



Movement Disorders

日本語版 Vol.3 No.3 August 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

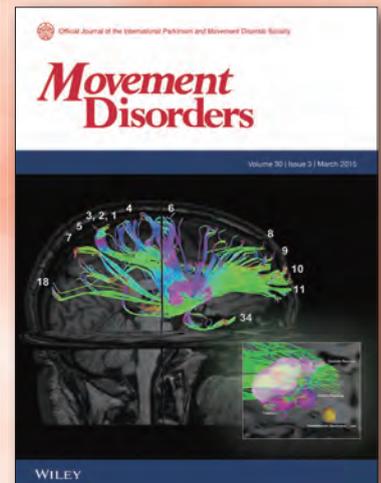
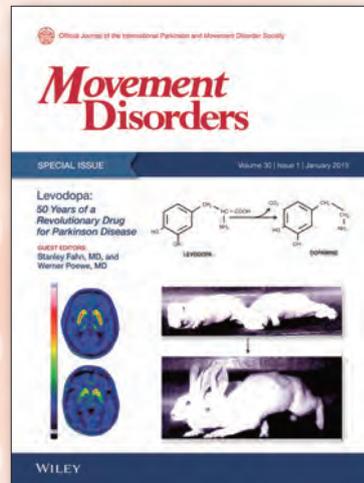
順天堂大学医学部神経学講座 教授

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

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 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 ©2015 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づきの点、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.3 August 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

James Parkinson から George Cotzias へと続くパーキンソン病の薬物療法	2
レボドパのシナプス前作用とジスキネジアへの関与の可能性	4
中枢におけるレボドパの薬物動態：画像研究の知見	6
パーキンソン病患者における衝動制御障害の臨床的スペクトラム	8
パーキンソン病患者の死亡率：38 年間の追跡調査	9
パーキンソン病患者の視床下核：抑制性および衝動性	10
Myorhythmia：症候学，病因および治療	12
パーキンソン病における非運動症状の発現（ONSET PD 試験）	14
パーキンソン病患者の抑うつ症状は海馬および扁桃体容積の減少と関連	16
幹細胞のリプログラミング：運動障害における基礎的な意義と将来の展望	18
腸内微生物叢はパーキンソン病およびその臨床症状と関連	20
パーキンソン病患者の腰折れに対する神経刺激療法の効果は症状持続期間に依存	22
パーキンソン病の新規発症患者におけるレボドパの必要性に関する非運動症状の予測因子	24
Movement Disorders Table of Contents	26

James Parkinson から George Cotzias へと続く パーキンソン病の薬物療法

The Medical Treatment of Parkinson Disease from James Parkinson to George Cotzias

Stanley Fahn, MD

Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York, USA

Movement Disorders, Vol. 30, No. 1, 2015, pp. 4–18

James Parkinson が現在では自らの名で呼ばれる疾患を報告したのは 1817 年のことである。この疾患の有効な治療法として George Cotzias により高用量レボドパ治療が導入されたのは 1967 年であり、その間ちょうど 150 年を要した。当初の 50 年間は利用できる有効な治療法がなく、神経内科医らにより金属を含む様々な薬剤の使用成績が報告された。1867 年頃には Charcot によりナス科アルカロイドがある程度有効であることが発見され、その後 75 年間、これが治療法として広く受け入れられた。これらのアルカロイドが中枢性の抗ムスカリン作用を示すことが基礎科学者らにより発見されると、製薬専門の化学者らにより、有効性は同等であるが有害な副作用はより少ないと考えられる化学物質が合成され、1950 年頃にはこれらの合成薬剤がパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の標準的な薬物療法となった。ドパミンと PD との関連が発見されたのは 1957 年であり、Parkinson の著書 "An Essay on the Shaking Palsy" の発表から 140 年が経過していた。そのきっかけとなったのはレセルピンの研究であった。レセルピンは鎮静作用〔現在では薬剤誘発性のパーキンソン病状態 (parkinsonian state) として認識されている〕を引き起こすラウオルフィア (Rauwolfia) という植物に由来する薬剤である。レセルピンが脳内に貯蔵されているセロトニンの放出と枯渇を引き起こすことが初期の研究で明らかになった。この結果を知ったスウェーデンの若手薬理学者 Arvid Carlsson は、レセルピンが脳のカテコールアミンにも作用する可能性について検討している。Carlsson が行った単純明快な実験は今では有名であり、カテコールアミンの前駆体である L-ドパを動物に注入すると、レセルピンで誘発したパーキンソン病状態 (parkinsonian state) は緩和されるが、セロトニンの前駆体では緩和されないことを

示した。その後 Carlsson はドパミンの高感度測定法を開発している。また、Carlsson の研究室により、ドパミン濃度が線条体で選択的に高いこと、また、レセルピンの作用で枯渇したドパミンは L-ドパ投与により回復することが発見された。Carlsson は、これらのすべての知見が運動障害におけるドパミンの関与を示していると考えた。ウィーンの若手薬理学者 Oleh Hornykiewicz は脳内のドパミンの局在性に注目し、PD および脳炎後パーキンソンニズムの患者の脳内ドパミンを測定した。1960 年、これらの病態の患者では線条体のドパミンが著しく枯渇していることを報告している。この研究の直後、Hornykiewicz は老年医学専門医 Walther Birkmayer と共同研究を行い、PD 患者に少量の L-ドパを静脈内 (IV) 投与した。両研究者は L-ドパの効果認め、この治療法の研究を進めたが、消化管の副作用によって用量は制限され、また、多くの神経内科医が抗ムスカリン作用薬を上回る L-ドパの効果について疑問を呈した。多くの神経内科医がこうした低用量の静脈内投与および高用量の経口投与を試したが、抗ムスカリン作用薬を上回る L-ドパの劇的な効果は認められなかった。こうした研究の一部は小規模な比較対照試験であった。L-ドパが全般的に無効であるとの見解が広まり、1967 年にニューヨークの神経薬理学者 George C. Cotzias が研究成果を報告するまでの間、神経内科医らは L-ドパの使用に消極的であった。Cotzias は PD の原因は黒質の神経メラニンの減少にあると考え、枯渇した神経メラニンの補充を試みた。検討対象の薬剤の中には DL-ドパがあった。Cotzias は賢明にも、低用量の経口投与から開始し、緩徐かつ着実に用量を増量することで、消化管の合併症を抑制した。また、政府が支援する病院において数ヶ月間の長期治療も行っている。Cotzias は 1970 年に行われたインタビュー (別添の

ビデオ[※])の中で、用量を非常に緩徐に増量し、毒性の徴候を監視しながら何ヵ月にもわたって患者を観察できたことが成功の大きな要因であると述べている。高用量(通常 12 g/日超)に達した後に劇的な抗 PD 効果が観察

されており、画期的な新しい PD の治療法が確立されることとなった。

※日本語版注釈: wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能。

● KEY WORD ● DL-ドパ, L-ドパ, ドパミン, 抗ムスカリン作用薬, アルカロイド, レセルピン

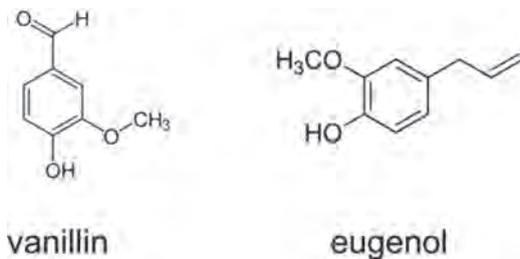


Figure 2 ドパミン (DA) が最初に合成された際に原料となったバニリンおよびオイゲノールの化学構造

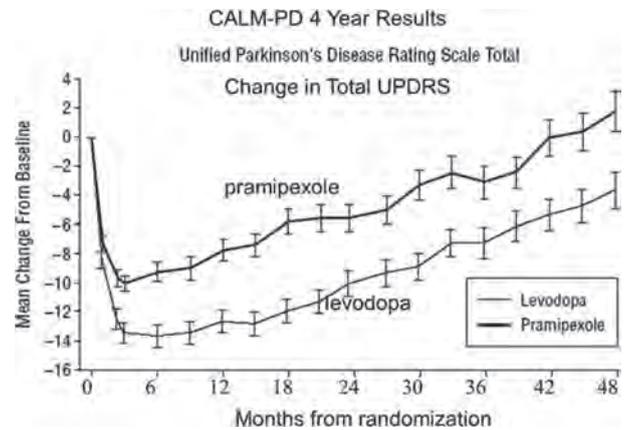


Figure 5 比較対照臨床試験における中等症の PD 患者のプラミベキソールまたは L-ドパ治療に対する反応の比較。結果は合計 UPDRS スコアの平均 (標準誤差) 変化量で示す。UPDRS スコアの低下が大きいほど、PD の症状および徴候の改善が顕著である。プラミベキソール治療を開始した患者と比較して L-ドパ治療を開始した患者において、PD 症状の改善が統計学的に有意に大きかった¹⁴⁶。

※日本語版注釈: Figure 5 の参考文献は下記ご参照ください。

146. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease—a 4-year randomized controlled trial. Arch Neurol 2004;61:1044-1053.

レボドパのシナプス前作用とジスキネジアへの関与の可能性

Presynaptic Effects of Levodopa and Their Possible Role in Dyskinesia

Eugene V. Mosharov, PhD,* Anders Borgkvist, PhD, and David Sulzer, PhD

*Departments of Neurology, Columbia University Medical Center, New York, New York, USA

Movement Disorders, Vol. 30, No. 1, 2015, pp. 45–53

レボドパ補充療法は長年にわたりパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) に対する最も有効な治療法である。本稿では、ドパミン (dopamine; DA) の前駆体がドパミン作動性神経伝達を促進する機序についてレビューする。この過程では、DA の量子サイズの増大と DA の再取り込みの減少が同時に起こることで神経伝

達物質の影響範囲が拡大し、また残存するセロトニンニューロンのシナプス小胞には偽伝達物質として DA が取り込まれ機能を発揮することも一役を担っている。また本稿では、L-ドパ投与後にシナプス前で DA 放出の調節異常が起こり、これが PD 患者のジスキネジアを誘発する可能性についても文献レビューにより検討する。

● KEY WORD ● パーキンソン病, レボドパ, ジスキネジア, シナプス前, ドパミン, セロトニン

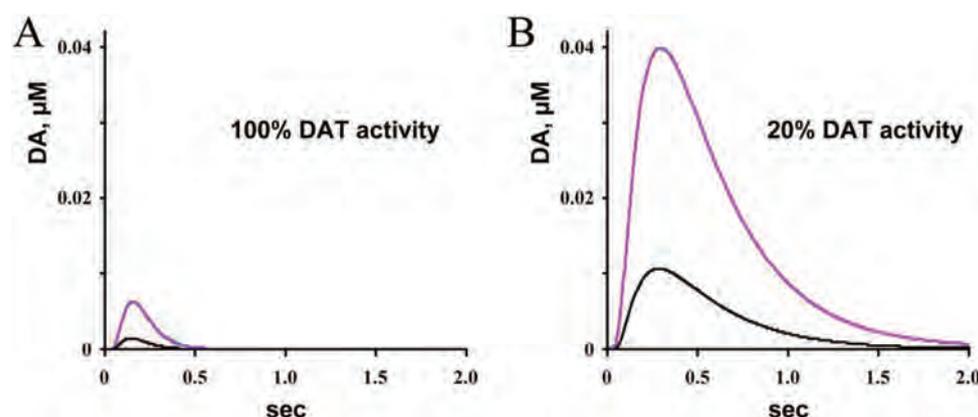


Figure 2 ドパミントランスポーター (dopamine uptake transporter; DAT) の活性が正常状態 (5 $\mu\text{M}/\text{sec}$) および PD 様状態 (1 $\mu\text{M}/\text{sec}$) の場合における量子放出イベント後の DA オーバーフローを示すランダムウォークシミュレーション。各トレースは、シナプス小胞からの伝達物質のエキソサイトーシス後における、シナプス前放出部位から 20 μm の距離における DA 濃度の拡散プロファイルを示す。培養中脳ニューロンで観察される L-ドパの量子サイズの増大を考慮し、これに相当する 3,000 分子 (黒色) または 10,000 分子 (赤紫色) の DA を検討している^{25,26}。DA の「影響範囲」、すなわち DA 濃度 > 10 nM である放出部位周囲の容積は次の通りであった。(A) 3,000 分子: $r = 12 \mu\text{m}$, 7,200 μm^3 (100%), 10,000 分子: $r = 18 \mu\text{m}$, 24,400 μm^3 (338%), (B) 3,000 分子: $r = 21 \mu\text{m}$, 38,800 μm^3 (536%), 10,000 分子: $r = 32 \mu\text{m}$, 137,300 μm^3 (1,896%)。このランダムウォーク解析の手法およびシミュレーションのスプレッドシートは <http://sulzerlab.org/download.html> からダウンロード可能。

※日本語版注釈: Figure 2 の参考文献は下記をご参照下さい。

25. Pothos EN, Davila V, Sulzer D. Presynaptic recording of quanta from midbrain dopamine neurons and modulation of the quantal size. J Neurosci 1998;18:4106-4118.

26. Staal RG, Mosharov EV, Sulzer D. Dopamine neurons release transmitter via a flickering fusion pore. Nat Neurosci 2004;7:341-346.

