ISSN 1881-901X

Highlights from the Official Journal of the *Movement* Disorder Society

Movement Disorders

日本語版　Vol.2 No.1 January 2014

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

髙橋　良輔
京都大学医学研究科臨床神経学 教授

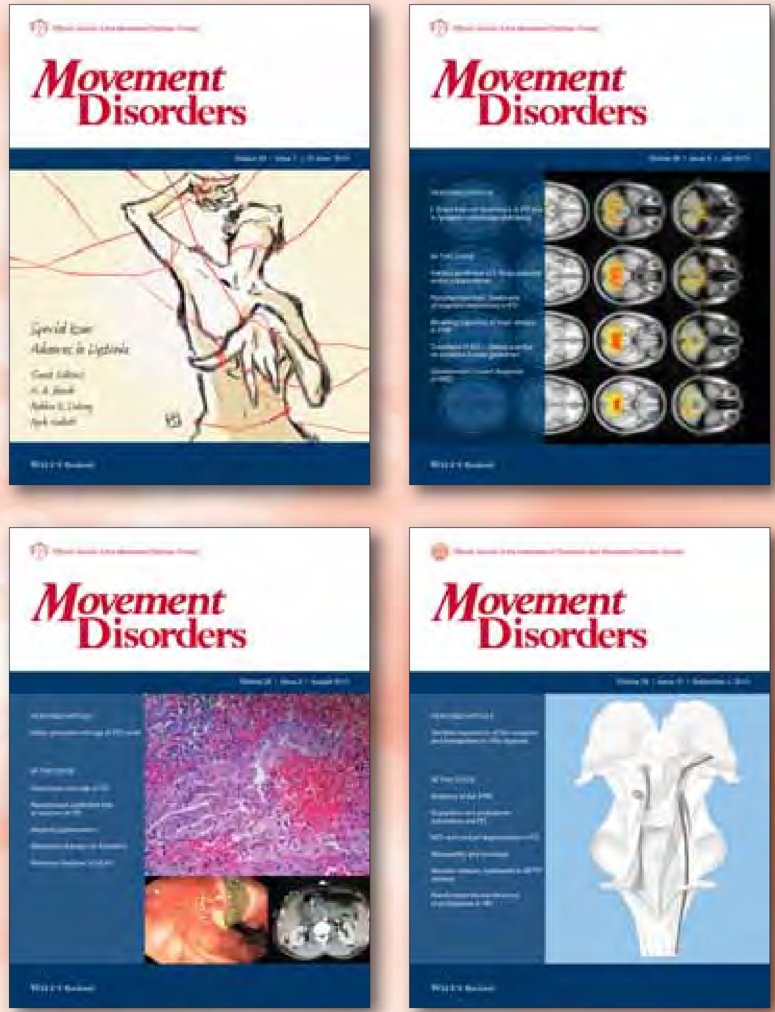
坪井　義夫
福岡大学医学部神経内科学教室 教授

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



WILEY Blackwell

Movement Disorders

Editors-in-Chief

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

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
Kailash P. Bhatia
London, United Kingdom
David J. Burn
Newcastle, United Kingdom
Christine Klein
Luebeck, Germany
Connie Marras
Toronto, Ontario, Canada
Antonio Strafella
Toronto, Ontario, Canada

Assistant Editors

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

Clinical Vignettes Editor

Steven Frucht
New York, New York, USA

Medical Images Editor

Thomas P. Naidich
New York, New York, USA

CME Editor

Kelly Lyons
Kansas City, Kansas, USA

Editorial Office

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

International Editorial Board

Maren E. Bodden
Rotterdam, The Netherlands
Paolo Calabresi
Perugia, Italy
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
Robert Hauser
Tampa, Florida, USA
Paul Krack
Grenoble, France
Stephane Lehericy
Paris, France
Simon JG Lewis
Sydney, Australia
Andres M. Lozano
Toronto, Ontario, Canada
Colum MacKinnon
Minneapolis, MN, USA
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
Webster Ross
Honolulu, Hawaii, USA
Susanne A. Schneider
Kiel, Germany
Andrew Singleton
Bethesda, Maryland, USA
David G. Standaert
Birmingham, Alabama, USA
Fabrizio Stocchi
Chieti, Italy
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 ©2013 by the Movement Disorder Society. This material is published by Wiley Publishing Japan K.K. with the permission of the Movement Disorder Society. The Movement Disorder Society takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

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

Japanese edition 2014
ISSN 1881-901X

© 2014 Wiley Publishing Japan K.K.

Tokyo Office: Frontier Koishikawa Bldg. 4F, 1-28-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan
Telephone: 81-3-3830-1221 Fax: 81-3-5689-7276
Internet site: http://www.wiley.com/wiley-blackwell
e-mail: ProductionJapan@wiley.com
Corporate Sales Associate Director: Kimiyoshi Ishibashi
Production Manager: Shintaro Ashika
Production Editor: Yukiko Takahashi

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

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

Movement Disorders

Highlights from the Official Journal of the *Movement* Disorder Society

日本語版　Vol.2 No.1 January 2014

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
髙橋　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

ジストニアの定義：現在の概念とコントロバーシー …… 2

SNCA：パーキンソン病の発症時年齢に対する主要な遺伝的修飾因子 …… 3

ジストニアの遺伝学：従来の知識・新たな知見・今後の展望 …… 4

パーキンソン病におけるレボドパ誘発性ジスキネジアおよび wearing-off 現象の発現に関する予測因子 …… 6

レボドパ注入によりパーキンソン病ラットの異常不随意運動の発症は減少しない …… 8

レボドパ誘発性ジスキネジアの動物モデルにおける eltoprazine の抗ジスキネジア作用に関する研究 …… 10

アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬 イストラデフィリンはパーキンソン病患者の日中「off」時間を短縮させる …… 12

頭部損傷とパーキンソン病のリスク：系統的レビューとメタアナリシス …… 14

パーキンソン病のための漸増抵抗運動に関する 2 年間の無作為化比較試験 …… 16

パーキンソン病における小腸の細菌異常増殖の役割 …… 18

パーキンソン病患者の軽度認知障害は皮質変性の進行と関連する …… 20

パーキンソン病におけるニューロパチーとレボドパ：多施設共同試験のエビデンス …… 22

ニコチンはパーキンソン病サルモデルの確立したレボドパ誘発性ジスキネジアを軽減する …… 24

Movement Disorders Table of Contents …… 26

Selected from Movement Disorders Vol.28 No.7 - No.10, 2013

Abstract

ジストニアの定義：現在の概念とコントロバーシー

The Definition of Dystonia: Current Concepts and Controversies

Steven J. Frucht, MD

Department of Neurology, Mount Sinai Medical Center, New York, New York, USA

Movement Disorders, Vol. 28, No. 7 2013, pp. 884–888

ジストニアの定義については前世紀から多くの議論がなされている。本論文では，運動障害専門医のためのジストニアの実際的定義を，新たなアルゴリズムに基づいて提起する。

KEY WORD　ジストニア，感覚トリック，タスク特異性，偽性ジストニア

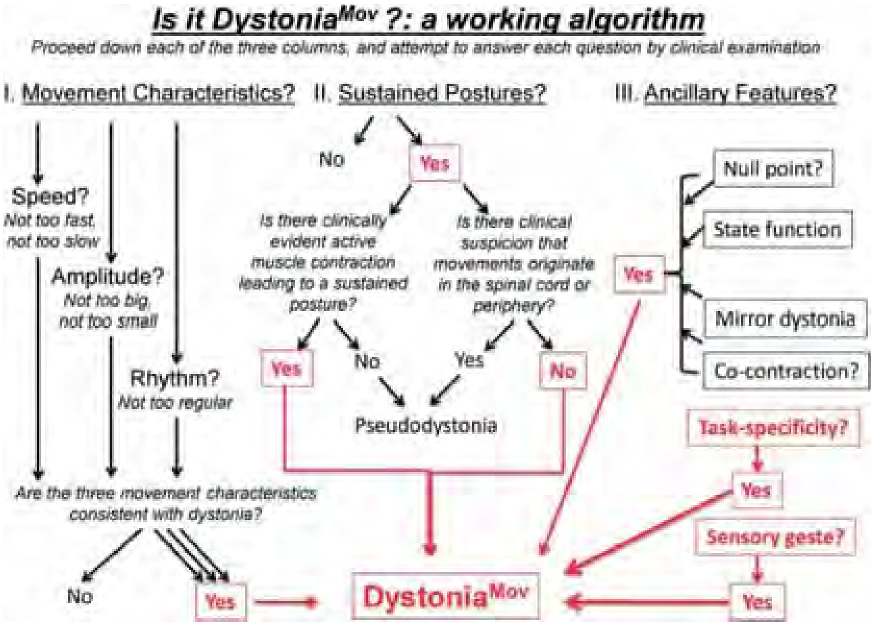


Figure 1　ジストニア運動がみられる患者の評価アルゴリズム案。臨床医は各患者について，Ⅰ～Ⅲのそれぞれの質問に診察所見に基づき回答していく。運動の速度，振幅，リズムに関する特徴は，ジストニアの可能性が高いという診断を下すのに役立つ（Ⅰ）。脊髄または末梢由来でない筋活動亢進による姿勢異常の有無を評価することで，偽性ジストニアの類似症状と鑑別できる（Ⅱ）。補助所見を右側に示すが，null point（ある姿勢をとることでジストニア運動が消失する現象），state function（ジストニアが出現する部位とは無関係な部位の活動によりジストニア運動が改善または悪化する現象），mirror dystonia（健常側の動作により罹患部位にジストニア運動が生じる現象），共収縮（主動筋および拮抗筋が同時に収縮する現象）の所見がもつ重要性は，タスク特異性（特定タスク実行中にのみジストニアが活性化される現象）および sensory geste（感覚トリック）（特定の所作によりジストニアが一時的に改善する現象）とは異なる（Ⅲ）。

Abstract

SNCA：パーキンソン病の発症時年齢に対する主要な遺伝的修飾因子

SNCA: Major Genetic Modifier of Age at Onset of Parkinson's Disease

Kathrin Brockmann, MD,* Claudia Schulte, Ann-Kathrin Hauser, Peter Lichtner, PhD, Heiko Huber, MD, Walter Maetzler, MD, Daniela Berg, MD, and Thomas Gasser, MD

**Department of Neurodegenerative Diseases and Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Tübingen, Germany*

Movement Disorders, Vol. 28, No. 9 2013, pp. 1217–1221

孤発性パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）において，発症時年齢は，疾患進行および患者死亡の予測因子である。したがって，発症時年齢に対する遺伝的修飾因子が特定されれば，本疾患の病因をよりよく理解できる可能性がある。本研究では，孤発性 PD 患者 1,396 例を対象に多変量線形回帰分析を行い，孤発性 PD との関連が以前に示唆されている 21 の単一ヌクレオチド多型（single-nucleotide polymorphism; SNP）を評価した。また，累積リスクスコアを各患者に割り当て，発症時年齢との関連を検討した。低い発症時年齢に有意に寄与する因子として，*SNCA* 遺伝子の rs356219 リスクアリルが特定された。本解析で検討した rs356219 以外の 21 の SNP やリスクアリルの累積数は，PD 発症に有意な影響を及ぼさなかった。*SNCA* 遺伝子の塩基配列変化は，常染色体優性遺伝性 PD に関連し，孤発性 PD の発症感受性を高めるだけでなく，孤発性 PD および様々な単一遺伝子型 PD の両者で発症時年齢などの臨床病型を修飾することが示されている。したがって，この遺伝子は，PD の病因に関する今後の研究対象として注目に値し，その結果，有望な治療選択肢が得られる可能性がある。

KEY WORD　パーキンソン病，*SNCA*，遺伝学，発症時年齢

Table 1　線形回帰分析で用いた相加的・優性・劣性モデルの定義

	XX	XY	YY
Additive	0	1	2
Dominant	0	1	1
Recessive	0	0	1

X ＝保護アリル，Y ＝リスクアリル。

Table 3　*SNCA* rs356219 のリスクアリル状態別に示した PD 患者の発症時年齢の有意差（太字）

	Additive modality Age at onset (y)	Dominant modality Age at onset (y)	Recessive modality Age at onset (y)
0	n = 490 58.71 ± 11.75	n = 490 **58.71 ± 11.75**	n = 1098 57.38 ± 11.89
1	n = 608 **56.31 ± 11.90**	n = 825 **56.17 ± 11.97**	n = 217 55.78 ± 12.17
2	n = 217 **55.78 ± 12.17**		

