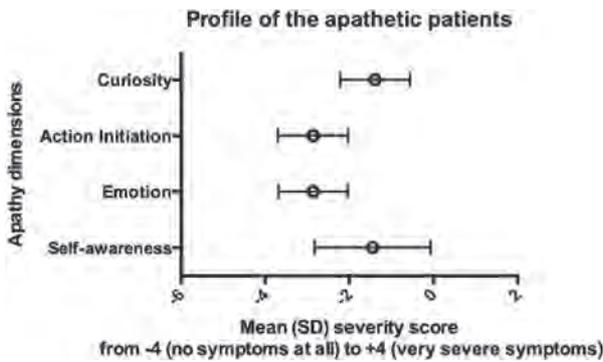


Figure 1 Apathy を伴う患者群における Lille Apathy Rating Scale の 4 領域による apathy のプロフィール

^ap 値は運動症状の重症度 [Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) スコア] および認知機能 [Mattis Dementia Rating Scale (Mattis DRS) スコア] で補正した。NA は、検討対象のサブグループのサンプルサイズが不十分であり、妥当な比較ができなかったことを意味する (観察数 5 件未満)。

^b多変量ステップワイズ・ロジスティック回帰分析に取り入れたパラメータ。

Movement Disorders Vol. 29 No. 11**Introduction**

Huntington's disease: A field on the move

Ralf Reilmann, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1333–1334

Clinical Features

★Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history

Ralf Reilmann, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1335–1341

Onset of Huntington's disease: Can it be purely cognitive?

Jane S. Paulsen and Jeffrey D. Long

Movement Disorders September 2014 29:1342–1350

Determinants of functional disability in Huntington's disease:

Role of cognitive and motor dysfunction

Christopher A. Ross, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1351–1358

Etiopathogenesis

Genetic modifiers of Huntington's disease

James F. Gusella, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1359–1365

Metabolism in HD: Still a relevant mechanism?

Wenzhen Duan, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1366–1374

Animal Models

Animal models of Huntington's disease for translation to the clinic: Best practices

Liliana Menalled and Daniela Brunner

Movement Disorders September 2014 29:1375–1390

Preclinical models: Needed in translation? A Pro/Con debate

Thomas Philips, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1391–1396

Mind the gap: Models in multiple species needed for therapeutic development in Huntington's disease

David S. Howland and Ignacio Munoz-Sanjuan

Movement Disorders September 2014 29:1397–1403

Therapy-Present and Future

Current therapeutic options for Huntington's disease: Good clinical practice versus evidence-based approaches?

Annie Killoran and Kevin M. Biglan

Movement Disorders September 2014 29:1404–1413

Chorea associated with Huntington's disease: To treat or not to treat?

Joseph Jankovic and Raymund A.C. Roos

Movement Disorders September 2014 29:1414–1418

Clinical trials in Huntington's disease: Interventions in early clinical development and newer methodological approaches

Cristina Sampaio, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1419–1428

Magnetic resonance imaging striatal volumes: A biomarker for clinical trials in Huntington's disease

Elizabeth H. Aylward

Movement Disorders September 2014 29:1429–1433

Targets for future clinical trials in Huntington's disease: What's in the pipeline?

Edward J. Wild and Sarah J. Tabrizi

Movement Disorders September 2014 29:1434–1445

Stem cells for cell replacement therapy: A therapeutic strategy for HD?

Anne Rosser and Clive N. Svendsen

Movement Disorders September 2014 29:1446–1454

Huntingtin-lowering strategies in Huntington's disease: Anti-sense oligonucleotides, small RNAs, and gene editing

Neil Aronin and Marian DiFiglia

Movement Disorders September 2014 29:1455–1461

Movement Disorders Vol. 29 No. 12**Hot Topics**

Cinnamon in a Mouse Model of PD: Khasnavis S, Pahan K. Cinnamon protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease. *J Neuroimmune Pharmacol* 2014;9: 569–581.