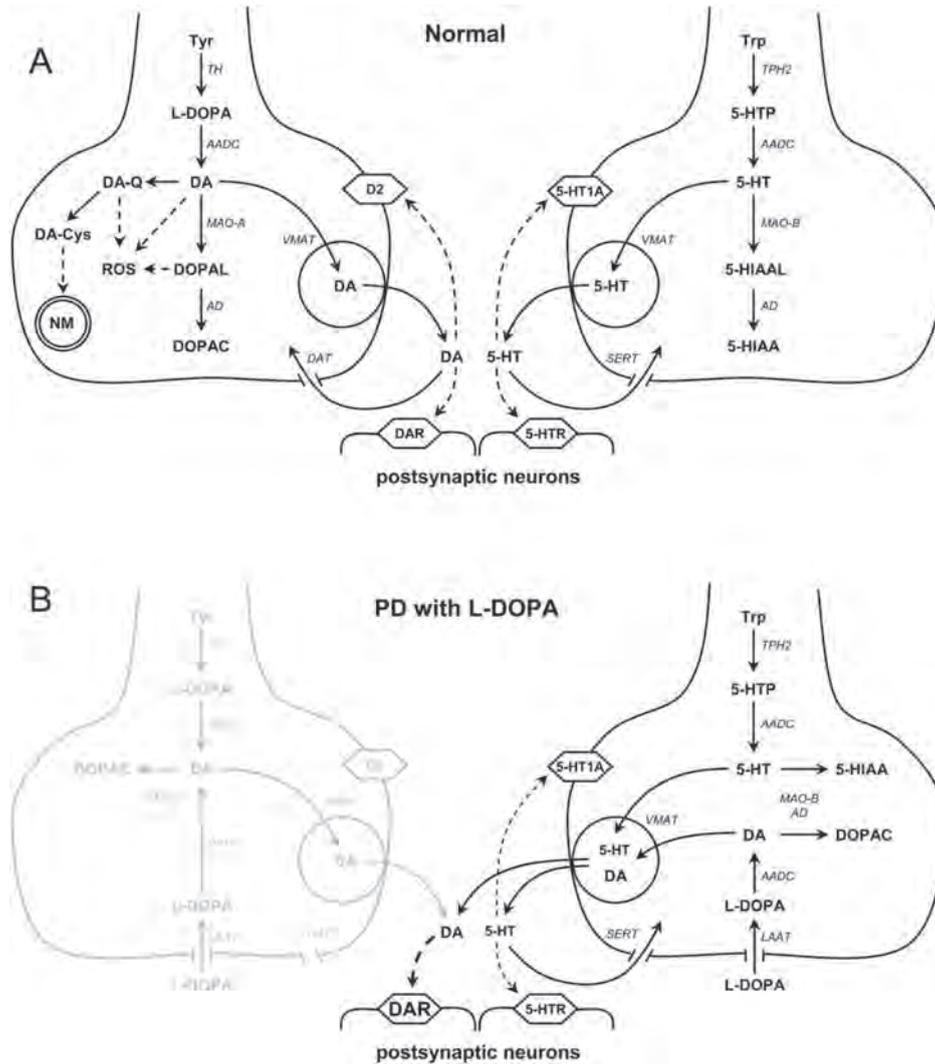


Figure 1 正常状態 (A) および PD 状態 (B) における DA およびセロトニン (5-HT) のホメオスタシス。(A) DA (左図) および 5-HT (右図) の合成, 分解, 神経伝達の概略図。細胞質ゾルにおける芳香族 L-アミノ酸デカルボキシラーゼ (aromatic L-amino acid decarboxylase; AADC), モノアミンオキシダーゼ (monoamine oxidase; MAO) およびアルデヒド・デヒドロゲナーゼ (aldehyde dehydrogenase; AD) の関与やシナプス小胞膜における小胞モノアミントランスポーター 2 (vesicle monoamine transporter 2; VMAT2) の関与等, DA と 5-HT の代謝には多くの共通点がある。注目すべき点として, 神経メラニンの合成等, いくつかの代謝経路は DA 作動性ニューロン終末よりも細胞体において顕著にみられる。(B) 外因性の L-ドパは DA および 5-HT 作動性の両ニューロンにおいて L-アミノ酸トランスポーター (L-amino acid transporter; LAAT) により取り込まれ, DA に代謝される。正常状態の脳ではジスキネジアの誘発には非常に高濃度の L-ドパを要する¹¹⁴。早期 PD の状態では, 外因性 L-ドパにより, 残存する DA 作動性ニューロン終末からの DA 放出が促進され, 治療効果が得られるが, 一方でドパミントランスポーター (dopamine uptake transporter; DAT) の活性低下により DA の影響範囲は拡大する。すなわち高用量では, 5-HT 作動性ニューロンから放出された DA が過剰にあふれ, ジスキネジアが誘発される可能性がある。DA 補充療法の「治療域 (therapeutic window)」とは, 運動機能への副作用を伴わずに症状が軽減される L-ドパ用量である。進行した PD では, DA 作動性ニューロン終末の著しい減少によって治療域は縮小する。また, 線条体における DA 濃度は, DA 作動性ニューロンの活性よりも外因性 L-ドパの利用可能性に大きく依存するようになる。Tyr = チロシン, DA-Q = ドパミン-o-キノン, DA-Cys = 5-S-システニル-ドパミン, NM = 神経メラニン, ROS = 活性酸素種, DAR = ドパミン受容体, 5-HTR = セロトニン受容体, Trp = トリプトファン, 5-HTP = 5-ヒドロキシトリプトファン, 5-HIAAL = 5-ヒドロキシインドールアセトアルデヒド, 5-HIAA = 5-ヒドロキシインドール酢酸

※日本語版注釈: Figure 1 の参考文献は下記をご参照下さい。

114. Togasaki DM, Tan L, Protell P, Di Monte DA, Quik M, Langston JW. Levodopa induces dyskinesias in normal squirrel monkeys. *Ann Neurol* 2001;50:254-257.

中枢におけるレボドパの薬物動態：画像研究の知見

Central Pharmacokinetics of Levodopa: Lessons From Imaging Studies

A. Jon Stoessl

Pacific Parkinson's Research Centre, Djavad Mowafaghian Centre for Brain Health, University of British Columbia & Vancouver Coastal Health, 2221 Wesbrook Mall, Vancouver, BC CANADA V6T 2B5

Movement Disorders, Vol. 30, No. 1, 2015, pp. 73–79

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者において、機能的画像検査は特にレボドパ (L-ドパ) への反応性や治療の長期合併症の評価に役立つと考えられる。放射性トレーサを用いた画像検査では、血流および糖代謝の局所変化を定量可能であり、さらに、脳構造間の接続性およびネットワークの活性の変化や、ドパミン受容体、非ドパミン作動性神経伝達物質系、また限度はあるが、ドパミン受容体の下流シグナル伝達経路の変化も定量できる。本稿では、中枢でのL-ドパの薬物動態の検討における陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography; PET) の活用について注目する。ドパミン D₂ 受容体への親和性が低い放射性リガンドは、シナプスにおけるドパミン濃度の変化に対する感度が高く、L-ドパ投与後のドパミン放出の規模と経時変化を知るための有用な手が

かりが得られる。フルオロドパ PET を通常より長時間評価することにより、ドパミンのターンオーバー速度を推定可能である。これらの手法を活用した研究により、PD が進行すると、ドパミンのターンオーバーが亢進し、L-ドパ投与後のドパミン放出量は増加するが放出の持続時間は短縮すること、また、L-ドパ誘発性ジスキネジアを伴う患者ではドパミンの放出量が増加していることが実証されている。さらに、実際に、ドパミン放出パターンの異常により将来の運動合併症の発現が予測できる可能性も示されている。これらの研究から、長期的な運動合併症の発現にはドパミン受容体の間欠的刺激が非常に重要な役割を果たすという仮説について、その妥当性を *in vivo* で確認できる。同様の考え方は、PD の非運動合併症とその治療法の研究にも活用できる。

● KEY WORD ● ドパミン、ドパミンの放出、ドパミンのターンオーバー、ドパミントランスポーター、セロトニン、PET

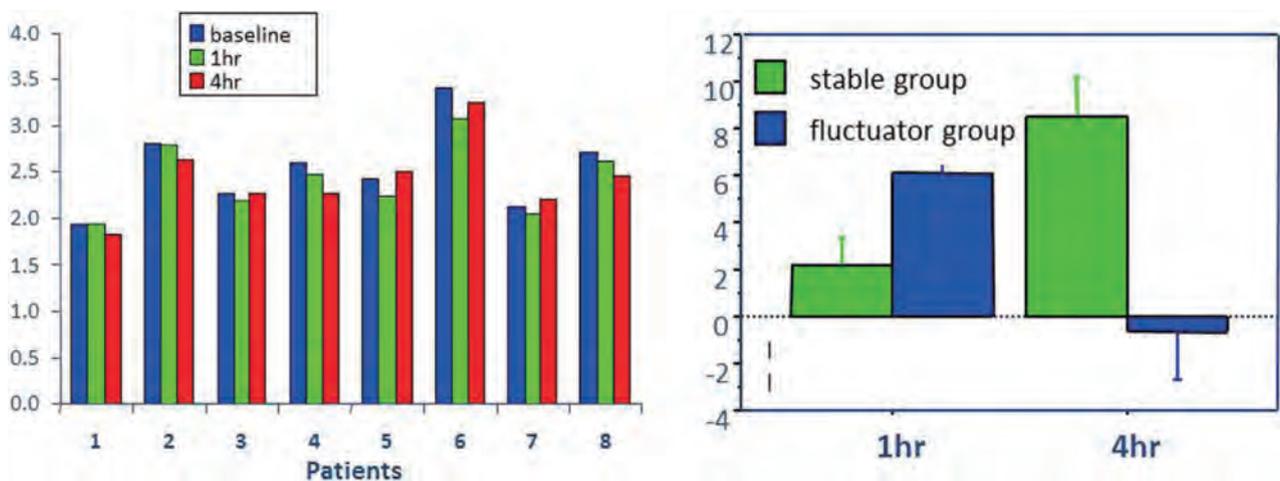


Figure 4 L-ドパ投与に反応したドパミン (dopamine; DA) 放出パターンの変化により、将来の運動合併症の発現を予測できる。左図は PD 患者 8 例 (検討時点で全例において L-ドパへの安定した反応が認められた) のラクロプライド結合を示す。注目すべき点として、患者 4 例 (No.1, 2, 4, 8) ではレボドパ投与 1 時間後にラクロプライド結合がやや減少し、4 時間後の時点でもこの状態は維持されるか、またはさらに減少している。その他の患者ではラクロプライド結合がより顕著に減少しているが、減少の持続時間は短く、より一過性である。後者の DA 放出パターンは、3 年後の運動合併症の発現と関連する (右図)。de la Fuente-Fernandez ら⁸ より一部改変。

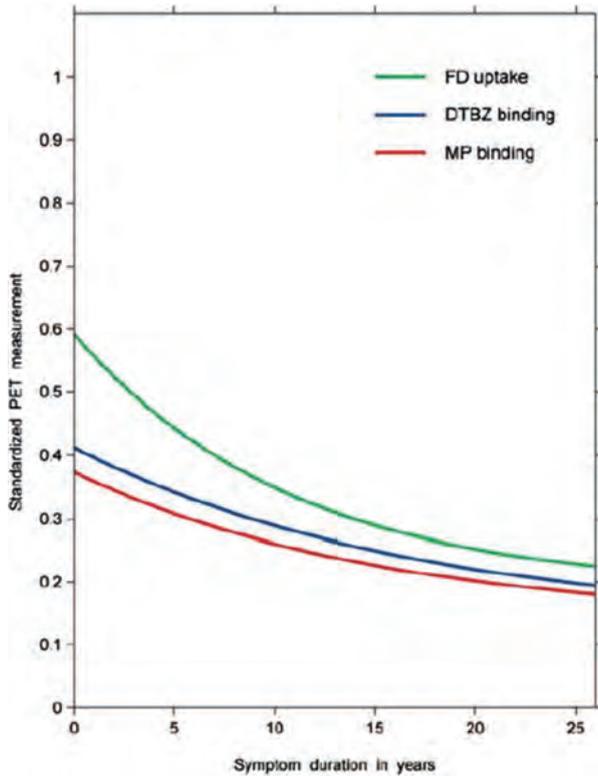


Figure 2 PDの経過に伴うドーパミンのプロセッシングの変化。早期のPDでは、フルオロドパ (fluorodopa; F-DOPA) の取り込み (FD uptake, 緑色) は小胞モノアミントランスポーター2 (vesicular monoamine transporter type 2; VMAT2) の結合 (DTBZ binding, 青色) よりも増加しているが、ドーパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) の結合 (MP binding, 赤色) は減少している。Y軸の値は、各年齢で予測される健常被験者の値に対する割合 (すなわち1 = 正常値の100%, 0.5 = 50%)。これらの放射性トレーサ間の差は時間経過と共に収束する。Nandhagopalら²より引用。

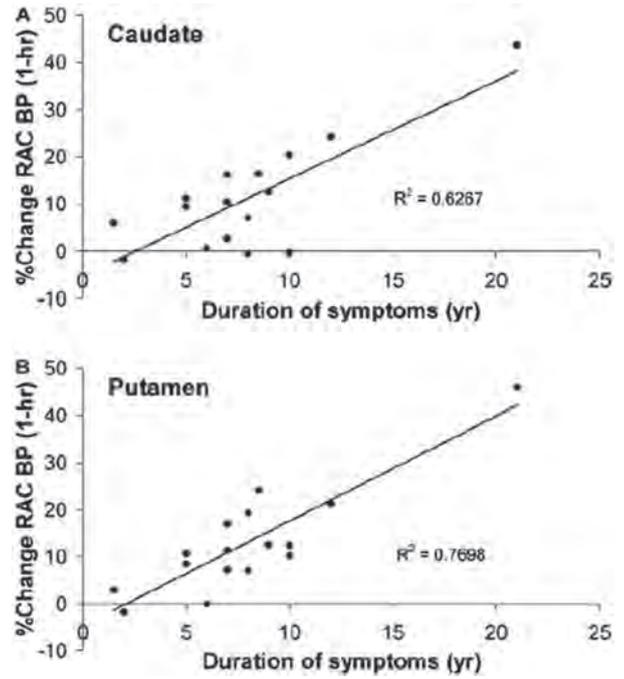


Figure 3 ドーパミンの放出 (% Change RAC BP = ラクロプライド結合能の%変化率) は尾状核 (上図) および被殻 (下図) の両方で罹病期間と共に増大する。de la Fuente-Fernandezら¹⁹より引用。