Table 2　線形回帰分析の結果

Gene/loci	SNP	Risk allele	Protective allele	Additive modality *P* value	Dominant modality *P* value	Recessive modality *P* value	Reference
BDNF	rs6265	G	A	0.321	0.117	0.677	27
BST1	rs34559912	T	G	0.674	0.897	0.472	28
CCDC62/HIP1R	rs12817488	A	G	0.488	0.558	0.815	3
DRD4	rs1800955	T	C	0.164	0.351	0.188	29
FGF20	rs591323	G	A	0.191	0.403	0.262	30
GAK	rs6599388	T	C	0.810	0.969	0.405	3
GPNMB	rs156425	A	G	0.457	0.425	0.740	30
HLA-DR	rs3129882	G	A	0.616	0.959	0.303	3
LRRK2	rs1491923	C	T	0.749	0.457	0.785	31
MAPT	rs393152	A	G	0.337	0.163	0.390	31
MCCC1/LAMP3	rs11711441	G	A	0.246	0.541	0.147	3
MMP16	rs60298754	T	C	0.779	0.918	0.872	30
NMD3	rs34016896	T	C	0.417	0.498	0.615	30
PARK16	rs823128	A	G	0.447	0.498	0.504	31
PDXK	rs2010795	A	G	0.315	0.741	0.159	32
PITX3	rs3758549	T	C	0.428	0.585	0.291	33
SNCA	rs356219	G	A	**0.001**[a]	**0.001**[a]	0.108	31
STBD1/FAM47E	rs6812193	G	A	0.808	0.701	0.872	30
STK39	chr2:168800545	A	C	0.179	0.253	0.377	3
STXB1/SETD1A	rs4889603	G	A	0.647	0.650	0.235	30
SYT11	rs34372695	T	C	0.561	0.532	0.824	3

[a]発症時年齢への有意な影響を示す結果は，太字で表示している。

Abstract

ジストニアの遺伝学：従来の知識・新たな知見・今後の展望

Genetics of Dystonia: What's Known? What's New? What's Next?

Katja Lohmann, PhD, and Christine Klein, MD

Institute of Neurogenetics, University of Luebeck, Luebeck, Germany

Movement Disorders, Vol. 28, No. 7 2013, pp. 899–905

ジストニアには，その種類を問わず，不随意ジストニア性ジスキネジアという中核的な臨床像が共通してみられるが，一方では，顕著な不均一性が臨床症状のみならず病因学的にも認められる。孤立型ジストニアは，*TOR1A*（DYT1），*TUBB4*（DYT4），*THAP1*（DYT6），*CIZ1*（DYT23），*ANO3*（DYT24），*GNAL*（DYT25）の変異によって生じうる。複合型ジストニア（パーキンソニズムまたはミオクローヌスを伴う）は，持続性のもの〔*TAF1*（DYT3），*GCHI*（DYT5），*SGCE*（DYT11），*ATP1A3*（DYT12），*PRKRA*（DYT16）〕と発作性のもの〔*MR-1*（DYT8），*PRRT2*（DYT10），*SLC2A1*（DYT18）〕に細分される。次世代シークエンシング技術の出現に伴い，過去12ヵ月に発見された4つを含め，最近かつてないほど多くの新たなジストニア遺伝子が報告されている。独立した確認が必要ではあるが，これらの最近の知見から，（1）ジストニア全体における遺伝的要因の役割，（2）ジストニアの発症機序における様々な分子機構の役割，という2つの重要な疑問点が提起されている。ジストニアに対する遺伝子の関与では，わずかな影響しか及ぼさない遺伝的感受性因子から，浸透率が非常に低い原因遺伝子，さらには完全な浸透率を示す原因遺伝子に至るまで，多岐にわたっている。ジストニアの発症機序への関与が推定される経路およびニューロン機能も同じく多様かつ複雑であり，これにはドパミンシグナル伝達，細胞内輸送，細胞骨格動態，転写調節，細胞周期調節，イオンチャネル機能，エネルギー代謝，シグナル変換，解毒機構が含まれる。今後10年間のジストニア研究では，さらなるジストニア遺伝子および感受性因子の発見が予測される。こうした背景下において，既知のジストニア関連蛋白質の多様な細胞機能が共通経路に関与するのか否かが明らかとなり，ジストニア発症機序の複雑なパズルが解明されることが期待される。

KEY WORD　ジストニア，遺伝子，エクソームシークエンシング，経路，浸透率

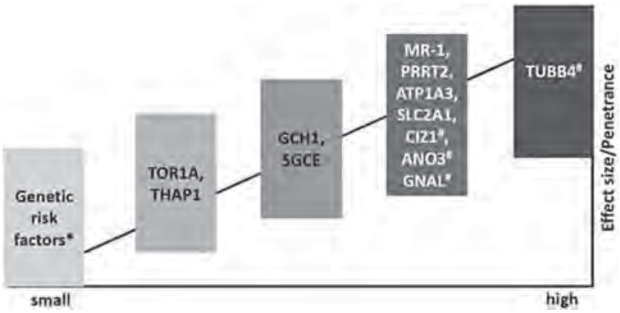


Figure 1　ヘテロ接合変異（heterozygous variant）を伴う遺伝性ジストニアにおける様々なエフェクトサイズの模式図。遺伝的リスク因子では影響が比較的小さい。単一遺伝子型におけるエフェクトサイズは当該変異の浸透率に相関する。浸透率は30%程度と低い場合（*TOR1A* および *THAP1* の変異）もあるが，*TUBB4* の変異で想定されているように完全な浸透率を示す場合（# ただし，現時点では非常に限られたデータに基づく）もある。
* ジストニアの遺伝的リスク因子については不明点が多い。

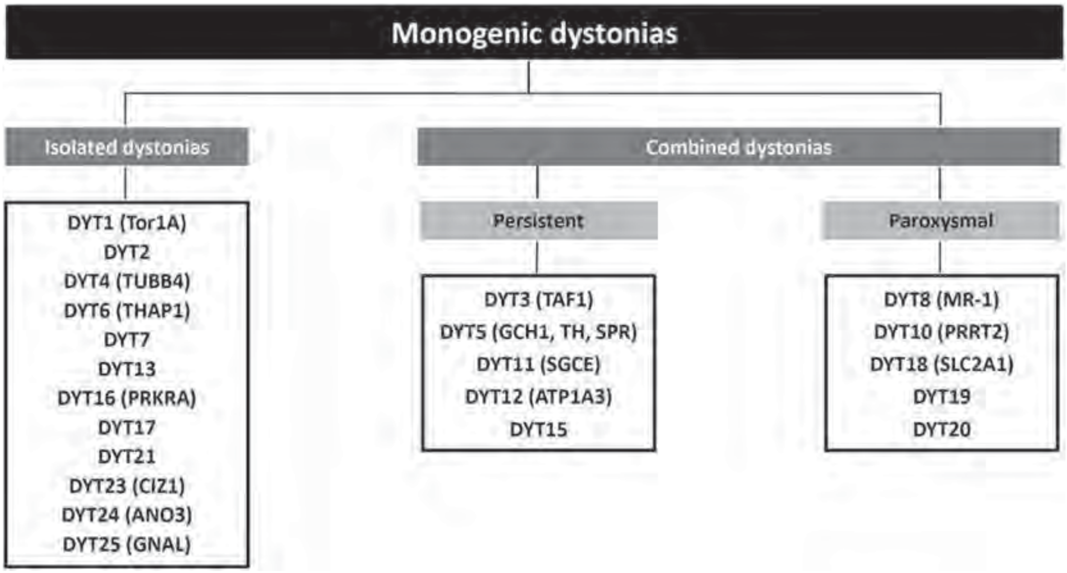


Figure 2　Albanese ら [6] の改訂分類法に基づく単一遺伝子型ジストニア（「DYT」）の分類。

※日本語版注釈：Figure 2 の参考文献は下記をご参照下さい。

6. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord. 2013;28:863–873.

Table 1　単一遺伝子型のジストニア

Designation	Clinical category	Clinical characteristics	Mode of inheritance	Gene locus	Gene	OMIM number
DYT1	Isolated dystonia	Early-onset generalized	Autosomal dominant	9q	*TOR1A*	128100
DYT2	Isolated dystonia	Early-onset generalized	Autosomal recessive	Unknown	Unknown	224500
DYT3	Combined, persistent dystonia	X-linked dystonia parkinsonism; “lubag”	X-chromosomal recessive	Xq	*TAF1*	314250
DYT4	Isolated dystonia	Whispering dysphonia	Autosomal dominant	19p	*TUBB4*	128101; 60266
DYT5	Combined, persistent dystonia	Dopa-responsive dystonia; Segawa syndrome	Autosomal dominant	14q	*GCH1*	128230
DYT6	Isolated dystonia	Adolescent-onset mixed phenotype	Autosomal dominant	8p	*THAP1*	602629
DYT7	Isolated dystonia	Adult-onset focal	Autosomal dominant	18p	Unknown	602124
DYT8	Combined, paroxysmal dystonia	Paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia 1	Autosomal dominant	2q	*MR-1*	118800
DYT10	Combined, paroxysmal dystonia	Paroxysmal kinesigenic dyskinesia 1	Autosomal dominant	16p-q	*PRRT2*	128200
DYT11	Combined, persistent dystonia	Myoclonus-dystonia	Autosomal dominant	7q	*SGCE*	159900
DYT12	Combined, persistent dystonia	Rapid-onset dystonia-parkinsonism	Autosomal dominant	19q	*ATP1A3*	128235
DYT13	Isolated dystonia	Adolescent-onset multifocal/segmental	Autosomal dominant	1p	Unknown	607671
DYT15	Combined, persistent dystonia	Myoclonus-dystonia	Autosomal dominant	18p	Unknown	607488
DYT16	Combined, persistent dystonia	Early-onset generalized with parkinsonism	Autosomal recessive	2p	*PRKRA*	603424
DYT17	Isolated dystonia	Adolescent-onset	Autosomal recessive	20pq	Unknown	612406
DYT18	Combined, paroxysmal dystonia	Paroxysmal exertion-induced dyskinesia	Autosomal dominant	1p	*SLC2A1 (GLUT1)*	612126
DYT19	Combined, paroxysmal dystonia	Paroxysmal kinesigenic dyskinesia 2	Autosomal dominant	16q	Unknown	611031
DYT20	Combined, paroxysmal dystonia	Paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia 2	Autosomal dominant	2q	Unknown	607488
DYT21	Isolated dystonia	Adult-onset generalized/multifocal	Autosomal dominant	2q	Unknown	614588
DYT23	Isolated dystonia	Adult-onset cervical dystonia	Autosomal dominant	9q	*CIZ1*	614860
DYT24	Isolated dystonia	Adult-onset craniocervical dystonia	Autosomal dominant	11p	*ANO3*	615034
DYT25	Isolated dystonia	Adult-onset cervical dystonia	Autosomal dominant	18p	*GNAL*	615073

DYT9（DYT18 と同一）と DYT14（DYT5 と同一）は省略。DYT22 については未発表。

Abstract

パーキンソン病におけるレボドパ誘発性ジスキネジアおよびwearing-off 現象の発現に関する予測因子

Factors Predictive of the Development of Levodopa-Induced Dyskinesia and Wearing-Off in Parkinson's Disease

C. Warren Olanow, MD, FRCPC,* Karl Kieburtz, MD, MPH, Olivier Rascol, MD, PhD, Werner Poewe, MD, Anthony H. Schapira, MD, DSc, FRCP, FMedSci, Murat Emre, MD, Helena Nissinen, MD, PhD, Mika Leinonen, MSci, Fabrizio Stocchi, MD, PhD, for the Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation in Parkinson's Disease (STRIDE-PD) Investigators**

**Department of Neurology and Neuroscience, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA*
***Institute for Research, Scientific Institute for Care and Treatment, San Raffaele, Rome, Italy*