Sheila M. Fleming and Alberto J. Espay

Movement Disorders October 2014 29:1466

Review

From micrographia to Parkinson's disease dysgraphia

Alban Letanneux, et al.

Movement Disorders October 2014 29:1467–1475

Featured Article

★Systemic exosomal siRNA delivery reduced alpha-synuclein aggregates in brains of transgenic mice

J. Mark Cooper, et al.

Movement Disorders October 2014 29:1476–1485

Research Articles

Pallidal gap junctions-triggers of synchrony in Parkinson's disease?

Bettina C. Schwab, et al.

Movement Disorders October 2014 29:1486–1494

Cortical thinning associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease

Bàrbara Segura, et al.

Movement Disorders October 2014 29:1495–1503

DYT16 revisited: Exome sequencing identifies *PRKRA* mutations in a European dystonia family

Michael Zech, et al.

Movement Disorders October 2014 29:1504–1510

Plasma melatonin is reduced in Huntington's disease

Eirini Kalliolia, et al.

Movement Disorders October 2014 29:1511–1515

Variability in interval production is due to timing-dependent deficits in Huntington's disease

Ashwini K. Rao, et al.

Movement Disorders October 2014 29:1516–1522

Cortical and brainstem plasticity in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder

Antonio Suppa, et al.

Movement Disorders October 2014 29:1523–1531

Action inhibition in Tourette syndrome

Christos Ganos, et al.

Movement Disorders October 2014 29:1532–1538

★Movement disorders in children with anti-NMDAR encephalitis and other autoimmune encephalopathies

Shekeeb S. Mohammad, et al.

Movement Disorders October 2014 29:1539–1542

Brief Reports

Dopaminergic agents and nutritional status in Parkinson's disease

Alice Laudisio, et al.

Movement Disorders October 2014 29:1543–1547

Retinal Pathology detected by optical coherence tomography in an animal model of Parkinson's disease

Jay S. Schneider, et al.

Movement Disorders October 2014 29:1547–1551

Endothelial dysfunction and hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease: Flow-mediated dilation study

Jung Han Yoon, et al.

Movement Disorders October 2014 29:1551–1555

Systematic review of pharmacological treatments for depressive symptoms in Huntington's disease

Calum D. Moulton, et al.

Movement Disorders October 2014 29:1556–1561

Phenotypic variability of PINK1 expression: 12 Years' clinical follow-up of two Italian families

Lucia Ricciardi, et al.

Movement Disorders October 2014 29:1561–1566

Movement Disorders Vol. 29 No. 13

Featured Article

★ 7 tesla magnetic resonance imaging: A closer look at substantia nigra anatomy in Parkinson's disease

Stéphane Lehericy, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1574–1581

Hot Topics

Parkinson's disease: A disorder of axonal mitophagy?

Darius Ebrahimi-Fakhari, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1582

Reviews

★ The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis

Tamara Pringsheim, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1583–1590

Visual hallucinations in Parkinson's disease: Theoretical models

Alana J. Muller, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1591–1598

Research Articles

★ Reduced alpha-synuclein in cerebrospinal fluid in synucleinopathies: Evidence from a meta-analysis

Wataru Sako, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1599–1605

DNA methylation of the *MAPT* gene in Parkinson's disease cohorts and modulation by vitamin E *In Vitro*

Kirsten G. Coupland, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1606–1614

★ Mortality in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis

Angus D. Macleod, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1615–1622

Dietary fat intake and risk for Parkinson's disease

Jing Dong, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1623–1630

Formulations of hormone therapy and risk of Parkinson's disease

Jessica I. Lundin, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1631–1636

Increased LINGO1 in the cerebellum of essential tremor patients

Charlotte Delay, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1637–1647

Cerebellar abnormalities in Huntington's disease: A role in motor and psychiatric impairment?