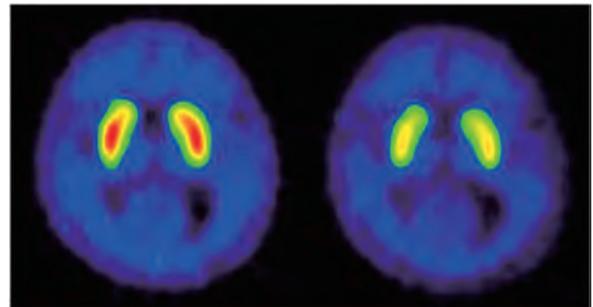
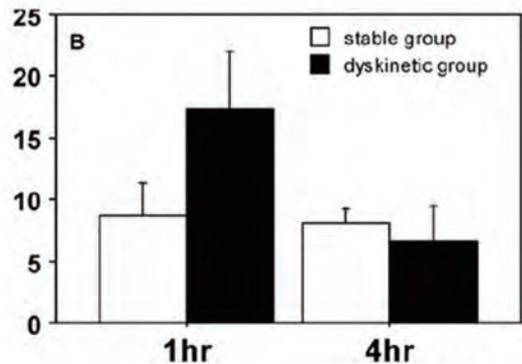


Figure 5 L-DOPA誘発性ジスキネジアを伴う患者では、L-DOPA投与前 (上図・左) と比較して投与1時間後 (上図・右) にラクロプライド結合の顕著な減少がみられる。L-DOPAに安定した反応を示す患者と比較して、L-DOPA誘発性ジスキネジアを伴う患者ではラクロプライド結合の減少 (DA放出の増加に相当) がはるかに顕著であるが、この減少の持続時間は短い。de la Fuente-Fernandezら¹⁹より一部改変。



※日本語版注釈：Figure 2～5の参考文献は下記ご参照ください。

2. Nandhagopal R, Kuramoto L, Schulzer M, et al. Longitudinal evolution of compensatory changes in striatal dopamine processing in Parkinson's disease. *Brain* 2011;134:3290-3298.
8. de la Fuente-Fernandez R, Lu JQ, Sossi V, et al. Biochemical variations in the synaptic level of dopamine precede motor fluctuations in Parkinson's disease: PET evidence of increased dopamine turnover. *Ann Neurol* 2001;49:298-303.
19. de la Fuente-Fernandez R, Sossi V, Huang Z, et al. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias. *Brain* 2004;127:2747-2754.

パーキンソン病患者における衝動制御障害の臨床的スペクトラム

Clinical Spectrum of Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease

Daniel Weintraub, MD,^{*,**} Anthony S. David, FRCP, FRCPsych, MD, MSc, Andrew H. Evans, FRACP, Jon E. Grant, MD, MPH, and Mark Stacy, MD

^{*}Departments of Psychiatry and Neurology, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

^{**}Philadelphia Veterans Affairs Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Movement Disorders, Vol. 30, No. 2, 2015, pp. 121–127

強迫的な賭博、強迫買い物症、強迫的性行動、強迫的暴食といった衝動制御障害 (impulse control disorder; ICD) は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) に伴う深刻な精神医学的合併症であり、その認識は高まっている。PD 患者では反復常同行動 (punding; 目的のない決まり切った行動を繰り返す) やドパミン調節異常症候群 (dopamine dysregulation syndrome; DDS, 抗 PD 治療薬の強迫的な過剰使用) 等、他の衝動的・強迫的行動 (impulsive-compulsive behavior; ICB) も報告されている。ICD の発現に最も密接に関連する因子としてドパミンアゴニスト (dopamine agonist; DA) の使用が指摘されてお

り、特に高用量の使用に関してあてはまると考えられる。対照的に DDS は主に、アポモルヒネやレボドパといった短時間作用型のより強力なドパミン作動性薬剤の使用と関連する。ICD の潜在的なリスク因子は、男性、若年者および若年発症 PD、PD 発症前の ICD の既往歴、薬物乱用・双極性障害・ギャンブル依存症の既往歴または家族歴である。治療選択肢が少なく、深刻な結果を招く可能性があることから、PD 患者では日常的な臨床ケアの一環として ICD の発現を注意深くモニターすることが重要である。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 衝動制御障害, ドパミンアゴニスト

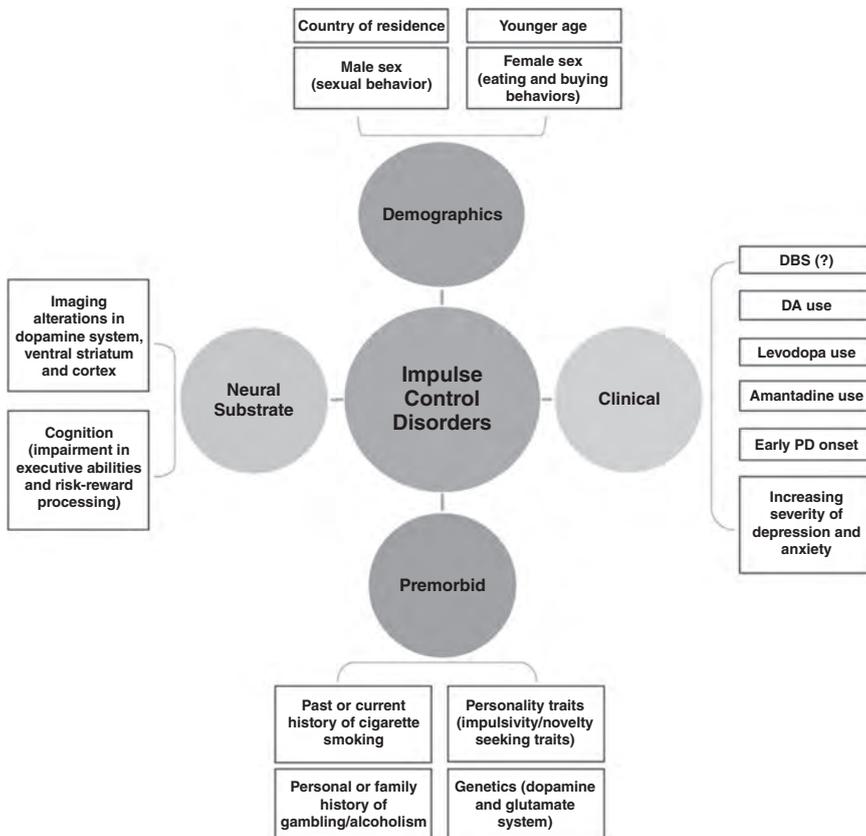


Figure 1 ICD および関連する行動障害の相互関係と潜在的リスク因子

パーキンソン病患者の死亡率：38年間の追跡調査

Mortality in Parkinson's Disease: A 38-Year Follow-up Study

Bernadette Pinter, MD,* Anja Diem-Zangerl, MD, Gregor Karl Wenning, MD, PhD, Christoph Scherfler, MD, Willi Oberaigner, MD, Klaus Seppi, MD, and Werner Poewe, MD

*Department for Neurology, Medical University Innsbruck, Austria

Movement Disorders, Vol. 30, No. 2, 2015, pp. 266–269

背景

本研究では、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の38年間の追跡調査に基づく全死亡率および死因別死亡率等の転帰 (アウトカム) を報告する。PD患者の死亡率については以前にも報告しているが、本研究はこれをさらに延長して検討したものである。

方法

1974～1984年にPDを発症した患者237例を2012年12月31日または死亡時まで追跡調査した。追跡調査期間は最長38年間であった。全体および死因別の標準化死亡率 (standardized mortality ratio; SMR) を算出し、疾患発症時の生存予測因子を推定した。

結果および結論

患者230例が2012年12月31日までに死亡し、計3,489人・年 (person-years) を検討対象とした。38年間の追跡調査に基づくSMRは2.02 (95% CI: 1.76～2.29) であった。Cox比例ハザードモデルによる解析の結果、本コホートにおける低い生存率の予測因子は男性、歩行障害、古典的な安静時振戦がないこと、症状に非対称性がみられないことであった。肺炎、脳血管疾患および心臓血管疾患による死亡が多かった。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 死亡率, SMR, 死因別死亡率, 進行期

Table 1 38年間追跡調査したPD患者集団の性別、発症時年齢、最も多い死因に基づく標準化死亡率 (standardized mortality ratio; SMR)

Total	SMR	95% CI
Overall	2.02	(1.76, 2.29)
Sex		
Male	1.83	(1.52, 2.18)
Female	2.28	(1.87, 2.75)
Age at onset		
<60	2.92	(2.31, 3.64)
≥60	1.74	(1.47, 2.04)
Causes of death		
Pneumonia ^a	3.55	(1.42-7.28)
Cerebrovascular diseases ^b	1.84	(1.24-2.65)
Cardiovascular diseases ^c	1.58	(1.22-2.01)
Malignant neoplasm ^d	0.81	(0.53-1.21)

^aICD 10 コード J12～J18 に相当、死亡例7例。

^bICD 10 コード I60～I69 に相当、死亡例29例。

^cICD 10 コード I10～I52 に相当、死亡例65例。

^dICD 10 コード C00～C99, D45～D47 に相当、死亡例25例。

パーキンソン病患者の視床下核：抑制性および衝動性

Parkinson's Disease, the Subthalamic Nucleus, Inhibition, and Impulsivity

Marjan Jahanshahi, PhD,* Ignacio Obeso, PhD, Christelle Baunez, PhD, Manuel Alegre, MD, PhD, and Paul Krack, MD

*Cognitive Motor Neuroscience Group and Unit of Functional Neurosurgery, Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, UCL Institute of Neurology, London, United Kingdom

Movement Disorders, Vol. 30, No. 2, 2015, pp. 128–140

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の主な症状は動作開始時の運動障害であると考えられているが、PD 患者では運動機能および認知機能の両領域で抑制性コントロールの欠如もみられる。一部の PD 患者ではドパミン作動性薬剤の使用に関連して衝動制御障害がみられるが、これは抑制性の欠如を最もよく表す症状と考えられている。この一方で、現在多くのエビデンスから、PD 患者では一般に過活動状態がみられる視床下核 (subthalamic nucleus; STN) が、抑制性コントロールに役割を果たすことが示唆されている。本研究では、動物実

験、画像研究、STN の深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) (STN-DBS) における術中または周術期の STN の活動に関する研究についてレビューする。また、STN の役割に関する仮説に注目し、PD 患者での STN-DBS の効果 (優位な反応または習慣的な反応の抑制や葛藤下での意思決定を要する実験的課題の成績) および精神医学的な副作用に関するエビデンスを検討する。それぞれの研究結果は必ずしも一致していないが、それでもなお多くのエビデンスから、抑制性コントロールおよび実行コントロールにおける STN の役割が支持されている。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 視床下核, 抑制性, 衝動性