Movement Disorders, Vol. 28, No. 8 2013, pp. 1064–1071

Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation in Parkinson's Disease（STRIDE-PD）試験ではパーキンソン病患者を対象とし，レボドパ（L-ドパ）療法の開始についてL-ドパ / カルビドパ（L-dopa/carbidopa; LC）とL-ドパ / カルビドパ / エンタカポン（L-dopa/carbidopa/entacapone; LCE）が比較された。今回の研究では，STRIDE-PD試験の被験者集団において，L-ドパ用量および他のリスク因子がジスキネジアおよびwearing-off 現象の発現に及ぼす影響について評価した。患者をLCE投与（373例）またはLC投与（372例）に無作為に割り付けた。ジスキネジアとwearing-off 現象に関する盲検評価を，134 ～ 208週間の試験期間中，3ヵ月ごとに実施した。ジスキネジア発現時点（ジスキネジアが発現しなかった場合には試験終了時）におけるL-ドパの名目上の用量に基づき，患者を次の4つの用量群に分類した。すなわち，用量群1は400 mg/日未満（157例），用量群2は400 mg/日（310例），用量群3は401 ～ 600 mg/日（201例），用量群4は600 mg/日超（77例）である。Wearing-off 現象および，いずれかの運動合併症（ジスキネジア / wearing-off 現象）の発現について，同様の解析を実施した。ジスキネジア，wearing-off 現象，いずれかの運動合併症の発現までの期間および頻度を，ログランク検定（全体の傾向に関する検定）とCox比例ハザードモデル（対比較）で比較した。多変量解析における予測因子のスクリーニングにはステップワイズCox比例ハザードモデルを用いた。ジスキネジアおよびwearing-off 現象の発現リスクは，L-ドパ用量依存的に上昇した（いずれも $p < 0.001$）。L-ドパ換算用量を用いた解析でも同様の結果が得られた。ジスキネジアの予測因子は，重要度の高いものから順に，発症時年齢の低いこと，L-ドパ用量高値，体重低値，北米地域の居住，LCE投与群，性別（女性），Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）Part Ⅱ（日常生活動作）重症度の高いことであった。多変量解析では類似の予測因子がwearing-off 現象についても認められたが，試験開始時のUPDRS Part Ⅲ（運動機能）スコアも予測因子に含まれた一方，体重および投与群は含まれていなかった。ジスキネジアおよびwearing-off 現象の発現リスクは，L-ドパ用量と密接に関連していた。本結果から，医師は，ジスキネジアおよびwearing-off 現象の両者のリスクを最小化するため，十分な臨床コントロールが得られる最小用量のL-ドパを使用すべきであることが示唆される。

KEY WORD パーキンソン病，ジスキネジア，wearing-off 現象，レボドパ，エンタカポン

Table 1 L-ドパの名目上の用量別に示した試験開始時の患者背景[a]

	L-Dopa dose group					
Variable	Group 1: <400 mg/d, n=157	Group 2: 400 mg/d, n=310	Group 3: >400-600 mg/d, n=201	Group 4: >600 mg/d, n=77	Total, N=745	*P* value[b]
Age: Mean±SD, y	60.6±9.2	60.4±8.0	59.9±8.6	59.4±8.0	60.2±8.4	0.651
Male, %	64.3	55.2	67.2	77.9	62.7	< 0.001
Weight: Mean±SD, kg	79.1±14.8	75.8±15.8	82.6±16.3	86.4±18.4	79.4±16.4	< 0.001
Duration of Parkinson's disease: Mean±SD, y	2.0±1.6	2.0±1.7	1.9±1.7	1.9±1.6	2.0±1.6	0.754
Hoehn and Yahr staging: Mean±SD	1.9±0.5	1.8±0.5	2.0±0.5	2.1±0.4	1.9±0.5	< 0.001
UPDRS total Parts II and III score at baseline: Mean±SD	31.3±12.5	29.7±11.5	34.4±12.3	37.5±12.3	32.1±12.3	< 0.001
UPDRS Part II score	8.7±3.9)	8.5±3.7	10.4±4.7	11.2±4.2	9.4±4.2	< 0.001
UPDRS Part III score	22.6±9.7	21.2±8.8	23.9±9.1	26.3±9.4	22.8±9.3	< 0.001
Use of dopamine agonist, %	59.9	60.3	52.2	62.3	58.3	0.237

SD ＝ 標準偏差，UPDRS ＝ Unified Parkinson's Disease Rating Scale

[a]L-ドパの名目上の用量は，ジスキネジア発現時または試験終了時（ジスキネジアが発現しなかった場合）の値である。データは平均値（標準偏差）または割合（%）で示す。

[b]差は4群間について，連続変数では分散分析，カテゴリー変数（性別，ドパミンアゴニストの使用）では χ^2 検定に基づく。データは平均値（標準偏差）または割合（%）で示す。

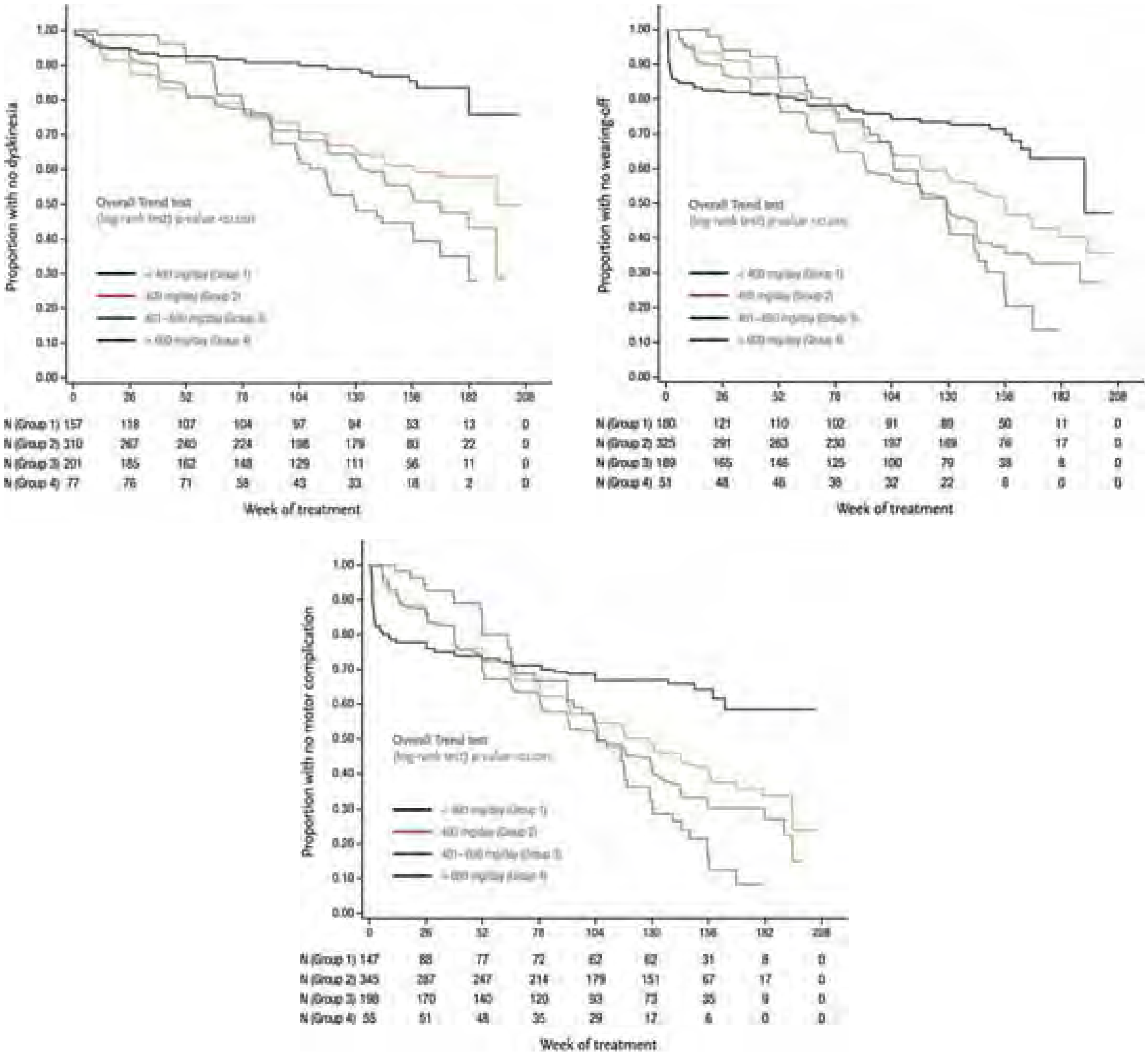


Figure 1　Kaplan-Meier 曲線。L-ドパ用量の増加に関連して（A）ジスキネジア，（B）wearing-off 現象，（C）いずれかの運動合併症のリスク上昇が認められる。

Table 2　L-ドパ用量別に示したジスキネジアまたは wearing-off 現象の発現までの時間（745 例）

	Nominal L-dopa dose					L-Dopa equivalent dose				
A. Dyskinesia[a]	N/n	HR[b]	95% CI	Reduction in dyskinesia rate, %	*P* value	N/n	HR[b]	95% CI	Reduction in rate of dyskinesia, %	*P* value
Group 1 vs. 2	157/310	0.35	0.22–0.57	65	<0.001	156/151	0.39	0.23–0.67	61	<0.001
Group 1 vs. 3	157/201	0.28	0.17–0.46	72	<0.001	156/267	0.33	0.20–0.54	67	<0.001
Group 1 vs. 4	157/77	0.21	0.12–0.36	79	<0.001	156/171	0.22	0.13–0.36	78	<0.001
Group 2 vs. 3	310/201	0.83	0.63–1.09	17	0.176	151/267	0.85	0.61–1.18	15	0.327
Group 2 vs. 4	310/77	0.65	0.46–0.92	35	0.015	151/171	0.57	0.40–0.80	43	0.001
Group 3 vs. 4	201/77	0.77	0.54–1.11	23	0.159	267/171	0.67	0.51–0.89	33	0.005

	Nominal L-dopa dose					L-dopa equivalent dose				
B. Wearing-off[a]	N/n	HR[b]	95% CI	Reduction in wearing-off rate, %	*P* value	N/n	HR[b]	95% CI	Reduction in rate of wearing-off., %	*P* value
Group 1 vs. 2	180/325	0.67	0.48–0.92	33	0.014	178/160	0.68	0.48–0.98	32	0.037
Group 1 vs. 3	180/189	0.50	0.36–0.70	50	<0.001	178/268	0.57	0.41–0.80	43	<0.001
Group 1 vs. 4	180/51	0.40	0.26–0.61	60	<0.001	178/139	0.45	0.32–0.64	55	<0.001
Group 2 vs. 3	325/189	0.74	0.58–0.94	26	0.013	160/268	0.82	0.62–1.08	18	0.156
Group 2 vs. 4	325/51	0.63	0.44–0.91	37	0.013	160/139	0.67	0.49–0.91	33	0.009
Group 3 vs. 4	189/51	0.87	0.60–1.27	13	0.471	268/139	0.83	0.63–1.08	17	0.163

HR ＝ハザード比，CI ＝信頼区間

[a]用量群 1 ＝ 400 mg/日未満，用量群 2 ＝ 400 mg/日，用量群 3 ＝ 401 〜 600 mg/日，用量群 4 ＝ 600 mg/日超

[b]HR 1 未満は，ジスキネジアまたは wearing-off 現象のリスクが最初に記載した群で低いことを示す。

Abstract

レボドパ注入によりパーキンソン病ラットの異常不随意運動の発症は減少しない

Levodopa Infusion Does Not Decrease the Onset of Abnormal Involuntary Movements in Parkinsonian Rats

Maria Papathanou, PhD,* Rika van der Laan, Peter Jenner, DSC, Sarah Rose, PhD, and Andrew C. McCreary, PhD**

**Abbott Healthcare Products B.V., Weesp, the Netherlands*
***Neurodegenerative Diseases Research Group, Institute of Pharmaceutical Science, School of Biomedical Sciences, King's College London, London, United Kingdom*