Elin M. Rees, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1648–1654

Anticholinergic drugs rescue synaptic plasticity in DYT1 dystonia: Role of M1 muscarinic receptors

Marta Maltese, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1655–1665

Brief Reports

Cost of deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease by surgical stimulation sites

Kevin T. Stroupe, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1666–1674

Interventions for fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis

Marloes Franssen, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1675–1678

Coordinated reset neuromodulation for Parkinson's disease: Proof-of-concept study

Ilya Adamchic, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1679–1684

Clinical, positron emission tomography, and pathological studies of DNAJC13 p.N855S Parkinsonism

Silke Appel-Cresswell, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1684–1687

Variable number tandem repeats in dopamine receptor D4 in Tourette's syndrome

Shiguo Liu, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1687–1691

Primary familial brain calcification: Genetic analysis and clinical spectrum

Ilaria Taglia, et al.

Movement Disorders November 2014 29:1691–1695

Movement Disorders Vol. 29 No. 14

Review

★ Norepinephrine deficiency in Parkinson's disease: The case for noradrenergic enhancement

Alberto J. Espay, et al.

Movement Disorders December 2014 29:1710–1719

Featured Article

★ Neuropathology of multiple system atrophy: New thoughts about pathogenesis

Kurt A. Jellinger

Movement Disorders December 2014 29:1720–1741

Scientific Perspectives

★ Myths and facts about the EARLYSTIM study

W.M. Michael Schüpbach, et al.

Movement Disorders December 2014 29:1742–1750

Viewpoint

Subthalamic nucleus-deep brain stimulation for early motor complications in Parkinson's disease—the EARLYSTIM trial: Early is not always better

Tiago A. Mestre, et al.

Movement Disorders December 2014 29:1751–1756

Hot Topics

Does limiting glutamatergic transmission in subthalamic nucleus mimic deep brain stimulation?

Nagaraj D. Halemani

Movement Disorders December 2014 29:1757

Research Articles

★ The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases

Gesine Respondek, et al.

Movement Disorders December 2014 29:1758–1766

★ Correlation of striatal dopamine transporter imaging with post mortem substantia nigra cell counts

Julia Kraemmer, et al.

Movement Disorders December 2014 29:1767–1773

Five-year follow-up of substantia nigra echogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder

Alex Iranzo, et al.

Movement Disorders December 2014 29:1774–1780

Weight gain following subthalamic nucleus deep brain stimulation: A PET study

Paul Sauleau, et al.

Movement Disorders December 2014 29:1781–1787

Validation of CT-MRI fusion for intraoperative assessment of stereotactic accuracy in DBS surgery

Zaman Mirzadeh, et al.

Movement Disorders December 2014 29:1788–1795

★ Apathy in untreated early-stage Parkinson disease: Relationship with other non-motor symptoms

Kathy Dujardin, et al.

Movement Disorders December 2014 29:1796–1801

Cognitive executive impairment and dopaminergic deficits in *de novo* Parkinson's disease

Françoise J. Siepel, et al.

Movement Disorders December 2014 29:1802–1808

Conversion between Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment, and Dementia Rating Scale-2 scores in Parkinson's disease

Inger van Steenoven, et al.

Movement Disorders December 2014 29:1809–1815

Brief Reports

Subthalamic stimulation improves motor function but not home and neighborhood mobility

Jean-François Daneault, et al.

Movement Disorders December 2014 29:1816–1819

Patients with scans without evidence of dopaminergic deficit: A long-term follow-up study

Amit Batla, et al.

Movement Disorders December 2014 29:1820–1825

Lack of validation of variants associated with cervical dystonia risk: A GWAS replication study

Pilar Gómez-Garre, et al.

Movement Disorders December 2014 29:1825–1828

Families with Wilson's disease in subsequent generations: Clinical and genetic analysis

Karolina Dzieżyc, et al.

Movement Disorders December 2014 29:1828–1832