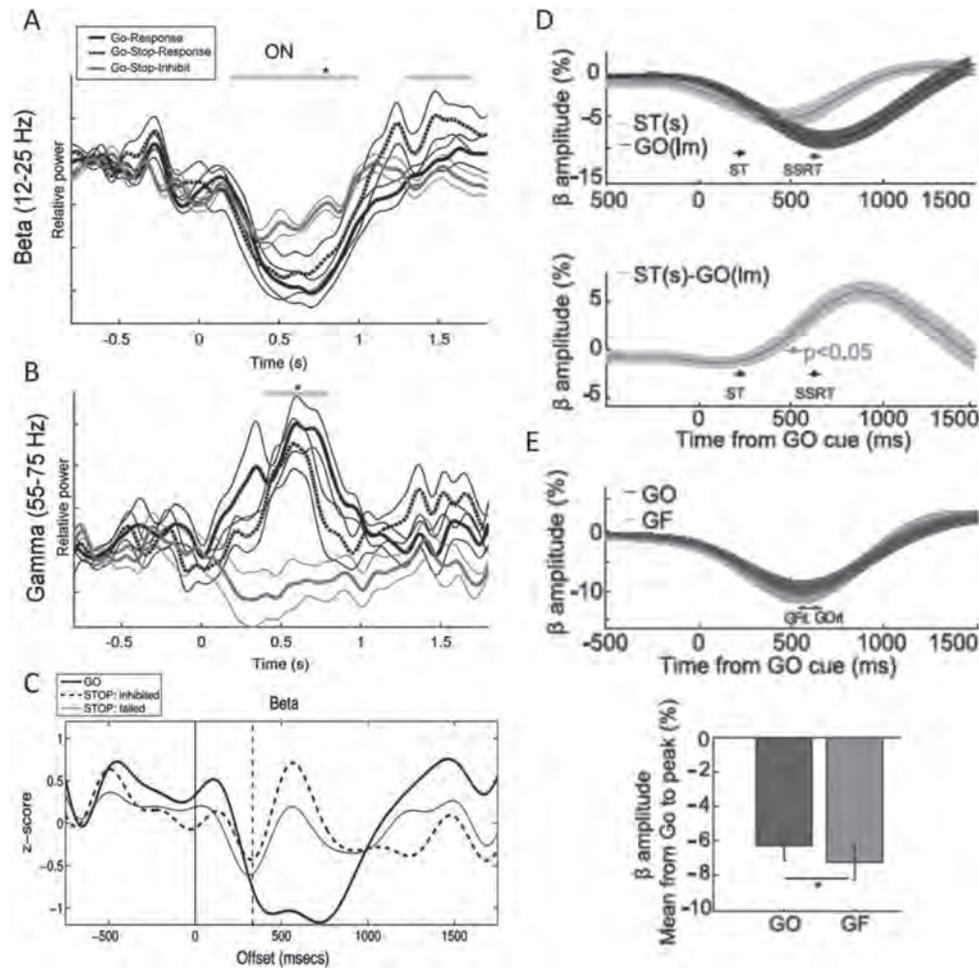


Figure 1 Stop signal reaction time 課題において PD 患者の STN で記録された局所フィールド電位 (local field potential; LFP) のベータ帯およびガンマ帯の活動。(A および B) 様々な種類の課題におけるベータ帯 (A) およびガンマ帯 (B) の相対パワーの変化。Alegre ら (2013)⁶⁹ の研究。(C) 様々な種類の課題におけるベータ帯の z スコアの変化。Ray ら (2012) の研究。(D) Stop 課題および go 課題におけるベータ帯の振幅の相対変化。Benis ら (2014) の研究。(E) Go 課題および go-fast 課題におけるベータ帯の振幅の相対変化。Benis ら (2014) の研究。Stop signal のない go 課題において (A の “Go-Response”, C の “GO”, D の “GO(lm)”), ベータ帯の活動は go signal 後から顕著に低下し、その後、ベースライン時をやや上回るリバウンドがみられる。Stop signal 後に反応がうまく抑制された stop 課題では (A の “Go-Stop-Inhibit”, C の “STOP : inhibited”, D の “ST(s)”), ベータ帯の活動はより迅速に低下し (ピークがより早く認められる), 低下の持続時間は短く, 低下の程度も小さい。患者が行動を中止 (stop) できなかった stop signal の課題では (A の “Go-Stop-Response”, C の “STOP : failed”), ベータ帯の活動の変化は他の種類の課題の中間程度である。この結果は、試験間で測定方法や測定項目が異なるにもかかわらず (A では相対出力, C では z スコア, D では相対的な振幅を測定, A および C では go signal, D では stop signal をトリガーとする), 様々な研究で一貫して認められた。Alegre ら (2013) が報告したガンマ帯の活動 (B) は, go 課題と stop 課題において異なる挙動を示している。すなわち, go 課題では活動が上昇したが (“Go-Response”), 反応がうまく抑制された stop 課題では活動の低下が観察された (“Go-Stop-Inhibit”)。これらの差は「on」時の運動状態でのみ認められた。Benis ら (2014) もベータ帯の活動と順向抑制の関連性について検討しており, go signal 後に stop signal を提示または提示しない条件で go 試験の結果を比較した (それぞれ go 課題 (“GO”) および go-fast 課題 (“GF”)。患者が stop signal がないことを知っていた場合, ベータ帯の活動はより顕著に低下した (E)。注意すべき点として, (A) および (B) では課題の種類を “Go-Stop-Response” または “Go-Stop-Inhibit” と表示しているが, 同様の種類の課題を (C) ではそれぞれ “STOP:failed” または “STOP:inhibited” と表示している。(A) および (B) は Alegre ら (2013, 許可取得済み), (C) は Ray ら (2012, 許可取得済み), (D) および (E) は Benis ら (2014, 許可取得済み)⁶⁸ より引用。

※日本語版注釈 : Figure 1 の参考文献は下記をご参照下さい。

68. Benis D, David O, Lachaux JP, et al. Subthalamic nucleus activity dissociates proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease. *Neuroimage* 2014;91:273-281.

69. Alegre M, Lopez-Azcarate J, Obeso I, et al. The subthalamic nucleus is involved in successful inhibition in the stop-signal task: a local field potential study in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2013;239:1-12.

Myorhythmia : 症候学, 病因および治療

Myorhythmia: Phenomenology, Etiology, and Treatment

José Fidel Baizabal-Carvalho, MD, MSc,* Francisco Cardoso, MD, PhD, and Joseph Jankovic, MD

*Parkinson's Disease Center and Movement Disorders Clinic, Department of Neurology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

Movement Disorders, Vol. 30, No. 2, 2015, pp. 171-179

Myorhythmia は、主に脳神経領域および四肢の筋肉の反復的かつ律動的でゆっくりとした（1～4 Hz）運動として定義される。四肢では振動性（oscillatory）または断続性の動きを呈することが多く、一方、一般にウィップル病（Whipple's disease）に伴って出現する oculo-masticatory（眼・咀嚼）myorhythmia は顔面および眼球に緩徐かつ反復的で、しばしば非対称性の運動を呈する。すなわち、myorhythmia は症候学的には振戦および分節性ミオクローヌスと重複する。Myorhythmia は安静時に発現しやすく、パーキンソン病やジストニア性振戦と鑑別する必要がある。通常、脳幹、視床または他の間脳構造に病変があり、その病因は治療できる可能性があるこ

とから、まずこの異常運動を myorhythmia と認識することが重要である。Myorhythmia はウィップル病に加え、脳血管疾患、リステリア性脳炎、抗 *N*-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体脳炎、自己免疫性甲状腺炎を伴うステロイド反応性脳症、多発性硬化症等の患者で報告されている。本研究では自験例を紹介すると共に、この未だ十分に認識されていない運動障害について症候学的所見、病態生理および病因に注目して医学文献のシステマティックレビューを行った。このレビューの目的は、myorhythmia と他の運動障害との鑑別に役立つと考えられる臨床像を明示することである。治療では、その基礎にある病因を標的とする必要がある。

● KEY WORD ● myorhythmia, ウィップル病, ゆっくりとした振戦, 運動障害, 脳卒中

Table 1 Myorhythmia の報告されている原因

	References
Cerebrovascular	
Thalamic infarcts	2,60,93-95
Brainstem hematomas/infarcts	85-87,90-92
Other locations (ie, basal ganglia)	15
Infectious	
Whipple's disease	57,63-81
Listeria encephalitis	61
Autoimmune	
Anti-NMDAR encephalitis	96-98
SREAT (Hashimoto's encephalitis)	102
Encephalitis associated with celiac disease	16
Paraneoplastic	
Hodgkin's lymphoma	106
Squamous cell carcinoma	56
Inflammatory/demyelinating	
Multiple sclerosis	15,107
Head trauma	
15	
Degenerative	
Cerebellar degeneration secondary to alcoholism	14,15
Hereditary	
X-linked dystonia-parkinsonism (Lubag)	108
Drugs	
Phenytoin intoxication	15
Alpha interferon 2a therapy	54

NMDAR = *N*-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (*N*-methyl-D-aspartate receptor), SREAT = 自己免疫性甲状腺炎を伴うステロイド反応性脳症 (Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis)

※日本語版注釈: Table 1 の参考文献は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能です。

Table 2 Myorhythmia の臨床的特徴と鑑別診断

	Oculomasticatory myorhythmia	Limb myorhythmia	Oculopalatal myoclonus	Holmes tremor
Typical etiologies	Whipple's disease NMDA Encephalitis	Stroke	Stroke	Trauma and stroke
Lesions site	Brainstem	Thalamus, brainstem, GMT, basal ganglia	Brainstem, GMT	Brainstem, nigrostriatal pathways, GMT
Inferior olivary hypertrophy	No	Uncommon	Common	Uncommon
Nystagmus	Common (convergent-divergent)	Uncommon	Universally present	No
Abnormal palatal movements	Common	Common	Always	Uncommon
Limb involvement	Common	Always	Common	Always
Pharmacological treatment	Antibiotics, tetrabenazine	Botulinum toxin	Gabapentin + memantine, botulinum toxin	L-dopa, levetiracetam

NMDA = N-メチル-D-アスパラギン酸, GMT = ギラン・モラレ三角 (Guillain-Mollaret triangle), WD = ウィップル病

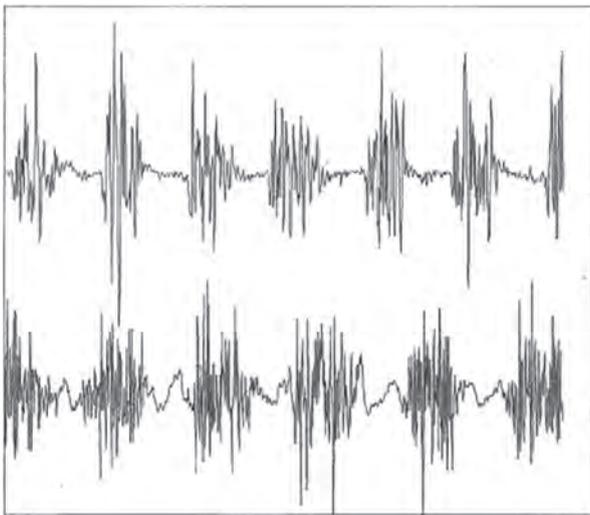


Figure 1 重症の閉鎖性頭部外傷の24歳女性。脳MRIでは右前頭の血腫、左視床および中脳の血腫が認められた。2ヵ月後、myorhythmiaに合致する運動障害が発現した。表面筋電図では、右上腕三頭筋（上のトレース）および右腓腹筋（下のトレース）の筋収縮に相当する、約200 msec持続する3 Hzの律動的なバーストがみられ、2秒間記録された。

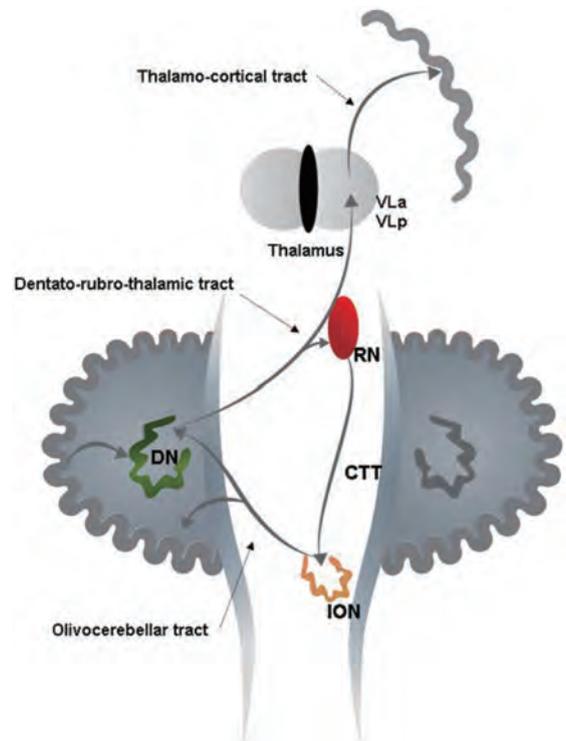


Figure 2 ギラン・モラレ三角の概略図。ギラン・モラレ三角は同側の歯状核 (dentate nucleus; DN)、対側の赤核 (red nucleus; RN)、対側の下オリーブ核 (inferior olivary nucleus; ION) で構成される。DNは上小脳脚を通して対側のRNと接続し、赤核オリーブ路は中心被蓋路 (central tegmental tract; CTT) を通ってIONに投射する。オリーブ小脳路は下小脳脚を通過する。VLa/VLp = 視床前外側腹側核および視床後外側腹側核 (ventralis lateralis anterior and posterior nucleus)。

パーキンソン病における非運動症状の発現 (ONSET PD 試験)

The Onset of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease (The ONSET PD Study)

Claustre Pont-Sunyer, MD,* Anna Hotter, MD, Carles Gaig, MD, PhD, Klaus Seppi, MD, PhD, Yaroslau Compta, MD, PhD, Regina Katzenschlager, MD, PhD, Natalia Mas, MD, Dominik Hofneder, MD, PhD, Thomas Brücke, MD, PhD, Angels Bayés, MD, PhD, Karoline Wenzel, MD, Jon Infante, MD, PhD, Heidemarie Zach, MD, Walter Pirker, MD, PhD, Ignacio J. Posada, MD, PhD, Ramiro Álvarez, MD, Lourdes Ispierro, MD, Oriol De Fàbregues, MD, PhD, Antoni Callén, MD, Antoni Palasí, MD, Miquel Aguilar, MD, PhD, Maria José Martí, MD, PhD, Francesc Valldeoriola, MD, PhD, Manel Salameo, PhD, Werner Poewe, MD, PhD, and Eduardo Tolosa, MD, PhD

*Neurology Service, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Catalonia, Spain

Movement Disorders, Vol. 30, No. 2, 2015, pp. 229–237

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) では運動症状の前に非運動症状 (nonmotor symptom; NMS) が発現する可能性がある。運動症状発現前の症状と運動徴候との関連性についての知見は少ない。本研究の目的は、PD 患者における NMS の有無および患者の認識によるその発症時期について明らかにし、NMS と運動症状 (motor phenotype) との潜在的な関連性を検討することである。スペインとオーストリアの 11 施設で新たに診断された未治療の PD 患者 109 例と対照被験者 107 例を対象に、本研究のために特別に作成した質問票を用いて NMS の有無および発現を評価した。31 項目の NMS のうち 17 項目は対照群と比較して PD 患者群でより多く認められた ($p < 0.05$)。これらの NMS は軽度であることが多く、高頻度に報告されたが、その後の運動症状発現までの時間間隔は様々であった。アンヘドニア, apathy, 記憶障害, 注意力低下は運動症状発現前の 2 年間に高頻度に発現していた。運動症状発現前の 2~10 年間に高頻度に報告された NMS は、嗅覚障害, 気分障害, 味覚障害, 発汗過多, 疲労, 疼痛であった。運動症状が発現する 10 年以

上前から高頻度に認識されていた NMS は便秘, 夢体験の行動化 (dream-enacting behavior), 日中過眠 (excessive daytime sleepiness), 食後膨満感であった。NMS による負担 (burden) と運動症状の重症度, 年齢または性別との間に相関は認められなかった。NMS は 4 つのクラスター, すなわち, REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder; RBD) の症状および便秘のクラスター, 認知機能障害のクラスター, 気分障害のクラスター, 感覚障害のクラスターに分類できた。いずれのクラスターでも特定の運動症状または重症度との関連は認められなかった。未治療の早期 PD 患者では NMS がよくみられ, その発症時期は運動症状の発現前であることが多い。これらの NMS は一般に軽度であるが, 一部の患者では主に認知機能障害に関連する NMS の負担 (burden) が顕著に認められた。患者評価時または運動症状発現前の病期にみられる特定の NMS の所見 (単独またはいくつかの症状の組み合わせ) によって, PD 患者と対照被験者を鑑別できる可能性がある。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 運動症状発現前, 非運動症状