Movement Disorders, Vol. 28, No. 8 2013, pp. 1072–1079

レボドパ（L-ドパ）は作用持続時間が短く，これが線条体ドパミン受容体の間欠的刺激およびジスキネジアの誘発につながっている。しかし，近年，L-ドパの十二指腸内（intraduodenal; i.d.）投与および新規の経口放出制御製剤が導入されたことにより，ジスキネジアの誘発が予防されるとともに，すでに確立した不随意運動の重症度が軽減する可能性がある。本研究では，6-hydroxydopamine（6-OHDA）障害ラットにL-ドパの1日2回腹腔内（intraperitoneal; i.p.）投与および連日i.d.投与を行い，異常不随意運動の誘発と重症度への効果を比較した。ラットには，L-ドパ / カルビドパ（7.85/12.5 mg/kg）の1日2回i.p.投与またはL-ドパ / カルビドパ（20/5 mg/mL，注入速度：0.04 mL/ 時）の8時間i.d.投与を14日間行い，その後，群間で投与法を切り替えてさらに14日間投与した。L-ドパの間欠的なi.p.投与により，中等度ないし重度の異常不随意運動が誘発され，14日間で重症度は徐々に増していったが，i.d.投与でもほぼ同じ重症度の異常不随意運動が誘発された。L-ドパの連続的なi.d.投与から間欠的なi.p.投与に切り替えた場合も，重度の異常不随意運動の発現誘発は持続した。L-ドパの間欠的なi.p.投与から連続的なi.d.投与に切り替えた場合，異常不随意運動の最大重症度に変化はなかったが，その持続時間は短縮する傾向にあった。i.d.投与法を用いた連続的なL-ドパ投与によりジスキネジア出現のリスクは低下しない。一方，すでに確立したジスキネジアの持続時間は，より連続的なL-ドパ投与によって短縮すると考えられ，これは臨床経験での知見とも一致する。

KEY WORD パーキンソン病，レボドパの十二指腸内投与，6-OHDA障害ラット，AIM，ジスキネジア

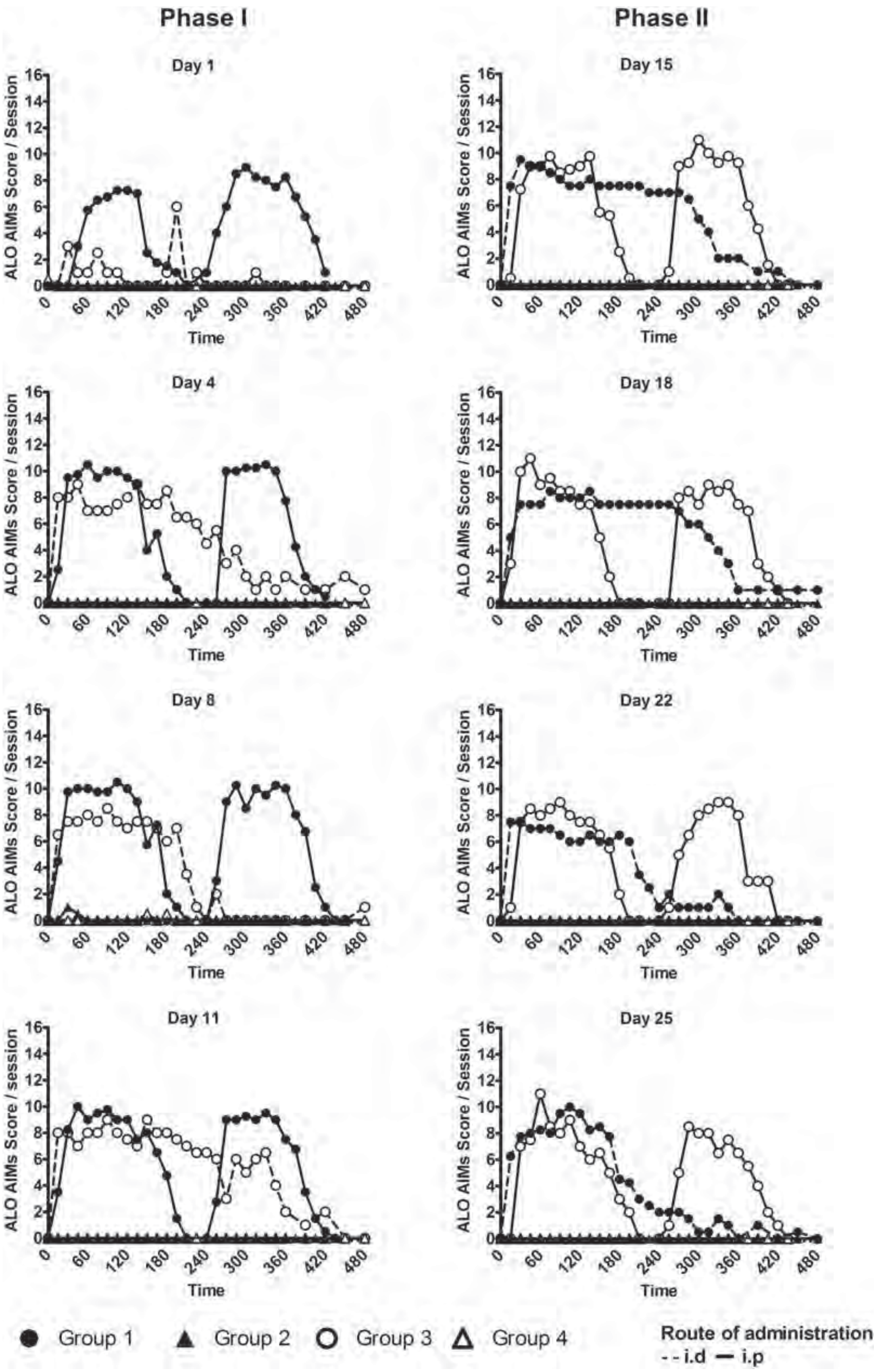


Figure 3　6-OHDA 障害ラットにおける体幹・四肢・口舌（axial, limb, orolingual；ALO）の異常不随意運動（abnormal involuntary movement；AIM）の経時的推移。第Ⅰ相（第 1, 4, 8, 11 日目）および第Ⅱ相（第 15, 18, 22, 25 日目）で次のように投与法を切り替えた。群 1：間欠的な L-ドパ / カルビドパ（7.85/12.5 mg/kg, i.p.）投与 → 連続的な L-ドパ / カルビドパ（0.8/0.2 mg/ 時 i.d. ＋カルビドパ 12.5 mg/kg i.p.）投与。群 2：溶媒（i.p.）投与 → 溶媒（i.d.）投与。群 3：連続的な L-ドパ / カルビドパ（0.8/0.2 mg/ 時 i.d. ＋カルビドパ 12.5 mg/kg i.p.）投与 → 間欠的な L-ドパ / カルビドパ（7.85/12.5 mg/kg i.p.）投与。群 4：溶媒（i.d.）投与 → 溶媒（i.p.）投与。データは中央値で示す（n = 10）。視認性を考慮してエラーバーは省略した。経時的データの統計解析は実施していない。

Abstract

レボドパ誘発性ジスキネジアの動物モデルにおける eltoprazine の抗ジスキネジア作用に関する研究

Study of the Antidyskinetic Effect of Eltoprazine in Animal Models of Levodopa-Induced Dyskinesia

Erwan Bezard, PhD,**** Elisabetta Tronci, PhD, Elsa Y. Pioli, PhD, Qin Li, PhD, Gregory Porras, PhD, Anders Björklund, MD, and Manolo Carta, PhD**

**Institute for Neurodegenerative Diseases, Bordeaux University, Bordeaux, France*
***Institute for Neurodegenerative Diseases, National Center for Scientific Research, Bordeaux, France*
****Institute of Laboratory Animal Sciences, China Academy of Medical Sciences, Beijing, China*

Movement Disorders, Vol. 28, No. 8 2013, pp. 1088–1096

セロトニン（5-hydroxytryptamine; 5HT）系は，パーキンソン病の動物モデルにおける L-3,4-dihydroxyphenylalanine〔レボドパ（L-ドパ）〕誘発性ジスキネジアの発現）に重要な役割を果たすことが，近年明らかになっている。実際のところ，セロトニンニューロンから偽伝達物質として放出されたドパミンがドパミン受容体の間欠的刺激の一因となり，異常不随意運動の発現に至ると考えられる。したがって，セロトニンニューロンの活性を弱める薬剤は，ジスキネジアの治療薬として有望である。本研究では，6-hydroxydopamine（6-OHDA）障害ラットおよび 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine（MPTP）処理マカクザルを対象に，複合 $5\text{-HT}_{1A/1B}$ 受容体アゴニスト eltoprazine による L-ドパ誘発性ジスキネジアの緩和作用について検討した。データから，eltoprazine は実験モデルにおけるジスキネジアの抑制にきわめて有効であることが示されたが，この作用に伴い L-ドパによる治療効果の減弱が認められた。興味深いことに，eltoprazine はアマンタジンの抗ジスキネジア作用を（相乗的に）増強することが明らかとなった。今回のデータから，前臨床モデルにおいて eltoprazine がジスキネジアの緩和にきわめて有効であることが示された。ただし，eltoprazine 投与後には L-ドパ作用の減弱が認められ，この点は懸念される。この副作用が動物モデルに限定されるものなのか，それとも eltoprazine の本質的特性によるものなのかについては，現在進行中の臨床試験で検討する必要がある。さらに，データから，低用量 eltoprazine とアマンタジンの併用は，eltoprazine による L-ドパ治療効果を維持しつつ抗ジスキネジア作用を高めるうえで，有効な戦略となる可能性が示唆される。

KEY WORD　ジスキネジア，レボドパ，eltoprazine，セロトニン，アマンタジン

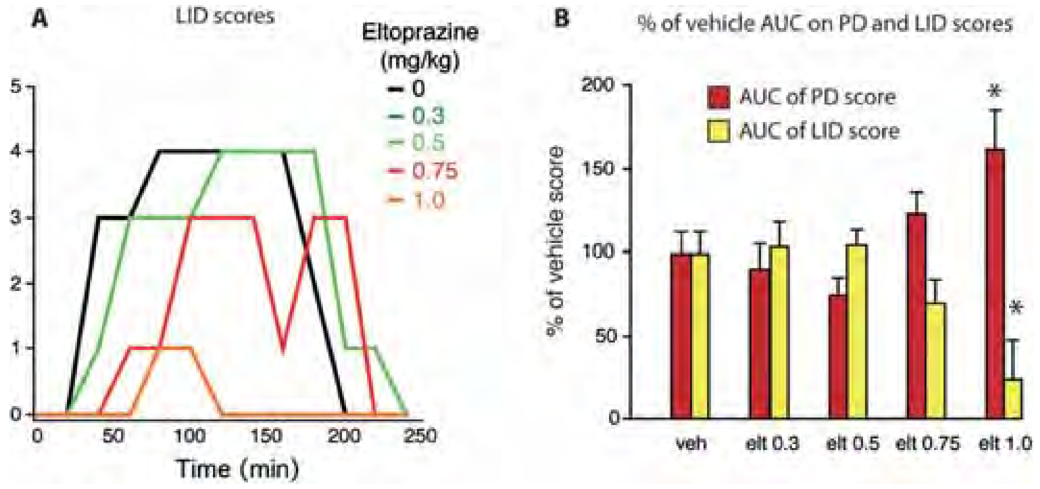


Figure 2　（A）L-ドパおよび eltoprazine（elt）（0 ～ 1.0 mg/kg）投与後のジスキネジア評価（中央値）の経時的推移。t ＝ 0 分に L-ドパおよび eltoprazine 投与を開始した。（B）L-ドパおよび eltoprazine（0 ～ 1.0 mg/kg）投与後のジスキネジアスコア（LID score）およびパーキンソン病の運動機能障害スコア（PD score）について，曲線下面積（AUC）を示す。L-ドパ＋溶媒（veh）投与条件に対するパーセンテージとして示す（対 溶媒投与［*］）。