Table 2 患者評価時における NMS の頻度

NMS	PD	Controls		
	(n = 109)	(n = 107)	OR	95% CI
Significant NMS	%	%		
Taste loss	14	1	16.9	2.1-130
Dream-enacting behavior	28	3	13.77	4.06-46.71
Anhedonia	32	6	7.96	3.18-19.90
Smell loss	46	11	6.7	3.3-13.6
Fatigue	36	9	5.4	2.5-11.5
Frequent nightmares	24	6	5.27	2.07-13.41
Unexplained pain	20	6	4.25	1.65-10.97
Constipation	38.5	13	4.1	2.1-8.2
Chest pain	10	3	3.89	1.0-14.36
Mood disturbances	43	19	3.29	1.78-6.10
Apathy	31	12	3.27	1.61-6.51
Inattention	28	11	3	1.44-6.25
Heat/cold intolerance	35	19	2.32	1.24-4.35
Excessive daytime sleepiness	28	15	2.26	1.15-4.43
Postprandial fullness	23	12	2.1	1.0-4.5
Excessive sweating	28	16	2.01	1.03-3.91
Memory complaints	32	20	1.93	1.03-3.61
Nonsignificant NMS	%	%	OR	95% CI
Abnormal heartbeat	14	8	1.97	0.8-4.8
Urinary Incontinence	10	6	1.88	0.67-5.30
Postural hypotension	21	13	1.77	0.85-3.67
Urinary urgency	34	22	1.77	0.9-3.2
Anxiety	30	21	1.67	0.90-3.12
Urinary frequency	28	19	1.65	0.86-3.14
Restless legs	17	11	1.56	0.71-3.43
Reduced libido	42	32	1.52	0.85-2.69
Weak urinary stream	25	20	1.27	0.67-2.41
Sexual dysfunction	28	26	1.07	0.58-1.95
Insomnia	36	30	1	0.73-2.30
Diarrhea	0	2	—	—
Nausea-vomiting	3	0	—	—
Hallucinations	4	0	—	—

NMS はオッズ比 (OR) の順に列記する。

Table 3 患者の認識による NMS の発現時期 (運動症状発現との関連)

NMS	Onset Before OMS n (% of All PD Subjects)	Timespans Before OMS ^a			OR ^b (95% CI)
		<2 Years n (% ^a)	2 to 10 Years n (% ^a)	>10 Years n (% ^a)	
Smell loss ^c	44 (88)	11 (25)	17(39)	16 (36)	5.4 (2.6-10.9)
Constipation ^c	33 (78)	7 (21)	5 (15)	21 (63)	2.7 (1.4-5.2)
Mood disturbances	32 (68)	9 (28)	12 (37.5)	11 (34.5)	1.6 (0.9-2.9)
H/C intolerance	31 (81)	9 (29)	9 (29)	13 (57)	1.8 (0.9-3.3)
Dream-enacting behavior ^c	24 (77)	3 (12.5)	9 (37.5)	12 (50)	9.9 (3.0-26.4)
Frequent nightmares ^c	21 (81)	3 (13)	4 (17)	14 (61)	4.1 (1.7-9.5)
Excessive sweating	20 (67)	5 (25)	7 (35)	8 (40)	1.0 (0.5-2.1)
Memory complains	19 (54)	11 (58)	8 (42)	0 (0)	0.9 (0.4-1.7)
Fatigue	19 (49)	7 (36.5)	10 (52.5)	2 (10)	1.9 (0.9-4.1)
Inattention	18 (60)	14 (78)	1 (5.6)	3 (16.6)	1.7 (0.8-3.9)
Anhedonia	18 (51)	12 (68)	3 (16)	3 (16)	2.0 (0.9-4.3)
Apathy	17 (50)	12 (71)	4 (23)	1 (6)	1.4 (0.7-2.8)
Postprandial fullness	16 (64)	4 (25)	2 (12.5)	10 (62.5)	1.2 (0.6-2.6)
EDS	16 (52)	4 (25)	5 (31)	7 (44)	1.3 (0.6-2.7)
Unexplained pain	13 (59)	4 (31)	6 (46)	3 (23)	2.3 (0.9-5.8)
Taste loss ^c	11 (73)	0	10 (91)	1 (9)	11.9 (1.5-93.9)
Chest pain ^c	11 (100)	1 (9)	5 (45.5)	5 (45.5)	5.5 (1.6-19.7)

n = 症例数

^a運動症状発現 (onset of motor symptoms; OMS) 前に発現した NMS。各 NMS について最も高い値を太字で示す。

^bオッズ比 (OR) は、OMS 前の NMS の発現について PD 患者と対照被験者とを比較している。

^cPD 患者と対照被験者との鑑別に関して統計学的に有意な NMS。

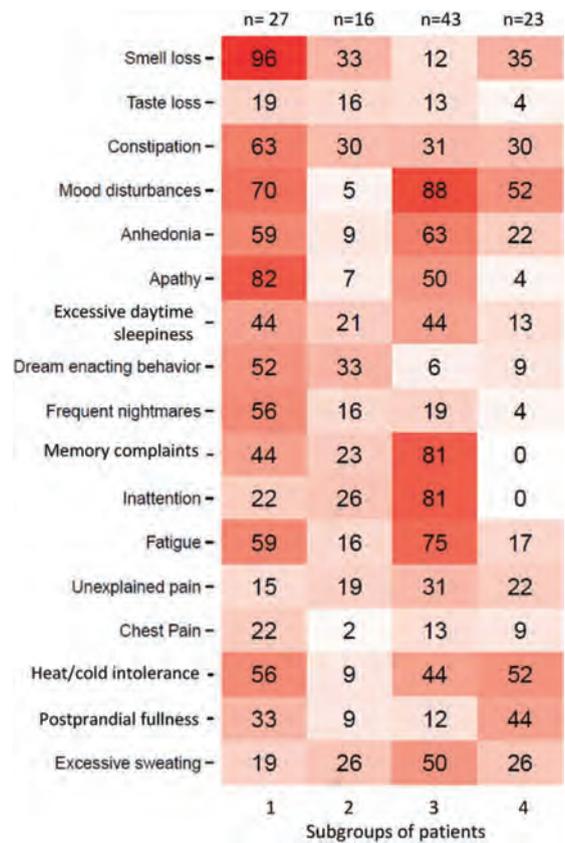


Figure 2 縦の各列は患者のサブグループを示す。数字と色は各 NMS を報告した被験者の割合を 0 (白色) ~ 100 (赤色) で示す。

パーキンソン病患者の抑うつ症状は海馬および扁桃体容積の減少と関連

Depressive Symptoms in Parkinson's Disease Are Related to Decreased Hippocampus and Amygdala Volume

Tom J. van Mierlo,* Chin Chung, Elisabeth M. Foncke, Henk W. Berendse, and Odile A. van den Heuvel

*Department of Neurology, VU University Medical Center (VUmc), Amsterdam, The Netherlands

Movement Disorders, Vol. 30, No. 2, 2015, pp. 245–252

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では抑うつと不安がよくみられ、これらの非運動症状は患者の生活の質を著しく低下させる。PD 患者では運動障害、認知機能障害、感情障害の所見が重複し、これが診断を困難にしている。本研究では、PD 関連の抑うつ症状に対する脳の器質的変化の影響をさらに解明するため、ボクセル・ベース・モルフォメトリー (Voxel-Based Morphometry; VBM) を用いた。PD 患者の抑うつ症状は辺縁系回路内の局所灰白質 (gray matter; GM) 容積の減少と関連するという仮説を立て検証した。平均罹病期間が 2.95 (±3.39) 年である PD 患者 67 例を対象に T1 強調 MRI 画像を分析した。回帰分析によりベックうつ評

価尺度 (Beck Depression Inventory; BDI) のスコアおよび GM の確率マップ (probability map) を解析し、GM 容積と抑うつ症状の重症度との関連を検討した。未補正の結果と多重比較に関して family-wise error (FWE) で補正した結果を報告する。BDI のスコアと両側海馬および右扁桃体の容積との間には負の相関がみられ、前部帯状皮質の容積との間には正の相関がみられた。これらの知見から、PD 関連の抑うつ症状には辺縁系回路が関与するという仮説が裏付けられた。今回の結果は線条体外の脳領域の関与を示唆するものであり、PD 患者の抑うつ症状の病態生理には非ドパミン作動性の変化が必須であると考えられる。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 抑うつ, 不安, 構造的 MRI, ボクセル・ベース・モルフォメトリー, 海馬, 扁桃体

Table 1 患者背景と臨床的特徴

Variable	Parkinson's Patients (n = 67)		
	n (%)	Mean SD	Range
Sex distribution	M	43 (64%)	
	F	24 (36%)	
Age (years)		63.12 ± 9.20	(42-84)
Disease duration (years)		2.95 ± 3.39	(0-18) ^a
Hoehn & Yahr stage	1	8 (12%)	
	1.5	4 (6%)	
	2	32 (48%)	
	2.5	16 (24%)	
	3	7 (11%)	
MMSE		28.25 ± 1.53	(24-30)
RAVLT		7.82 ± 2.91	(3-14)
BDI		9.87 ± 6.24	(0-26)
	<8	27 (40%)	
	8-16	27 (40%)	
	>16	13 (19%)	
BAI		12.31 ± 7.42	(1-33)
UPDRS III		23.27 ± 10.56	(2-50) ^b
LEDD (mg)		232.04 ± 382.72	(0-2220)
Antidepressants use	7 (10%)		

値は平均値 ±SD (範囲) で示す。

^aデータベースには 1 個の欠測値があった。

^bデータベースには 4 個の欠測値があった。

MMSE = Mini-Mental State Examination, RAVLT = レイ聴覚性言語学習検査 (Rey Auditory Verbal Learning Test), BDI = ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory), BAI = ベック不安評価尺度 (Beck Anxiety Inventory), UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, LEDD = レボドパミン換算 1 日用量

Table 2 臨床的変数間の相関

Variable	Correlation BDI-score (Spearman's ρ)	p-Value
Age	-0.137	0.267
Disease duration	0.107	0.403
Hoehn & Yahr	0.072	0.563
MMSE	0.237	0.054
RAVLT	0.050	0.699
BAI	0.701	0.000
UPDRS III	0.112	0.371
LEDD	0.173	0.163

絶対値は Table 1 を参照。Table 1 に記載した欠測値を含めて相関係数を算出した。

MMSE = Mini-Mental State Examination, BDI = ベックうつ評価尺度, RAVLT = レイ聴覚性言語学習検査, BAI = ベック不安評価尺度, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, LEDD = レボドパミン換算 1 日用量

Table 3 局所 GM 容積と BDI の相関性

Region	R/L	K _E	MNI Coordinates			Z Score	Spearman's ρ^b
			x	y	z		
Whole-brain analyses ($p < 0.001$ uncorrected)							
Hippocampus + amygdala	L	2147	-31	-4	-25	3.95	-0.457
Amygdala	R	292	32	2	-26	3.45	-0.430
Hippocampus	R	792	21	-12	-24	3.31	-0.374
Anterior cingulate cortex	R/L	5710	1	25	29	4.92 ^a	0.470
Region-of-Interest analyses ($p < 0.05$ FWE-corrected)							
Hippocampus	L		-29	-6	-24	3.87	-0.438
Hippocampus	R		24	-14	-17	3.33	-0.388
Amygdala	R		32	2	-26	3.48	-0.430
Amygdala	L				Not significant		

BDI を回帰変数 (regressor), 年齢および総 GM 容積を共変量とした回帰モデル。

K_E はクラスターサイズ, MNI 座標は全脳解析ではピークボクセルの座標, 関心領域解析ではアトラスの座標を示す。

^aFamily-wise error (FWE) で補正した全脳解析で有意。

^bSpearman の相関係数 ρ , $p < 0.01$ で有意。

GM = 灰白質, BDI = ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory), MNI = Montreal Neurological Institute

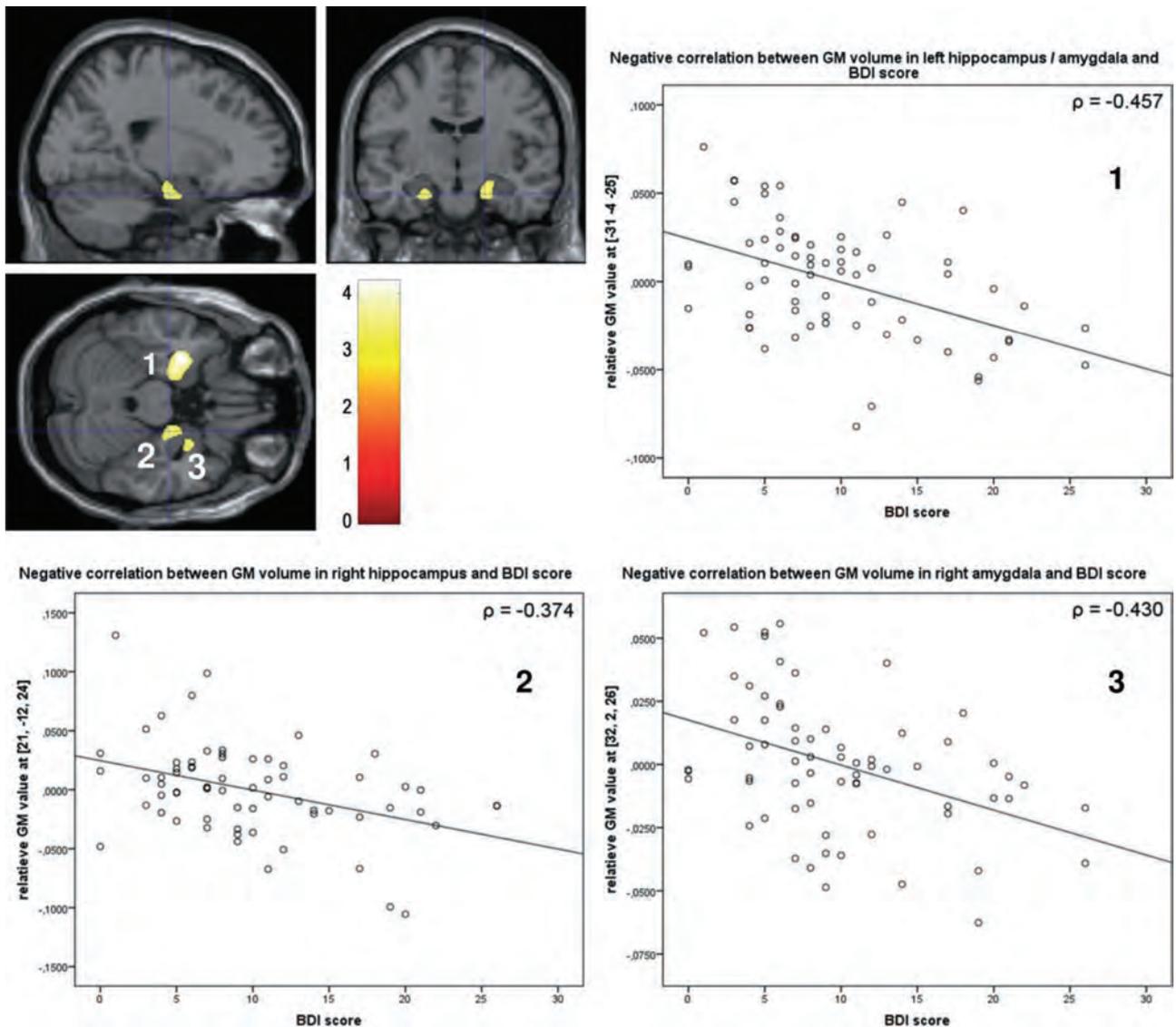


Figure 1 ベックうつ評価尺度のスコアと両側海馬および扁桃体の局所灰白質容積との間には負の相関がみられる。全脳解析 (未補正)。
 ρ = Spearman の相関係数 ρ