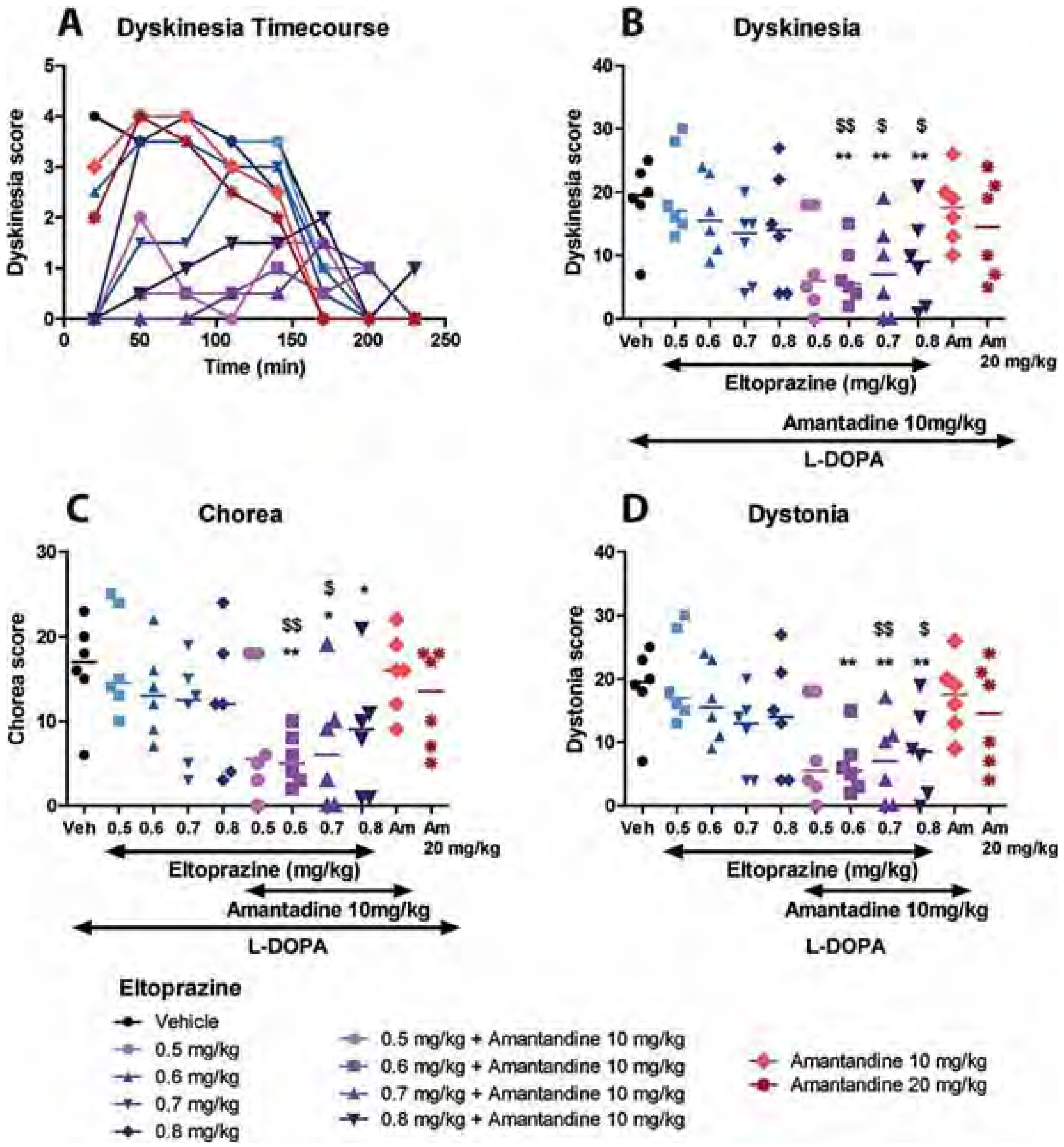


Figure 3　ジスキネジアの重症度に対する薬剤投与の影響。(A) ジスキネジアのスコアの経時的推移（視認性を考慮し，平均値の標準誤差を省き，中央値のみを示す)，(B) ジスキネジアのスコアと (C) 舞踏病のサブスコアと (D) ジストニアのサブスコアの曲線下面積 (AUC)。*t* = 0 分に L-ドパ，eltoprazine，またはアマンタジンの投与を開始した（*：対 溶媒投与，$：対 アマンタジン 10 mg/kg)。

Abstract

アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬 イストラデフィリンはパーキンソン病患者の日中「off」時間を短縮させる

Adenosine A_{2A} Receptor Antagonist Istradefylline Reduces Daily OFF Time in Parkinson's Disease

Yoshikuni Mizuno, MD,* Tomoyoshi Kondo, MD, and the Japanese Istradefylline Study Group

Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan

Movement Disorders, Vol. 28, No. 8 2013, pp. 1138–1141

背景

運動合併症を伴うパーキンソン病（Parkinson's disease; PD）の日本人患者を対象に，レボドパに対する補助療法として，選択的アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬 イストラデフィリンを二重盲検下で 12 週間投与し，有効性および安全性を評価した。

方法

計 373 例の被験者を，プラセボ（126 例），イストラデフィリン 20 mg/日（123 例），またはイストラデフィリン 40 mg/日（124 例）の投与に無作為に割り付けた。有効性の主要評価項目は日中の「off」時間の変化とした。その他の副次的評価項目についても検討した。

結果

イストラデフィリン 20 mg/日群（−0.99 時間，p = 0.003）およびイストラデフィリン 40 mg/日群（−0.96 時間，p = 0.003）では，プラセボ群（−0.23 時間）と比較して，日中「off」時間の有意な短縮が認められた。最もよくみられた有害事象はジスキネジアであった（プラセボ群：4.0%，イストラデフィリン 20 mg/日群：13.0%，イストラデフィリン 40 mg/日群：12.1%）。

結論

イストラデフィリンは，レボドパ療法中の運動合併症を伴う日本人 PD 患者において，日中「off」時間を短縮させ，忍容性も良好であった。

KEY WORD パーキンソン病，イストラデフィリン，レボドパ，運動合併症，wearing-off 現象

Table 1 試験開始時の患者背景〔最大の解析対象集団（full analysis set）〕

Characteristic	Placebo (n = 123)	Istradefylline 20 mg/day (n = 120)	Istradefylline 40 mg/day (n = 123)
Age (y), mean (SD)	65.8 (8.6)	66.1 (8.6)	65.7 (9.0)
Male, n (%)	58 (47.2%)	40 (33.3%)	64 (52.0%)
BMI, mean (SD), kg/m^2	22.17 (3.59)	22.34 (3.40)	22.37 (3.65)
Time since diagnosis (y), mean (SD)	7.990 (4.453)	7.301 (4.206)	7.730 (4.547)
Time since onset of motor complications (y), mean (SD)	3.432 (3.470)	3.183 (2.759)	3.258 (3.009)
Daily OFF time			
Mean (SD), h	6.31 (2.47)	6.55 (2.72)	5.97 (2.45)
Mean (SD), %	38.91 (14.80)	40.59 (16.19)	36.92 (15.10)
Daily ON time			
Without dyskinesia (h), mean (SD)	8.53 (2.84)	7.93(3.38)	8.50(3.54)
With dyskinesia (h), mean (SD)	1.35(2.50)	1.57(2.75)	1.83(3.30)
With nontroublesome dyskinesia (h), mean (SD)	0.94 (1.95)	1.00 (1.71)	1.13(2.03)
With troublesome dyskinesia (h), mean (SD)	0.41 (1.11)	0.58 (1.63)	0.69 (1.75)
Without troublesome dyskinesia (h), mean (SD)	9.47 (2.54)	8.93 (2.86)	9.64 (2.82)
UPDRS Part I subscale score, mean (SD)	1.1 (1.5)	1.2 (1.4)	1.0 (1.4)
UPDRS Part II subscale score (ON state), mean (SD)	5.9 (5.2)	5.3 (5.2)	5.3 (5.0)
UPDRS Part II subscale score (OFF state), mean (SD)	14.7 (7.7)	14.9 (7.5)	15.4 (8.1)
UPDRS Part III subscale score (ON state), mean (SD)	21.6 (11.6)	21.3 (10.8)	20.7 (11.0)
UPDRS Part IV subscale score, mean (SD)	4.7 (2.0)	5.1 (2.2)	5.0 (2.4)
Daily dosage of prior levodopa (mg), mean (SD)	425.4 (146.4)	430.8 (156.5)	420.5 (131.8)
Concomitant antiparkinsonian medications, n (%)			
Dopamine agonists	112 (91.1%)	103 (85.8%)	103(83.7%)
Anticholinergic agents	20 (16.3%)	12 (10.0%)	19(15.4%)
Selegiline	57 (46.3%)	52 (43.3%)	75 (61.0%)
Entacapone	52 (42.3%)	63 (52.5%)	68(55.3%)
Amantadine	49 (39.8%)	41 (34.2%)	44 (35.8%)
Zonisamide	17 (13.8%)	13 (10.8%)	20 (16.3%)

Table 2　日中「on/off」時間および Unified Parkinson's Disease Rating Scale 下位尺度スコア：実データおよび試験開始時からの変化〔最大の解析対象集団（full analysis set）〕

	Placebo (n =123)		Istradefylline 20 mg/day (n =120)		Istradefylline 40 mg/day (n =123)	
	Actual	Change	Actual	Change	Actual	Change
Daily OFF time						
End point, LS mean (h)	6.05	−0.23	5.29	−0.99	5.31	−0.96
LS mean vs. placebo (*P*)	—	—	—	−0.76 (.003[a])	—	−0.74 (.003[a])
End point, LS mean, %	37.24	−1.55	32.24	−6.55	32.62	−6.17
LS mean vs. placebo (*P*)	—	—	—	−4.99 (.002[a])	—	−4.61 (.003[a])
Daily ON time						
Without dyskinesia						
End point, LS mean (h)	8.60	0.28	9.22	0.9	9.18	0.85
LS mean vs. placebo (*P*)	—	—	—	0.61 (—)	—	0.57 (.033 NS)
With dyskinesia						
End point, LS mean (h)	1.51	−0.08	1.81	0.22	1.68	0.09
LS mean vs. placebo (*P*)	—	—	—	0.30 (—)	—	0.17 (.139 NS)
With nontroublesome dyskinesia						
End point, LS mean (h)	0.98	−0.04	1.27	0.25	1.19	0.16
LS mean vs. placebo (*P*)	—	—	—	0.29 (—)	—	0.21 (.108 NS)
With troublesome dyskinesia	0.50	−0.06	0.55	−0.01	0.54	−0.02
End point, LS mean (h)	—	—	—	0.05 (—)	—	0.04 (.421 NS)
LS mean vs. placebo (*P*)						
Without troublesome dyskinesia						
End point, LS mean (h)	9.61	0.26	10.44	1.09	10.42	1.08
LS mean vs. placebo (*P*)	—	—	—	0.83 (.003[a])	—	0.81 (.004[a])
UPDRS Part I						
End point, LS mean	0.9	−0.2	1.0	−0.1	1.0	−0.1
LS mean vs. placebo (*P*)	—	—	—	0.1 (—)	—	0.1 (.906 NS)
UPDRS Part II (ON state)						
End point, LS mean	5.2	−0.3	5.2	−0.3	5.0	−0.5
LS mean vs. placebo (*P*)	—	—	—	0.0 (—)	—	−0.2 (.290 NS)
UPDRS Part II (OFF state)						
End point, LS mean	14.4	−0.6	13.6	−1.4	13.4	−1.7
LS mean vs. placebo (*P*)	—	—	—	−0.8 (.034 NS)	—	−0.1 (.009[a])
UPDRS Part III (ON state)						
End point, LS mean	18.4	−2.8	17.5	−3.7	16.3	−4.9
LS mean vs. placebo (*P*)				−0.9 (.086 NS)	—	−2.0 (.001[a])
UPDRS Part IV						
End point, LS mean	4.7	−0.2	4.8	−0.2	4.5	−0.4
LS mean vs. placebo (*P*)	—	—	—	0.1 (—)	—	−0.2 (.213 NS)

[a] $p < 0.025$（Williams 検定による p 値）。

最小二乗（LS）平均値および p 値は，試験開始時の値，治験担当医，投与の項を含む共分散分析（ANCOVA）の主効果に基づく。

NS = 非有意

Abstract

頭部損傷とパーキンソン病のリスク：系統的レビューとメタアナリシス

Head Injury and Risk of Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Siavash Jafari, MD, MHSc,* Mahyar Etminan, PharmD, Farhad Aminzadeh, BSc, and Ali Samii, MD