幹細胞のリプログラミング：運動障害における基礎的な意義と将来の展望

Stem Cell Reprogramming: Basic Implications and Future Perspective for Movement Disorders

Björn Brändl, MSc,* Susanne A. Schneider, MD, PhD, Jeanne F. Loring, PhD, John Hardy, PhD, Philip Gribbon, PhD, and Franz-Josef Müller, MD

*Center for Psychiatry, University Hospital Schleswig Holstein, Campus Kiel, Germany

Movement Disorders, Vol. 30, No. 3, 2015, pp. 301–312

ヒト患者由来の細胞に幹細胞関連の因子を導入することで、実験室環境下において細胞のリプログラミングが可能である。すなわち現在では、細胞ゲノムの安全性を破壊することなく、ヒト人工多能性幹細胞 (human induced pluripotent stem cell; hiPSC) を後成的にリプログラミングすることができる。機能性ニューロンの変性を特徴とする神経変性疾患の患者にとって、個人の細胞をリプログラミングし、感受性のあるニューロンサブタイプへの分化を促すことができれば、治療には大きな期待が持てる。hiPSC は再生医療および細胞補充療法への応用以外にも、疾患モデルの確立や薬物毒性のスクリーニングに

おいて前臨床研究でますます活用されている。本分野は急速に発展しており、本研究では、運動障害に対する幹細胞テクノロジーの応用に向けた最近の動向についてレビューする。本稿ではリプログラミングの方法を紹介し、運動障害を背景として、臨床的に関連する細胞サブタイプへの hiPSC の分化における重要なステップを説明する。急増している基礎科学文献や今後のオーダーメイド医療の動向を踏まえ、本分野の最近の知見を要約し考察する。こうした新たな知見は今後、運動障害患者の診療に携わる医師の治療選択肢を大きく左右するものと考えられる。

● KEY WORD ● 運動障害, パーキンソン病, 幹細胞, 多能性, リプログラミング

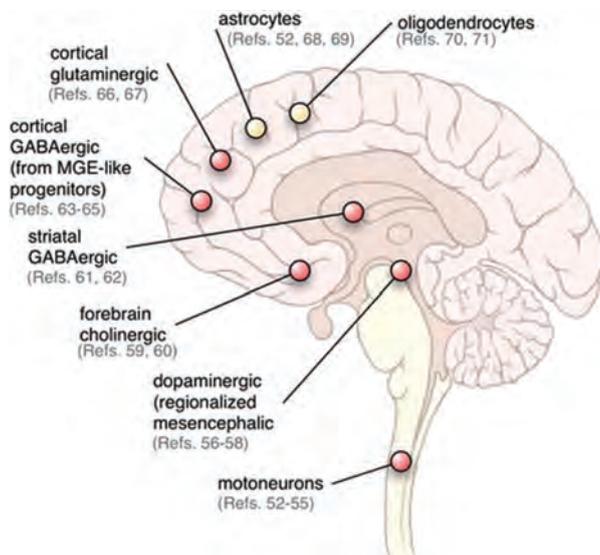


Figure 2 ヒト多能性幹細胞 (pluripotent stem cell; PSC) からの分化が報告されている神経サブタイプ。様々な研究グループや方法によってヒト胚性幹細胞 (embryonic stem cell; ESC) および人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell; iPSC) から作成された、特異的かつ機能の異なるニューロンサブタイプの概要 (参考文献参照)。

※日本語版注釈：Figure 2 および Table 3 の参考文献は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能です。

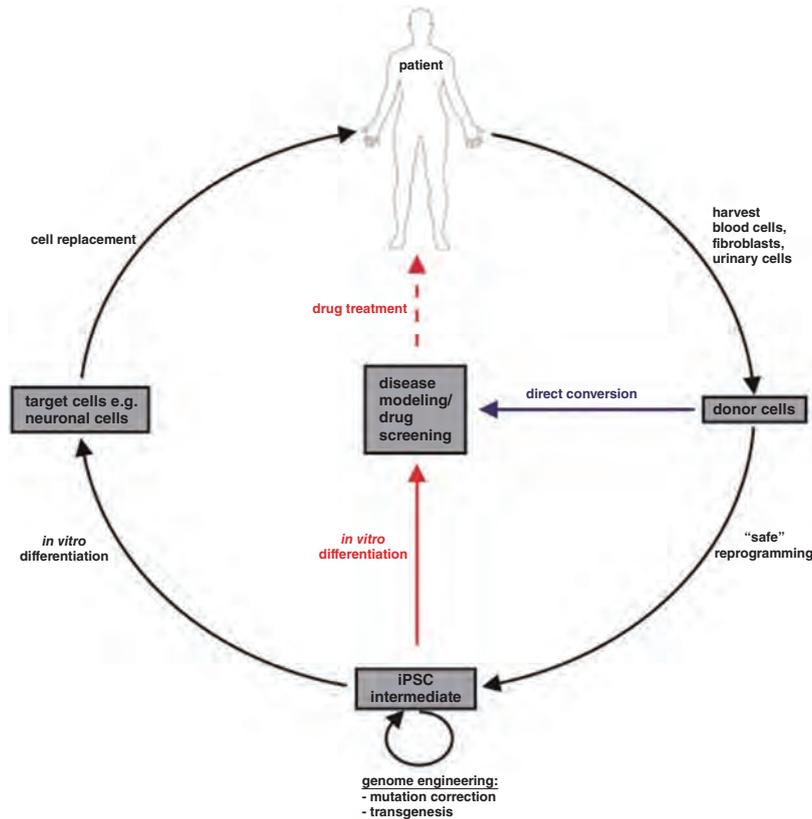


Figure 1 iPSC のライフサイクル。ここで目標としているのは疾患モデルの確立、薬剤のスクリーニング、一般的疾患および稀少疾患の治療に利用する細胞の開発である。ドナーの体細胞を関心のある細胞へと分化形質転換 / 直接転換するか、iPSC 中間体へのリプログラミング後 *in vitro* で分化させる。事前に ZFN, TALEN, clustered regularly interspaced short palendromic repeat (CRISPR) 関連蛋白 (Cas) 等を用いたゲノム工学が利用される場合とされない場合がある。これらの細胞が最終的に細胞補充療法に使用される。iPSC = 人工多能性幹細胞, ZFN = ジンクフィンガーヌクレアーゼ (zinc finger nuclease), TALEN = transcription activator-like effector nuclease.

Table 3 PD 患者への細胞移植に向けた現段階における移植細胞タイプ別の臨床的有用性の比較

Type of Human or Primate Cell Transplant	Capacity to Reinnervate the Striatum	Release Dopamine In Vivo	Improvement of Deficits in Relevant Preclinical Models for PD	Experience in Human Clinical Trials
Human fetal mesencephalic grafts	Yes (reviewed in Olanow et al. ⁹¹ and Barker et al. ⁸⁸)	Yes (reviewed in Olanow et al. ⁹¹ and Barker et al. ⁸⁸)	Yes (reviewed in Olanow et al. ⁹¹ and Barker et al. ⁸⁸)	Yes (in RCTs) (reviewed in Olanow et al. ⁹¹ and Barker et al. ⁸⁸) (Yes) ^a
hESC-derived dopaminergic grafts	Yes ^{44,64}	Yes ^{44,64}	Yes ^{44,64}	(Yes) ^a
hiPSC/piPSC-derived dopaminergic grafts	Yes ^{63,b,136}	No	Yes ^{63,136}	No
Dopaminergic grafts directly converted from somatic cells	(Yes) ^{70,c} /Yes ^{136,d}	No	(Yes) ^{70,d}	No

RCT = 無作為化比較試験, No = 現時点で有用性を示す実験による証拠がない。ただし、特定の移植細胞タイプの機能を否定する証拠があるわけではない、piPSC = ヒト以外の霊長類の人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell; iPSC), (Yes) = 肯定的な研究結果が発表されているが、有用性を裏付けるエビデンスは比較的限られている。

^a現在、ヒト胚性幹細胞 (human embryonic stem cell; hESC) から分化させた移植細胞の使用経験が、黄斑変性に対する hESC 由来網膜色素上皮および脊髄損傷に対する hESC 由来乏突起膠細胞 (oligodendrocyte) に関する第 I 相非盲検試験で収集されている。しかし、現在のところ、PD に対する hESC 由来ドーパミン作動性細胞に関する臨床試験は行われていない。

^bSundberg ら⁶は、6-hydroxydopamine (6-OHDA) により障害を誘導したラットおよび 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) により障害を誘導したカニクイザルを用い、ヒト iPSC と同じ神経管底板 (floor plate) のプロトコールでドーパミン作動性ニューロンに分化させた霊長類 (カニクイザル) の iPSC を検討した。カニクイザルのモデルでは、移植したドーパミン作動性ニューロンの 1 年間にわたる長期生着が実証された。

^cLiu らは、免疫蛍光法により、ドーパミン作動性神経の表現型と一致するヒト細胞発現マーカーの存在を認めたが、実際の神経再生を示すさらなるエビデンスは提示していない。

^d6-OHDA により障害を誘導したラット 8 匹中 4 匹において、アンフェタミン誘発性回転行動の相対的改善が認められた。

腸内微生物叢はパーキンソン病およびその臨床症状と関連

Gut Microbiota Are Related to Parkinson's Disease and Clinical Phenotype

Filip Scheperjans, MD, PhD,* Velma Aho, MSc, BA, Pedro A. B. Pereira, MSc, Kaisa Koskinen, PhD, Lars Paulin, MSc, Eero Pekkonen, MD, PhD, Elena Haapaniemi, MD, PhD, Seppo Kaakkola, MD, PhD, Johanna Eerola-Rautio, MD, PhD, Marjatta Pohja, MD, PhD, Esko Kinnunen, MD, PhD, Kari Murros, MD, PhD, and Petri Auvinen, PhD

*Department of Neurology, Helsinki University Central Hospital, and Department of Neurological Sciences, University of Helsinki, Helsinki, Finland

Movement Disorders, Vol. 30, No. 3, 2015, pp. 350–358

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の経過では、腸管神経系 (enteric nervous system; ENS) と副交感神経において最も早期かつ最も高頻度に α シヌクレイン病変が認められる。また胃腸障害、特に便秘は PD の重要な非運動症状であり、運動症状が発現する何年も前からみられることが多い。最近の研究では、腸内微生物叢が ENS や迷走神経等の多様な経路を介し、自律神経系および中枢神経系と相互作用することが明らかにされている。これまでに PD 患者の腸内微生物叢は検討されていない。本研究では、細菌 16S リボソーム RNA 遺伝子の V1~V3 領域を pyrosequencing 法により解析し、PD 患者 72 例と対照被験者 72 例の便中微生物叢を比較した。また、臨床パラメータと微生物叢との関連について、潜在的な交絡因子を考慮した一般化線形モデルで解析し

た。平均すると便中の Prevotellaceae 科の細菌の占有率は、対照群と比較して PD 患者において 77.6% 低下していた。Prevotellaceae 科の相対占有率 6.5% 以下により、感度 86.1% および特異度 38.9% で PD 患者を特定できた。ロジスティック回帰分析では 4 つの細菌科の占有率と便秘の重症度に基づく分類により、PD 患者を感度 66.7% および特異度 90.3% で特定できた。Enterobacteriaceae 科の相対占有率は、姿勢反射障害および歩行障害の重症度と正の相関を示した。これらの知見から、PD 患者の腸内微生物叢は変化しており、運動症状と関連することが示唆される。腸内微生物叢と PD との時間的関連性や因果関係、また微生物叢のバイオマーカーとしての妥当性を解明するためには、今後さらに研究が必要である。

● **KEY WORD** ● 微生物叢, 胃腸障害, バイオマーカー, 脳腸相関 (gut-brain-axis), 非運動症状

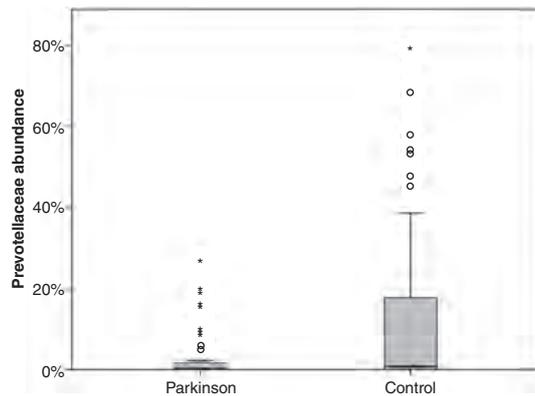


Figure 1 PD 群と対照群における Prevotellaceae 科の占有率の分布を示す箱ひげ図。箱内の横棒は中央値、箱は四分位範囲(IQR)を示す。ひげは上位四分位点である IQR の 1.5 倍以内に含まれる最高値である。白丸はひげの上限を超える外れ値、星印は上位四分位点である IQR の 3 倍を超える極端な外れ値を示す。Prevotellaceae 科の占有率が高い被験者は PD 群ではまれであったが、占有率が低い被験者は両群で認められた。中央値 [IQR] = PD 群 : 0.16 % [0.00 ~ 1.66 %], 対照群 : 0.77 % [0.00 ~ 18.18%]

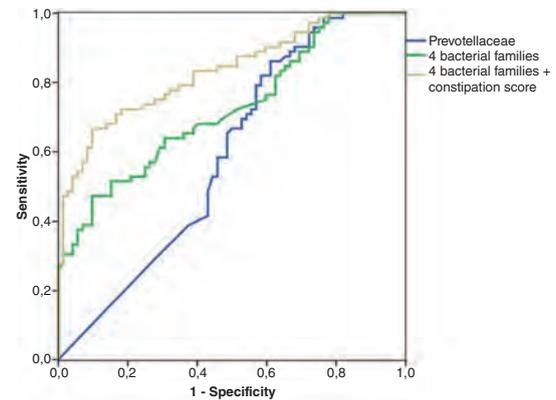


Figure 2 PD 群と対照群の鑑別に関する受信者動作特性 (ROC) 曲線。両群の相当数の検体で Prevotellaceae 科の細菌がみられず、これが同科占有率に関する ROC 曲線解析に若干影響した : AUC = 0.591 (95% CI 0.496 ~ 0.685), $p = 0.060$, PD に関する最適カットオフ (optimal cut-off) 値は $\leq 6.5\%$ 。Prevotellaceae 科がみられなかった検体の頻度は PD 群と対照群で同等であったため (PD 群 : 29.2%, 対照群 : 27.8%, $p = 1.000$), Prevotellaceae 科陽性者のみを対象とした 2 回目の ROC 曲線解析を実施した : 103 例, AUC = 0.664 [95% CI 0.556 ~ 0.771], $p = 0.004$, 図は非表示。Prevotellaceae 科, Lactobacillaceae 科, Bradyrhizobiaceae 科および Clostridiales Incertae Sedis IV 科の占有率を含むロジスティック回帰分析による分類 : AUC = 0.722 [95% CI 0.641 ~ 0.804], $p < 0.001$, 最適確率のカットオフ (optimal probability cut-off) 値 : 0.54。上記のロジスティック回帰分析の分類に Wexner 便秘スコアを加えた場合 : AUC = 0.832 [95% CI 0.766 ~ 0.897], $p < 0.001$, 最適確率のカットオフ (optimal probability cut-off) 値 : 0.55。

パーキンソン病患者の腰折れに対する神経刺激療法の効果は症状持続期間に依存

Effect of Neurostimulation on Camptocormia in Parkinson's Disease Depends on Symptom Duration

Walter J. Schulz-Schaeffer, MD,* Nils G. Margraf, MD, Sari Munser, MD, Arne Wrede, MD, Carsten Buhmann, MD, Günther Deuschl, MD, and Christian Oehlwein, MD

*Prion and Dementia Research Unit, Institute of Neuropathology, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Germany

Movement Disorders, Vol. 30, No. 3, 2015, pp. 368–372

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の腰折れについては神経刺激療法への肯定的見解を示す報告がいくつかあるが、現在までに有効な治療法は認められていない。本研究の目的は、腰折れに対する深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) 療法の効果に関する予後因子を特定することである。観察コホート研究において、PD の古典的症候を改善するために視床下核 (subthalamic nucleus; STN) の両側神経刺激療法が実施された、腰折れを合併する孤発性 PD 患者 25 例を検討した。確立された既存の質問票を用い、全般的な神経刺激効果に加え、腰折れに対する DBS 療法の効果を評価した。腰折れに対する有益な神経刺激効果は、前屈角度の 50% 以上の改善と定義した。患者 13 例では前屈角度が改善したが、12 例では改善しなかった。多因子解析の結果、腰折れ

の発症から神経刺激療法開始までの期間が短いことが効果 (アウトカム) の関連因子であることが明らかになった。腰折れの持続期間が 1.5 年以内であった全例で有益な効果が認められた。腰折れの持続期間が 1.5~3 年の場合の効果は様々であり、40 ヶ月を超える場合には、腰折れにレボドパが奏効した 1 例を除いて改善はみられなかった。前屈角度は効果の予測因子ではなかった。本研究のデータから、腰折れに対する DBS 療法の効果の主な予測因子は、短い症状持続期間であることが明らかになった。この説明として、筋肉病変がまだ進行していない場合に限り、腰折れは神経刺激療法により改善し得ると考えられる。今回の知見は神経刺激療法の作用機序の解明に役立つ可能性がある。今後、前向き試験が必要である。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 腰折れ, 深部脳刺激, 視床下核, 固有受容

Table 1 患者背景

Variables	All patients (n = 25)	Responders (n = 13)	Nonresponders (n = 12)
Age at assessment	67.1 (54-83)	65.8 (54-72)	68.6 (59-83)
Age at onset of PD	50.3 (35-62)	49.8 (35-62)	50.8 (44-62)
Sex (male/female)	21/4	11/2	10/2
Total duration of PD, years	15.4 (3-27)	14.7 (3-27)	17 (12-25)
Period of PD without CC, years	10.2 (1-26)	10.7 (1-26)	9.6 (6-17)
Duration of CC until surgery, months	35 (8-90)	19.8 (8-61)	51.4 (21-90)
Interval between DBS and last assessment, months	30.9 (6-66)	30.0 (7-66)	31.9 (6-64)
Bending angle before DBS	53.2 (30-90)	52.7 (30-90)	53.8 (30-90)
Bending angle at last assessment	34.8 (0-90)	9.6 (0-30)	62.1 (40-90)
UPDRS-III before DBS (ON)	22.5 (11-37)	21.4 (11-34)	24.1 (13-37)
UPDRS-III 6-12 months after DBS (ON + stimulation)	15.2 (6.0-23.5)	12.9 (6-19)	18.2 (15.0-23.5)
LEDD before DBS	1,044 (525-2,250)	926 (525-1,600)	1,172 (575-2,250)
LEDD 6-12 months after DBS	561 (150-1,365)	544 (225-1,250)	580 (150-1,365)

平均値 (範囲) を示す。UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), CC = 腰折れ, LEDD = L-ドパ換算 1 日用量

Table 2 神経刺激療法が実施された腰折れを合併する PD 患者

Authors	Patients (n)	Age	DBS Target	Outcome	
				Effective	Not Effective
Schäbitz et al., 2003 ¹¹	2	61, 65	STN bilateral	0	2
Azher and Jankovic, 2005 ⁵	1		STN bilateral	0	1
Yamada et al., 2006 ¹²	1	71	STN bilateral	1	0
Hellmann et al., 2006 ¹³	1	53	STN bilateral	1	0
Sako et al., 2009 ¹⁴	6	44-60	STN bilateral	6	0
Umemura et al., 2010 ¹⁵	18	56-79	STN bilateral	12	6
Asahi et al., 2011 ¹⁶	4	60-69	STN bilateral	3	1
Lyons et al., 2012 ¹⁷	1	63	STN bilateral	1	0
Capelle et al., 2010 ¹⁸	2	65, 73	STN bilateral	[1]	1
	1	64	GPI bilateral	1	0
Upadhyaya et al. 2010 ¹⁹	1	59	STN bilateral	0	1
	1	59	GPI bilateral	0	1
Micheli et al., 2005 ²⁰	1	62	GPI bilateral	1	0
O'Riordan et al., 2009 ²¹	2	62, 63	GPI bilateral	[1]	1
Schulz-Schaeffer et al.	24	54-83	STN bilateral	13	11
	1	59	STN+GPI bilateral	0	1
Summary	67	53-83		41	26

効果（アウトカム）が明確でなかった例数は [] 内に示す。

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

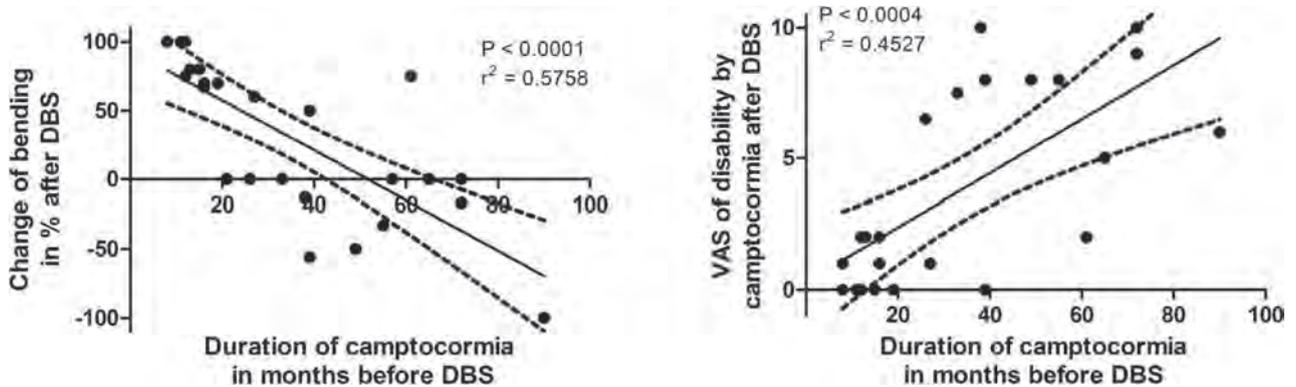


Figure 1 腰折れの改善の程度は症状持続期間と負の相関を示す。神経刺激療法前の腰折れの持続期間が短いほど、DBS の効果は良好である (A)。腰折れに起因する日常生活動作の制限についても、同様の相関が認められる。腰折れに関連する身体機能障害は、神経刺激療法前の症状持続期間が短い場合と比較して、腰折れが長期間にわたっている場合においてより重度である (B)。DBS の効果の観察期間は平均 31 カ月であった (Table 1 参照)。R² = 相関係数 r の質を示す決定係数

パーキンソン病の新規発症患者におけるレボドパの必要性に関する非運動症状の予測因子

Nonmotor Predictors for Levodopa Requirement in De Novo Patients With Parkinson's Disease

Roberto Erro, MD,^{*,**} Marina Picillo, MD, Marianna Amboni, MD, PhD, Marcello Moccia, MD, Carmine Vitale, MD, PhD, Katia Longo, MD, PhD, Maria Teresa Pellecchia, MD, PhD, Gabriella Santangelo, PhD, Pablo Martinez-Martin, MD, PhD, K. Ray Chaudhuri, MD, DSc, and Paolo Barone, MD, PhD

^{*}Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, University College London (UCL) Institute of Neurology, London, United Kingdom

^{**}Dipartimento di Scienze Neurologiche e del Movimento, Università di Verona, Policlinico Borgo Roma, Verona, Italy

Movement Disorders, Vol. 30, No. 3, 2015, pp. 373–378

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の臨床症状は多様であり、いくつかの疾患サブタイプが存在することが示唆される。PD の運動症状にみられる不均一性は十分に確立されているが、非運動症状の不均一性に関する知見は不足している。現在のところ確実なバイオマーカーに基づいて PD の進行速度を予測することはできない。本研究の目的は PD の不均一性について検討することである。新規発症 PD 患者のコホートを対象に、レボドパ治療が必要となるまでの期間（診断後最初の 4 年間の期間を検討）に基づいて運動症状の進行および運動機能低下の速度を評価し、これに関連する非運動症状の因子を特定した。L-ドパ導入までの期間の中央値は、泌尿器症状のない患者と比較して泌尿器症状のある患者において有意に短かった (20 ヶ月対 37 ヶ月, $p = 0.001$)。Cox 回帰モデルでは、泌尿器症状と L-ドパ治療開始の確率が

高いこととの間に関連が認められた (ハザード比: 2.1, $p = 0.002$)。性別、年齢、試験参加時の運動徴候、ドパミンアゴニスト/モノアミンオキシダーゼ B 阻害薬の使用、総 L-ドパ換算 1 日用量等の交絡因子による影響はみられなかった。泌尿器症状のない患者と比較して泌尿器症状のある患者では、試験参加時および追跡調査時の運動障害および非運動障害がより顕著であった。本研究の結果から、泌尿器症状を呈し、運動症状と非運動症状による全般的な負担 (burden) が大きい患者サブグループの存在が示唆される。これらの患者では、発症後最初の 4 年間に急速に運動機能が低下する傾向がみられる。泌尿器症状は、PD の重症度および PD の非運動症状に基づく潜在的サブタイプに関する臨床マーカーとなる可能性がある。

● KEY WORD ● 非運動症状, 早期パーキンソン病, 新規発症, 新規診断, 進行, PD サブタイプ

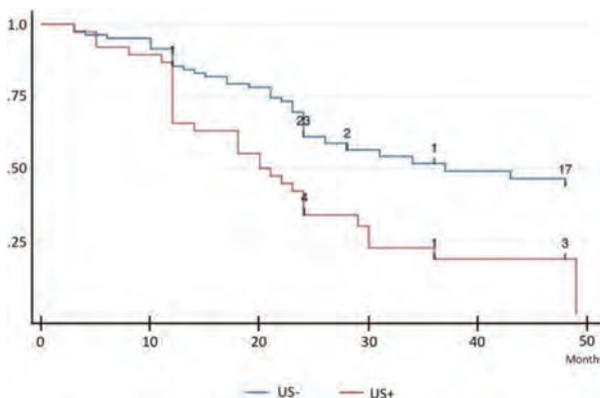


Figure 1 エンドポイント (L-ドパ治療) への到達に関する Kaplan-Meier 推定生存曲線。US+ = 泌尿器症状のある患者, US- = 泌尿器症状のない患者。曲線上の数字は脱落例 (打ち切りデータ) を示す。