**School of Population and Public Health, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada*

Movement Disorders, Vol. 28, No. 9 2013, pp. 1222–1229

頭部外傷はパーキンソン病（Parkinson’s disease; PD）の原因病理に関与すると考えられている。本研究では，頭部外傷と PD 発症リスクとの関連性を検討するメタアナリシスを実施した。観察試験を検討対象とし，（1）PD が明確に定義されていること，（2）脳振盪に至る頭部外傷が定義されていること，（3）オッズ比（odds ratio; OR）および 95％信頼区間（confidence interval; CI）が提示されているか，これらの統計値を計算可能なデータが提供されていることを条件とした。変量効果モデルを用い，統合した補正後の OR を求めた。試験間の不均一性は，*Q* 検定または I^2 統計量で評価した。各試験の影響を評価するために感度解析を行うとともに，最も加重の大きい試験を除外しながら解析を繰り返した。公表バイアスについて評価するため，ファンネルプロットを使用した。636 件を超える論文の表題を検討後，全文レビューの対象として 34 の論文を選択した。計 22 試験〔症例対照試験 19 件，コホート内症例対照試験（nested case-control study）2 件，コホート試験 1 件〕を本メタアナリシスの対象とした。PD と頭部外傷との関連性に関する各試験データのプールした OR は 1.57 であった（95％ CI：1.35 ～ 1.83）。今回のメタアナリシスの結果から，脳振盪に至るような頭部外傷の既往歴は PD の発症リスクを高めることが示された。

KEY WORD　パーキンソン病，頭部損傷，頭部外傷，外傷性脳損傷，炎症，メタアナリシス，系統的レビュー

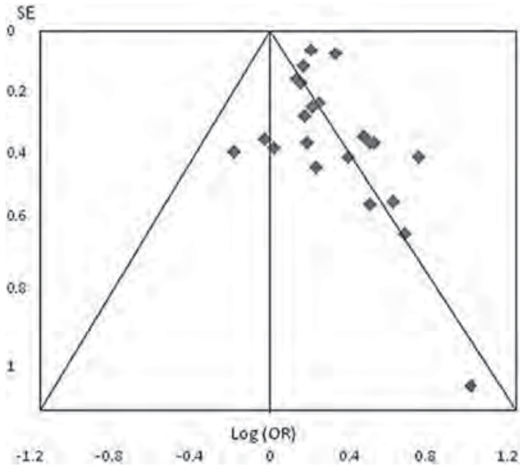


Figure 3　ファンネルプロットによる公表バイアスの評価。検討対象に含まれた公表済み試験は，頭部外傷と PD との正の相関を示すものが多かった。
［カラーの図は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能］。

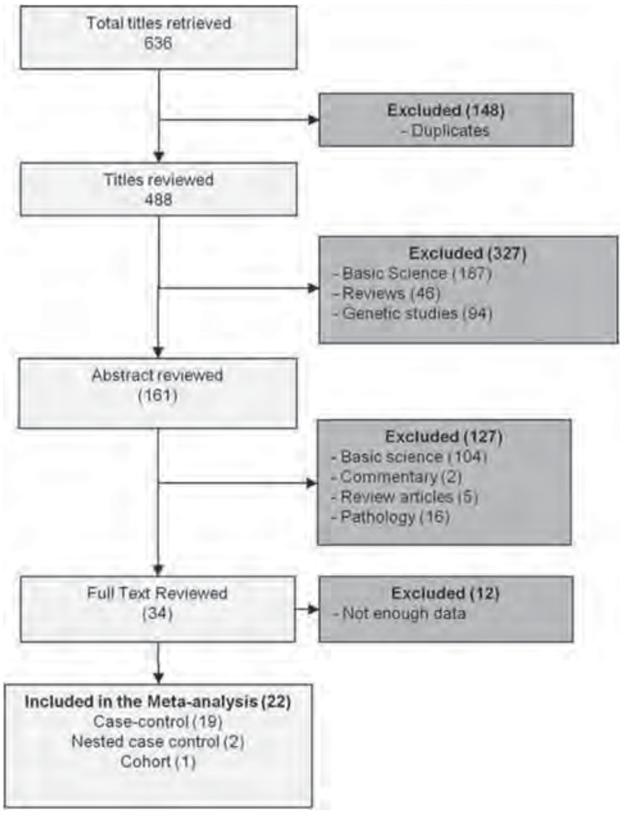


Figure 1 関連論文のスクリーニング過程とその結果を示す。[カラーの図は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能]。

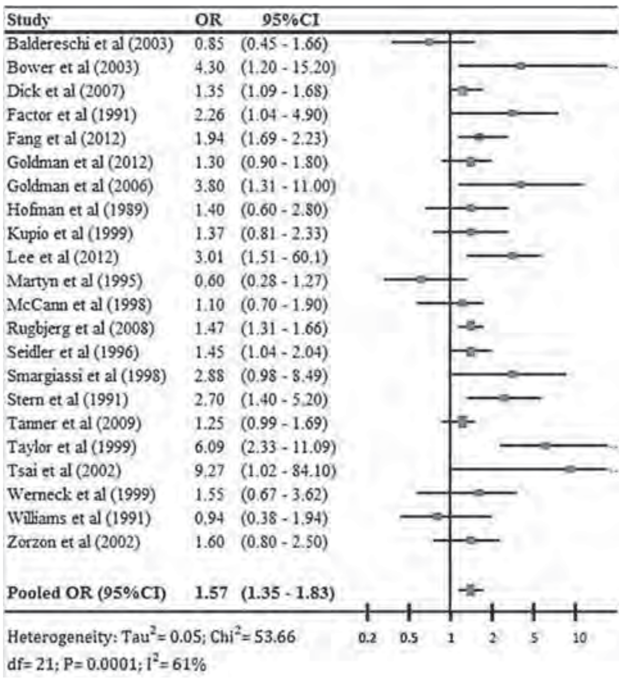


Figure 2 このフォレストプロットは，PD および頭部外傷に関する試験で得られたオッズ比（OR）とその信頼区間（CI）を示す。[カラーの図は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能]。

Abstract

パーキンソン病のための漸増抵抗運動に関する2年間の無作為化比較試験

A Two-Year Randomized Controlled Trial of Progressive Resistance Exercise for Parkinson's Disease

Daniel M. Corcos, PhD,*,,*** Julie A. Robichaud, PT, PhD, Fabian J. David, PhD, Sue E. Leurgans, PhD, David E. Vaillancourt, PhD, Cynthia Poon, PhD, Miriam R. Rafferty, DPT, Wendy M. Kohrt, PhD, and Cynthia L. Comella, MD**

**Department of Kinesiology and Nutrition, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, USA*
***Departments of Bioengineering and Psychology, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, USA*
****Department of Neurological Sciences, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, USA*

Movement Disorders, Vol. 28, No. 9 2013, pp. 1230–1240

パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）の運動症状に対する漸増抵抗運動（progressive resistance exercise; PRE）の効果は，これまでのところ，比較対照試験で検討されていない。本試験の目的は，パーキンソン病患者に対し，ストレッチ，バランス運動および筋力強化運動で構成されるプログラムのPREを実施し，6，12，18および24ヵ月後の転帰を比較することである。2007年9月～2011年7月に無作為化比較試験を実施した。性別および薬剤「off」時のUnified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）Part Ⅲ（運動機能）スコアをマッチさせた患者ペアを，1：1の比で2つの介入群に無作為に割り付けた。PRE群にはウェイト負荷による筋力強化プログラムを実施した。修正fitness counts（modified fitness counts; mFC）群には，ストレッチ，バランス運動および筋力強化運動プログラムを実施し，負荷の追加は行わなかった。患者は24ヵ月にわたり週2日，ジムで運動を行った。最初の6ヵ月間はパーソナルトレーナー1名が毎週のセッションを2回とも指導し，その後は毎週1回のセッションのみを指導した。転帰の主要評価項目は薬剤「off」時のUPDRS Part Ⅲ（運動機能）スコアとした。患者の追跡調査は6ヵ月間隔で24ヵ月間実施した。患者51例のうち，PRE群20例とmFC群18例が本試験を完了した。24ヵ月後の時点において，薬剤「off」時の平均UPDRS Part Ⅲ（運動機能）スコアは，mFC群よりもPRE群で大きく低下していた（平均差：−7.3ポイント，95%信頼区間：−11.3～−3.6，*p*＜0.001）。有害事象はPRE群で10件，mFC群で7件認められた。mFC群と比較して，PRE群では，UPDRS Part Ⅲ（運動機能）スコアが統計学的および臨床的に有意に低下した。PREは，PD患者の運動症状を改善する有用な補助療法として推奨される。

KEY WORD パーキンソン病，漸増抵抗運動，筋力トレーニング，無作為化比較試験，Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）Part Ⅲ（運動機能）

Table 2　介入群別に示した各来院時における運動症状と薬剤投与状況

Outcome measure	Score at visit: Mean±SD mFC	Score at visit: Mean±SD PRE	Change from baseline: Mean±SD mFC	Change from baseline: Mean±SD PRE	Difference in change from baseline: PRE vs mFC (95% CI)	P^{a}
Primary outcome[b]						
UPDRS-III off medication						
Baseline	34.7±11.5	34.5±11.9				
6 mo	29.3±12.2	28.0±10.9	−5.4±2.8	−6.4±3.0	−1.0 (−4.5 to 2.5)	0.55
12 mo	32.8±12.4	28.4±10.8	−1.7±3.7	−5.8±3.2	−4.1 (−7.6 to −0.5)	0.02
18 mo	32.8±12.3	28.6±9.4	−0.9±9.1	−4.7±7.0	−3.8 (−7.6 to −0.3)	0.03
24 mo	34.0±12.6	25.8±10.6	−0.1±8.7	−7.4±7.4	−7.3 (−11.3 to −3.6)	< 0.001
Secondary outcomes[b]						
UPDRS-III on medication						
Baseline	20.9±8.0	21.6±10.1				
6 mo	17.7±8.6	19.1±9.0	−3.2±2.9	−2.5±2.5	0.7 (−2.4 to 3.7)	0.66
12 mo	19.1±8.4	19.4±8.5	−1.6±5.1	−1.9±4.0	−0.3 (−3.5 to 2.6)	0.78
18 mo	18.1±9.7	18.4±6.5	−2.2±7.1	−2.0±6.5	0.2 (−3.4 to 2.9)	0.87
24 mo	19.3±9.7	17.9±8.7	−1.3±6.6	−2.3±7.1	−1.0 (−4.7 to 1.8)	0.39
Medication: LED[c]						
Baseline	704.5±405.3	597.8±355.2				
6 mo	741.2±443.5	619.0±370.6	36.6±122.2	21.2±49.2	0.0 (0.0 to 0.0)[d]	0.96[d]
12 mo	772.2±472.7	638.1±352.2	67.7±213.5	40.3±71.0		
18 mo	907.9±546.9	691.4±384.5	203.4±226.2	93.6±151.4		
24 mo	934.1±557.2	753.6±369.4	229.6±283.3	155.8±193.3	−75.0 (−200.0 to 62.0)[d]	0.29[e]

SD＝標準偏差，mFC = modified fitness counts，PRE = progressive resistance exercise，CI＝信頼区間，UPDRS-III = Unified Parkinson’s Disease Rating Scale Part Ⅲ（運動機能），LED = L-ドパ換算用量