Table 1 泌尿器症状のある (US+) 患者と泌尿器症状のない (US-) 患者の試験参加時 (A) および追跡調査時 (B) における背景と臨床像

(A) Baseline	US+ Patients (n = 40)	US- Patients (n = 90)	P Value
Sex (male/female)	26/14	53/37	0.51
Age (years, mean ± SD)	61.3 ± 7.2	57.8 ± 8.5	0.02
Age at onset (years, mean ± SD)	59.8 ± 6.4	56.3 ± 8.8	0.01
Disease duration (months, mean ± SD)	13.9 ± 5.9	14.2 ± 6.1	0.67
Total UPDRS-III (mean ± SD)	18.1 ± 7.7	14.5 ± 6.5	0.007
Bradykinesia subscore (mean ± SD)	0.88 ± 0.45	0.70 ± 0.39	0.02
Axial subscore (mean ± SD)	0.44 ± 0.29	0.32 ± 0.22	0.009
Motor phenotype (%)			0.036
- PIGD	35	14.4	
- Tremor dominant	42.5	63.3	
- Indeterminate form	22.5	22.2	
Total number of NMS (mean ± SD)	5.8 ± 3.4	3.5 ± 2.8	0.0001
Total number of NMS-D affected (mean ± SD)	3.9 ± 1.8	2.4 ± 1.6	0.0001
(B) Last follow-up	US+ Patients (n = 40)	US- Patients (n = 90)	P Value
Age (years, mean ± SD)	64.6 ± 7.9	60.9 ± 8.5	0.02
Disease duration (months, mean ± SD)	52.8 ± 6.4	53.4 ± 5.9	0.71
Follow-up duration (months, mean ± SD)	39.6 ± 5.7	39.1 ± 6.2	0.89
UPDRS-III (mean ± SD)	19.5 ± 8.3	15.3 ± 7.5	0.006
Bradykinesia subscore (mean ± SD)	0.92 ± 0.37	0.76 ± 0.41	0.03
Axial subscore (mean ± SD)	0.51 ± 0.26	0.38 ± 0.34	0.008
Total number NMS (mean ± SD)	5.5 ± 3.8	3.9 ± 2.9	0.0001
Total number NMS-D (mean ± SD)	4.1 ± 1.2	2.6 ± 1.4	0.0001
DA monotherapy (%)	30	32.3	0.627
MAOB-I monotherapy (%)	15	17.7	
DA plus MAOB-I (%)	37.5	33.3	

有意な p 値は太字で示す。

Table 2 泌尿器症状のある (US+) 患者と泌尿器症状のない (US-) 患者の試験参加時における非運動症状の頻度

Nonmotor Symptoms	US+ (n = 40) (%)	US- (n = 90) (%)	P Value	Nonmotor Symptoms	US+ (n = 40) (%)	US- (n = 90) (%)	P Value
Urinary domain	—	—	—	Sex domain	15	8.9	0.300
Frequency	65	0	—	Sex_drive	—	—	—
Nocturia	52.5	0	—	Sex_difficulty	15	8.9	0.300
Gastrointestinal domain	55.5	42.2	0.177	Cardiovascular domain	30	12.2	0.01
Dribbling	20	15.5	0.533	Dizzy	30	11.1	0.008
Taste/smelling	32.5	22.2	0.214	Falling	—	1 %	0.503
Swallowing	20	10	0.119	Sleep domain	47.5	51.2	0.704
Vomiting	2.5	4.4	0.595	Daytime sleepiness	5	3.4	0.648
Constipation	10	10	1.000	Insomnia	27.5	22.2	0.515
Bowel incontinence	—	—	—	Intense, vivid dreams	2.5	11.1	0.103
Bowel emptying incomplete	17.5	6.6	0.057	Acting out during dreams	35	33.3	0.850
Memory domain	50	43.3	0.481	Restless legs	5	5.5	0.897
Forgetfulness, memory	10	22	0.946	Miscellaneous domain	35	24.4	0.214
Loss of interest	25	22.2	0.673	Pain	12.5	5.5	0.170
Concentrating	22.5	15.5	0.276	Weight change	2.5	8.9	0.185
Hallucinations/delusion domain	—	—	—	Swelling	15	11.1	0.533
Neuropsychiatric domain	60	61.6	0.905	Sweating	5	3.4	0.648
Sad, blues	50	38.9%	0.237	Diplopia	7.5	2.2	0.149
Anxiety	55	51.1	0.682				

有意な p 値は太字で示す。

Movement Disorders Vol. 30 No. 1**Reviews**

★ The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias

Stanley Fahn

Movement Disorders January 2015 30:4–18

Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr

Andrew J. Lees, et al.

Movement Disorders January 2015 30:19–36

Levodopa: Effect on cell death and the natural history of Parkinson's disease

C. Warren Olanow

Movement Disorders January 2015 30:37–44

★ Presynaptic effects of levodopa and their possible role in dyskinesia

Eugene V. Mosharov, et al.

Movement Disorders January 2015 30:45–53

Effects of levodopa on regional cerebral metabolism and blood flow

Ji Hyun Ko, et al.

Movement Disorders January 2015 30:54–63

Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics

Peter A. LeWitt

Movement Disorders January 2015 30:64–72

★ Central pharmacokinetics of levodopa: Lessons from imaging studies

A. Jon Stoessl

Movement Disorders January 2015 30:73–79

Clinical spectrum of levodopa-induced complications

Camila Catherine Aquino and Susan H. Fox

Movement Disorders January 2015 30:80–89

Behavioral effects of levodopa

Isabelle Beaulieu-Boire and Anthony E. Lang

Movement Disorders January 2015 30:90–102

Improving L-dopa therapy: The development of enzyme inhibitors

Oscar S. Gershanik

Movement Disorders January 2015 30:103–113

Novel formulations and modes of delivery of levodopa

Werner Poewe and Angelo Antonini

Movement Disorders January 2015 30:114–120

Movement Disorders Vol. 30 No. 2**Mini-Series: Reviews**

★ Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease

Daniel Weintraub, et al.

Movement Disorders February 2015 30:121–127

★ Parkinson's Disease, the Subthalamic Nucleus, Inhibition, and Impulsivity

Marjan Jahanshahi, et al.

Movement Disorders February 2015 30:128–140

Linking neuroscience with modern concepts of impulse control disorders in Parkinson's disease

T. Celeste Napier, et al.

Movement Disorders February 2015 30:141–149

Management of impulse control disorders in Parkinson's disease: Controversies and future approaches

Michael Samuel, et al.

Movement Disorders February 2015 30:150–159

Mini-Series: Research Article

[¹¹C]-(+)-PHNO PET imaging of dopamine D_{2/3} receptors in Parkinson's disease with impulse control disorders

Doris E. Payer, et al.

Movement Disorders February 2015 30:160–166

Review

★ Myorhythmia: Phenomenology, etiology, and treatment

José Fidel Baizabal-Carvalho, et al.

Movement Disorders February 2015 30:171–179

Scientific Perspectives

Ten Years and Counting: Moving Leucine-Rich Repeat Kinase 2 Inhibitors to the Clinic

Andrew B. West

Movement Disorders February 2015 30:180–189

Viewpoint

Combining cell transplants or gene therapy with deep brain stimulation for Parkinson's disease

Nathan C. Rowland, et al.

Movement Disorders February 2015 30:190–195

Hot Topics

X-linked Parkinson's disease

Andrew Singleton

Movement Disorders February 2015 30:196

Probing the epigenome by EWAS: A new era in brain disease research

Christina M. Lill and Lars Bertram

Movement Disorders February 2015 30:197

Research Articles

Increased intracortical inhibition in hyperglycemic hemichorea-hemiballism

Jie-Yuan Li and Robert Chen

Movement Disorders February 2015 30:198–205

Dysport and Botox at a ratio of 2.5:1 units in cervical dystonia: A double-blind, randomized study

Ji Young Yun, et al.

Movement Disorders February 2015 30:206–213

Coenzyme Q10 and spinocerebellar ataxias

Raymond Y. Lo, et al.

Movement Disorders February 2015 30:214–220

Population prevalence of Tourette syndrome: A systematic review and meta-analysis

Jeremiah M. Scharf, et al.

Movement Disorders February 2015 30:221–228

★ The Onset of Nonmotor Symptoms in Parkinson's disease (The ONSET PD Study)

Claustre Pont-Sunyer, et al.

Movement Disorders February 2015 30:229–237

Abnormal functional connectivity of the amygdala is associated with depression in Parkinson's disease

Xiao Hu, et al.

Movement Disorders February 2015 30:238–244

★ Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased hippocampus and amygdala volume

Tom J. van Mierlo, et al.

Movement Disorders February 2015 30:245–252

Motor phenotype of LRRK2-associated Parkinson's disease: A tunisian longitudinal study

Fatma Nabli, et al.

Movement Disorders February 2015 30:253–258

Brief Reports

Changes in motor cortical excitability in patients with Sydenham's chorea

Eman M. Khedr, et al.

Movement Disorders February 2015 30:259–262

A 7.5-Mb duplication at chromosome 11q21-11q22.3 is associated with a novel spastic ataxia syndrome

Janel O. Johnson, et al.

Movement Disorders February 2015 30:262–266

★ Mortality in Parkinson's disease: A 38-year follow-up study

Bernadette Pinter, et al.

Movement Disorders February 2015 30:266–269

Clinical markers for identifying cholinergic deficits in Parkinson's disease

Martijn L.T.M. Müller, et al.

Movement Disorders February 2015 30:269–273

DNAJC13 genetic variants in parkinsonism

Emil K. Gustavsson, et al.

Movement Disorders February 2015 30:273–278

The relationship between obsessive-compulsive symptoms and PARKIN genotype: The CORE-PD study

Madeleine E. Sharp, et al.

Movement Disorders February 2015 30:278–283

Movement Disorders Vol. 30 No. 3

Obituary

In memoriam: Paul J. Bédard, MD PhD: January 19, 1942–December 26, 2014

Pierre J. Blanchet and Emmanuelle Pourcher

Movement Disorders March 2015 30:299–300

Reviews

★ Stem cell reprogramming: Basic implications and future perspective for movement disorders

Björn Brändl, et al.

Movement Disorders March 2015 30:301–312

The therapeutic potential of cannabinoids for movement disorders

Benzi Kluger, et al.

Movement Disorders March 2015 30:313–327

Scientific Perspectives

The subthalamic nucleus, oscillations, and conflict

Baltazar Zavala, et al.

Movement Disorders March 2015 30:328–338

Hot Topics

Cortical GABAergic activity: A mediator of tic control?

Jennifer Tübing and Alexander Münchau

Movement Disorders March 2015 30:339

USP30: A new promising target for Parkinson's disease?

S. Thobois

Movement Disorders March 2015 30:340

Autism is (also) a movement disorder

Mohamed Jaber

Movement Disorders March 2015 30:341

Research Articles

Basal ganglia network by constrained spherical deconvolution: A possible cortico-pallidal pathway?

Demetrio Milardi, et al.

Movement Disorders March 2015 30:342–349

★ Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype

Filip Scheperjans, et al.

Movement Disorders March 2015 30:350–358

Progression of gait dysfunction in incident Parkinson's disease: Impact of medication and phenotype

Brook Galna, et al.

Movement Disorders March 2015 30:359–367

★ Effect of neurostimulation on camptocormia in Parkinson's disease depends on symptom duration

Walter J. Schulz-Schaeffer, et al.

Movement Disorders March 2015 30:368–372

★ Nonmotor predictors for levodopa requirement in de novo patients with Parkinson's disease

Roberto Erro, et al.

Movement Disorders March 2015 30:373–378

The significance of motor (A)symmetry in Parkinson's disease

Johan Marinus and Jacobus J. van Hilten

Movement Disorders March 2015 30:379–385

Ultrasound-based motion analysis demonstrates bilateral arm hypokinesia during gait in heterozygous PINK1 mutation carriers

Lucas Nürnberger, et al.

Movement Disorders March 2015 30:386–392

A longitudinal study of magnetic resonance spectroscopy Huntington's disease biomarkers

Aaron Sturrock, et al.

Movement Disorders March 2015 30:393–401

Brief Reports

Diagnosing PD-MCI by MDS task force criteria: How many and which neuropsychological tests?

Jennifer G. Goldman, et al.

Movement Disorders March 2015 30:402–406

GBA-associated Parkinson's disease: Reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study

Kathrin Brockmann, et al.

Movement Disorders March 2015 30:407–411

Lower urinary tract function in dementia with Lewy bodies (DLB)

Fuyuki Tateno, et al.

Movement Disorders March 2015 30:411–415

RELN rare variants in myoclonus-dystonia

Justus L. Groen, et al.

Movement Disorders March 2015 30:415–419

Chorea due to diabetic hyperglycemia and uremia: Distinct clinical and imaging features

Young Jin Kim, et al.

Movement Disorders March 2015 30:419–422

A *de novo* *ADCY5* mutation causes early-onset autosomal dominant chorea and dystonia

Raphael Carapito, et al.

Movement Disorders March 2015 30:423–427

A randomized, placebo-controlled trial of AFQ056 for the treatment of chorea in Huntington's disease

Ralf Reilmann, et al.

Movement Disorders March 2015 30:427–431

Aberrant cortical associative plasticity associated with severe adult Tourette syndrome

Juan Francisco Martín-Rodríguez, et al.

Movement Disorders March 2015 30:431–435