[a]特に明記しない限り，*p* 値は計画した群間比較に基づき，混合効果回帰モデルで算出した。

[b]負のスコア変化は UPDRS Part Ⅲ（運動機能）の改善を示す。

[c]正のスコア変化は LED（mg/ 日）の増加を示す。

[d]Location shift に関する Hodges-Lehman 推定量。

[e]これらの *p* 値は Wilcoxon 順位和検定で算出した。

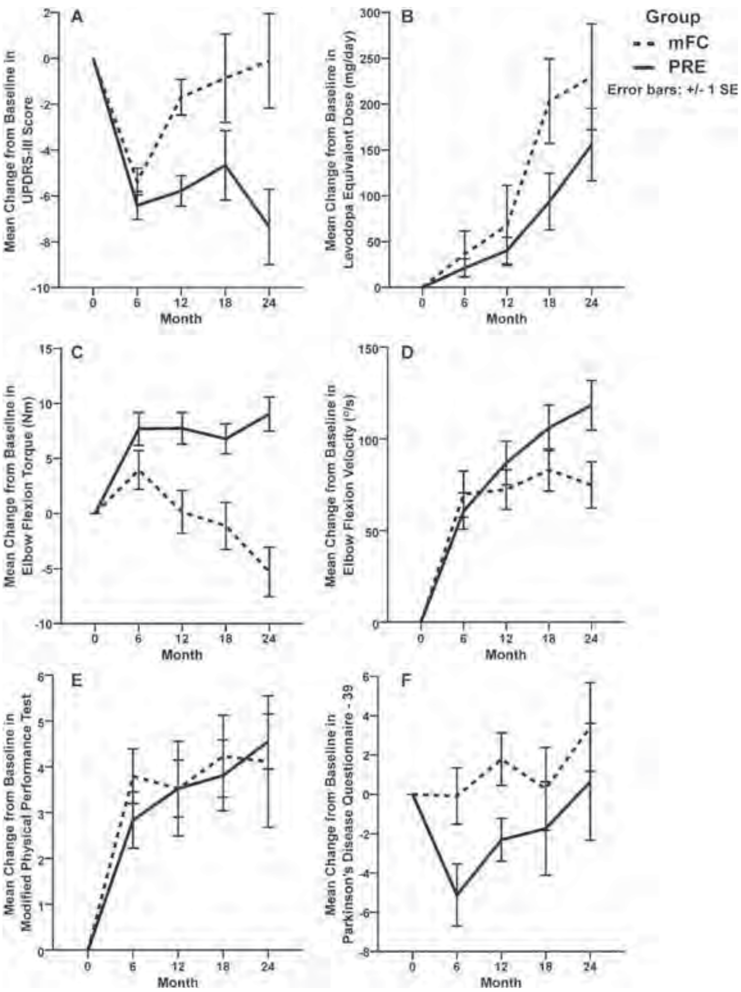


Figure 2　２つの運動介入群について，すべての転帰評価項目に関し，試験開始時からのスコアの推移を示す。6，12，18，24 ヵ月後の時点における（A）薬剤「off」時の Unified Parkinson’s Disease Rating Scale（UPDRS）Part Ⅲ（運動機能）スコア，（B）レボドパ（L-ドパ）換算用量，（C）薬剤「off」時の肘屈曲トルク，（D）薬剤「off」時の肘屈曲速度，（E）薬剤「off」時の修正 Physical Performance Test，（F）Parkinson’s Disease Questionnaire-39 について，試験開始時からの平均（±標準誤差）変化を示す。点線は修正 fitness counts 群（mFC），実線は漸増抵抗運動群（PRE）である。負のスコア変化は，UPDRS Part Ⅲ（運動機能）スコア，L-ドパ換算用量，Parkinson’s Disease Questionnaire-39 では改善を示す。正のスコア変化は，肘屈曲トルク，肘屈曲速度，修正 Physical Performance Test では改善を示す。

パーキンソン病における小腸の細菌異常増殖の役割

The Role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Parkinson's Disease

Alfonso Fasano, MD, PhD,*, Francesco Bove, MD, Maurizio Gabrielli, MD, PhD, Martina Petracca, MD, Maria Assunta Zocco, MD, PhD, Enzo Ragazzoni, CBC, PhD, Federico Barbaro, MD, Carla Piano, MD, Serena Fortuna, CBC, Annalisa Tortora, MD, Raffaella Di Giacopo, MD, PhD, Mariachiara Campanale, MD, Giovanni Gigante, MD, Ernesto Cristiano Lauritano, MD, PhD, Pierluigi Navarra, MD, Stefano Marconi, MD, Antonio Gasbarrini, MD, PhD, and Anna Rita Bentivoglio, MD, PhD**

**Department of Neurology, Catholic University of Sacred Heart, Gemelli University Hospital, Rome, Italy*
***Department of Neuroscience, AFaR-Fatebenefratelli Hospital, Rome, Italy*

Movement Disorders, Vol. 28, No. 9 2013, pp. 1241–1249

パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）は，局所感染の発生を助長する消化管運動異常を伴う。本研究の目的は，小腸の細菌異常増殖が motor fluctuation の病態生理に寄与するか否かを検討することである。PD 患者 33 例および対照被験者 30 例に対し，小腸の細菌異常増殖および *Helicobacter pylori* 感染を検出するため，グルコース呼気試験，ラクチュロース呼気試験，尿素呼気試験を実施した。PD 患者には，胃内容排出を評価するための超音波検査も実施した。標準用量のレボドパの急性負荷後，臨床的状態およびレボドパ血漿中濃度を評価し，運動合併症の評価には Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）Part Ⅳ（合併症）および運動状態の 1 週間の記録日誌を用いた。小腸細菌異常増殖を認めた PD 患者には rifaximin を投与し，1 および 6 ヵ月後に再度，臨床的評価および検査を実施した。小腸細菌異常増殖の保有率は，対照群よりも PD 患者群で有意に高かったが（54.5％対 20.0％，p = 0.01），*Helicobacter pylori* 感染の保有率に有意差はなかった（33.3％対 26.7％）。予測不能の motor fluctuation の有症率は，いずれの感染もない患者に比べ，両者の感染を伴う患者で有意に高かった（8.3％対 87.5％，p = 0.008）。胃内容排出半減時間（half-emptying time）は，健常対照被験者よりも PD 患者で有意に長かったが，PD 患者群内に感染状態による差はみられなかった。小腸細菌異常増殖のみに注目した場合，小腸細菌異常増殖を認める患者は，認めない患者に比べ，「off」時間 / 日が長く，「delayed-on」および「no-on」のエピソードが多かった。小腸細菌異常増殖に対する除菌療法により，レボドパの薬物動態に影響を及ぼすことなく，motor fluctuation は改善した。6 ヵ月後の時点における小腸細菌異常増殖の再発率は 43％であった。

KEY WORD *Helicobacter pylori*，motor fluctuation，パーキンソン病，小腸細菌異常増殖

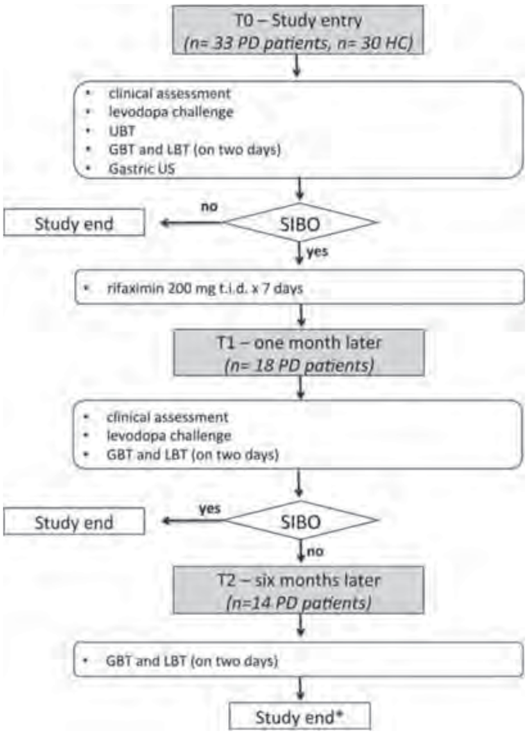


Figure 1　試験のフローチャート。試験参加時（T0）に *Helicobacter pylori*（HP）陽性と判明した患者には，試験終了時（T3），特定の抗生物質を投与した。

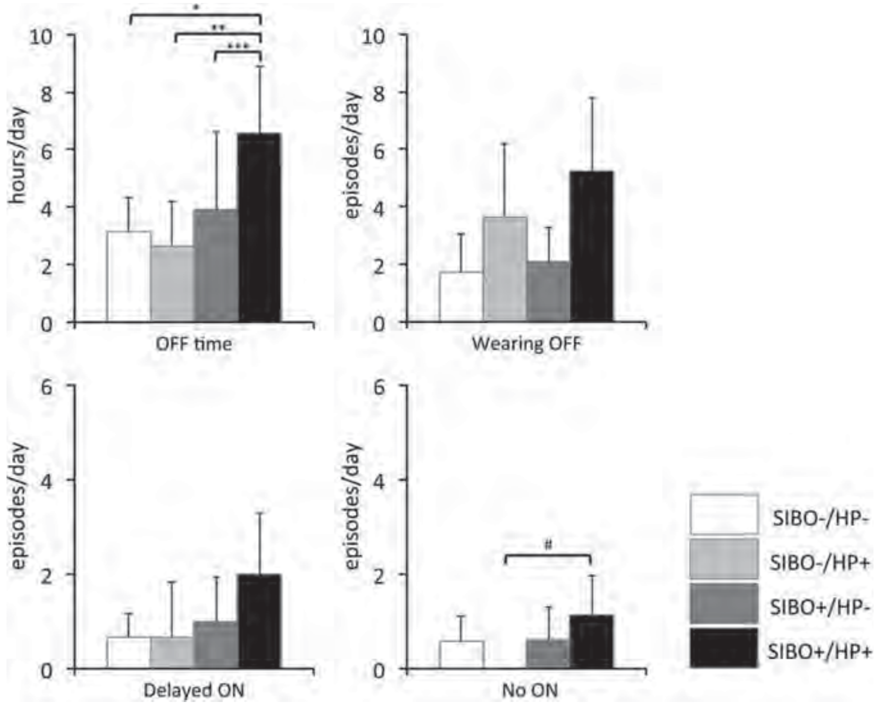


Figure 2 事後解析の結果，小腸細菌異常増殖（SIBO）陽性 /*Helicobacter pylori*（HP）陽性患者では，「off」時間は他のいずれの群よりも有意に長く，「no-on」エピソード現象は SIBO 陰性 /HP 陽性患者よりも多かった（$^{*}p = 0.0004$, $^{**}p = 0.03$, $^{***}p = 0.04$, $^{\#}p = 0.05$）。

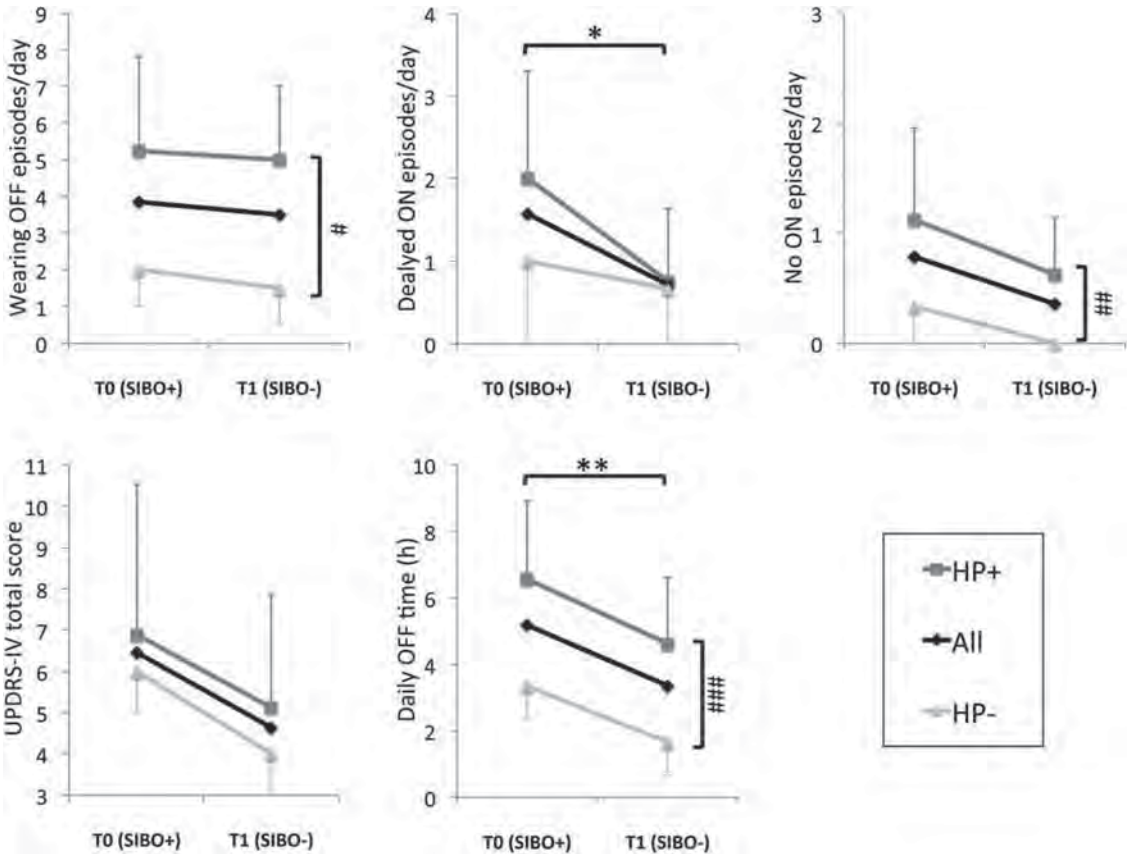


Figure 3 試験参加時（T0）に小腸細菌異常増殖（SIBO）がみられ，抗生物質投与後に SIBO が消失した患者における，試験参加 1 ヵ月後（T1）の抗生物質投与の効果（per protocol 解析）。SIBO に対する除菌療法により，「off」時間と「delayed-on」現象に有意な改善がみられた。SIBO への除菌療法に関係なく，*Helicobacter pylori*（HP）感染の併存は，「off」時間，「wearing-off」現象，「no-on」現象に有意な負の影響を及ぼした。（$^{*}p = 0.04$, $^{**}p = 0.03$, $^{\#}p = 0.0001$, $^{\#\#}p = 0.004$, $^{\#\#\#}p = 0.0006$）。

パーキンソン病患者の軽度認知障害は皮質変性の進行と関連する

Mild Cognitive Impairment in Patients With Parkinson's Disease Is Associated With Increased Cortical Degeneration

Alexandru Hanganu, MD, PhD,* Christophe Bedetti, MSc, Thomas Jubault, PhD, Jean-Francois Gagnon, PhD, Béatriz Mejia-Constain, PhD, Clotilde Degroot, MSc, Anne-Louise Lafontaine, MD, MSc, FRCP(C), Sylvain Chouinard, MD, FRCP(C), and Oury Monchi, PhD

**Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, Quebec, Canada*

Movement Disorders, Vol. 28, No. 10 2013, pp. 1360–1369

軽度認知障害（mild cognitive impairment; MCI）はパーキンソン病（Parkinson's disease; PD）の初期にみられる場合があり，これに伴い認知症の発症リスクは高まる。したがって，PD 患者の MCI に関連する皮質の変化を特定することが，将来の認知症の発症予測に役立つ可能性がある。本試験はこれを目的とし，MCI の有無で 2 群（MCI あり：18 例，MCI なし：19 例）に分けた PD 患者 37 例と，条件をマッチさせた対照被験者 16 例を対象に解剖学的 MRI を実施した。皮質計測による解析を行い，皮質厚および皮質表面積の変化ならびにそれらの罹病期間との相関を検討した。健常対照群と比較すると，MCI を伴う PD（PD-MCI）群では，両側後頭葉皮質，左側頭葉皮質，前頭葉皮質に萎縮進行と局所表面積の拡大が認められた。一方，MCI を伴わない PD（PD non-MCI）群では，後頭葉および前頭葉皮質に一側性非薄化と表面積の縮小が認められたのみであった。また，PD non-MCI 群と比較して PD-MCI 群では，後頭葉，側頭葉，中心後回で局所表面積の拡大が認められた。注目に値する所見として，PD-MCI 群では，中心前回，縁上回，後頭回および上側頭回において，皮質厚と罹病期間との間に有意な負の相関が認められた。一方，PD non-MCI 群ではこうした相関は認められなかった。本研究の結果，PD の罹病期間や症状スコアが同一である場合，MCI の所見はより高レベルの皮質の変化と関連することが明らかになった。すなわち，PD 患者では，MCI が合併することにより皮質変性が強くなることが示唆される。

KEY WORD　パーキンソン病，軽度認知障害，神経変性，皮質計測，MRI

Table 1　健常対照被験者（HC），軽度認知障害を伴わない PD 患者（PD non-MCI），軽度認知障害を伴う PD 患者（PD-MCI）の背景データ

	Mean ± SD[b]			*P*		
Characteristic	HC (N = 16)	PD non-MCI (N = 19)	PD MCI (N = 18)	HC vs PD non-MCI	HC vs PD MCI	PD non-MCI vs PD-MCI
Age, y	62.1 ± 5.3	59.9 ± 4.2	64.7 ± 4.5	0.18	0.15	0.003[c]
Sex: Men/women[d]	7/9	12/7	13/5	0.25	0.09	0.55
Time since diagnosis, y		5.4 ± 3.8	3.7 ± 2.8			0.15
Education, y	15.1 ± 3.5	14.7 ± 2.1	13.4 ± 3.2	0.73	0.17	0.16
MoCA off	28.6 ± 1.3	27.6 ± 2.1	26.5 ± 1.6	0.14	0.0004[c]	0.04[c]
UPDRS-III off		28.1 ± 7.1	29.5 ± 9.9			0.64
Mean cortical thickness, mm	2.93 ± 0.10	2.90 ± 0.14	2.86 ± 0.16	0.49	0.20	0.51
Mean surface area, mm^2	2.21 ± 0.13	2.28 ± 0.17	2.30 ± 0.19	0.19	0.10	0.67
Executive functions (average Z-score)	0.28 ± 0.51	−0.09 ± 0.48	0.84 ± 1.31	0.03[c]	0.003[c]	0.027[c]
Memory (average Z-score)	0.57 ± 0.73	0.39 ± 0.70	−0.97 ± 0.97	0.48	0.000[c]	0.000[c]
Visuospatial (average Z-score)	0.33 ± 0.85	0.41 ± 0.54	1.17 ± 0.84	0.74	0.007[c]	0.002[c]
Language (average Z-score)	0.24 ± 0.61	−0.16 ± 0.57	−1.05 ± 1.38	0.06	0.002[c]	0.014[c]

[a]神経心理学的検査の結果は，認知機能の主要 4 領域それぞれについて平均 Z スコアを示している。各領域について，実施した検査のすべての Z スコアから平均値を算出した。「遂行機能」領域では，数唱検査，トレイルメイキングテストのパート B，ストループカラーワードテスト，ロンドン塔課題（Tower of London corrected and movement），Brixton 検査，Montreal Evaluation of Communication（MEC）言語流暢性（表記）検査を実施した。「記憶機能」領域では，レイ聴覚性言語学習検査〔リスト B：遅延想起・認識（6，7）および睡眠（1，5）〕，ウェクスラー記憶検査（第 3 版，ロジカルメモリの直後再生および遅延再生検査）を実施した。「視空間認知機能」領域では，Hooper Visual Organization Test，Montreal Cognitive Assessment の時計描画サブテストを実施した。「言語機能」領域では，Boston Naming Test，MEC 言語流暢性（語義）検査，ウェクスラー知能検査短縮版の語彙サブテストを実施した。

[b]各群について平均スコア ± 標準偏差を示す。

[c]有意な群間差が認められる。

[d]性別に関する解析では，Student の *t* 検定または χ^2 検定を用いた。

SD ＝ 標準偏差，HC ＝ 健常対照被験者，MoCA off ＝ 薬剤「off」時の Montreal Cognitive Assessment，UPDRS-III off ＝ 薬剤「off」時の Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part Ⅲ（運動機能）

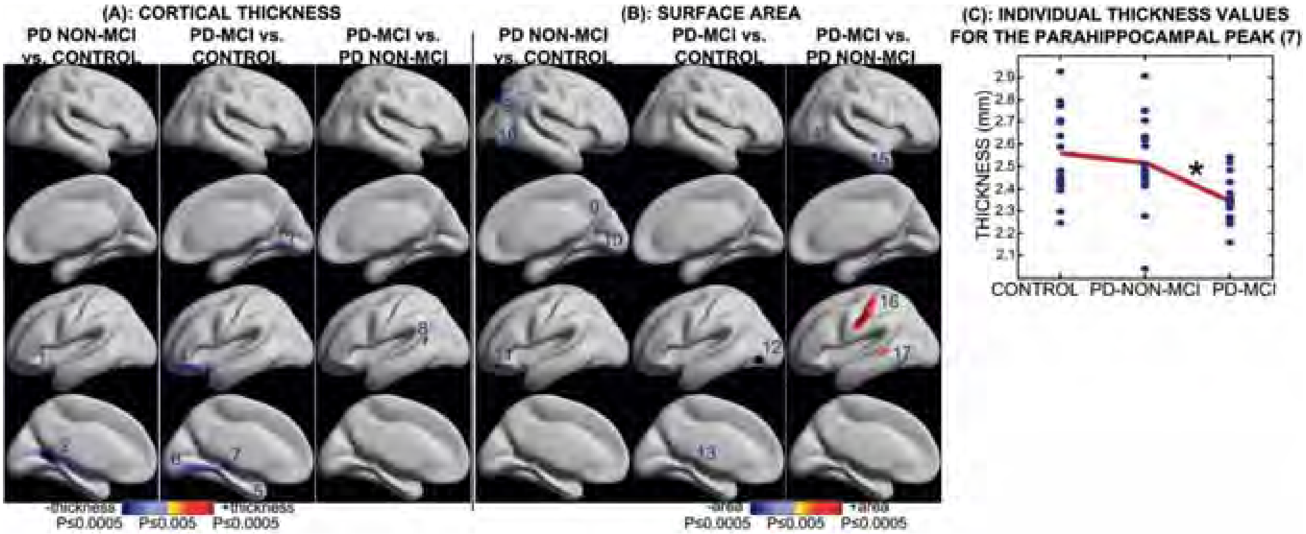


Figure 1　（A ～ F）皮質厚および表面積の群間比較。（A）皮質厚の比較結果。青色のピークは，比較の最初に記載した群における皮質厚の低下（菲薄化）を示す。結果は $p < 0.005$ で示す（非補正）。（B）局所表面積の比較結果。赤色および青色のピークは，比較の最初に記載した群においてそれぞれ表面積の値が高いおよび低いことを示す。結果は $p \leqq 0.005$（非補正）で示す。（C）クラスター 7*（海馬傍回）の皮質厚の結果。赤色の線は各群間の平均値の勾配を示す。このプロットから，いずれの PD 群も菲薄化パターンを示すものの，PD non-MCI 群は，PD-MCI 群よりも大幅に健常対照群に近いことが示される。アスタリスクは有意差を示す。

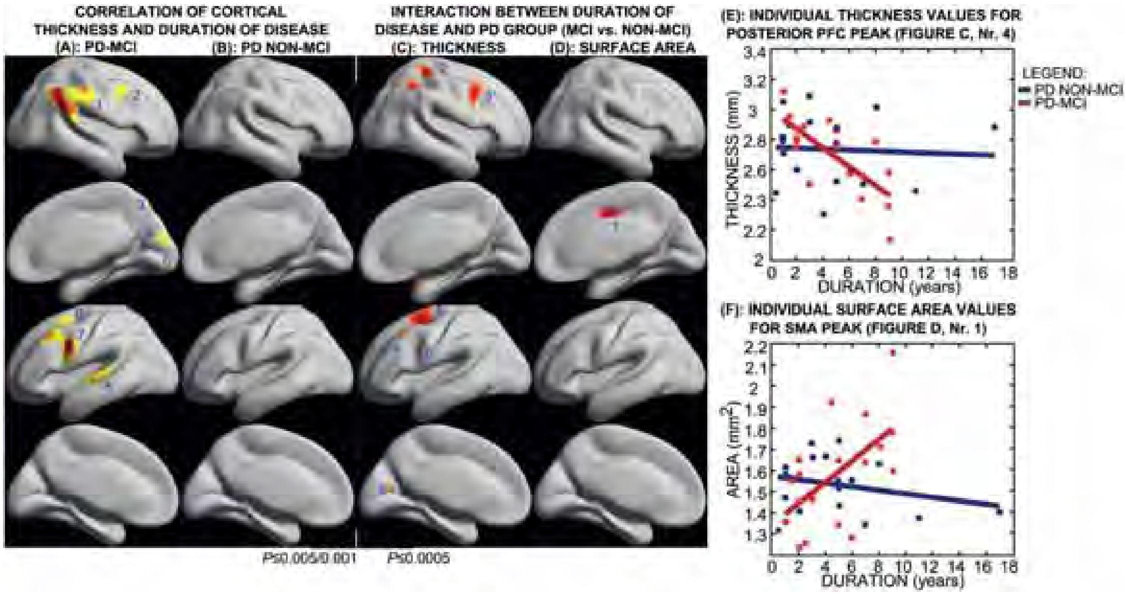


Figure 2　（A ～ C）皮質厚と罹病期間との相関ならびに罹病期間と PD 群（PD-MCI 群　対　PD non-MCI 群）との相互作用。（A，B）（A）PD-MCI 群および（B）PD non-MCI 群における皮質厚と罹病期間との相関。$p \leqq 0.05$（確率場理論による補正値）および $p \leqq 0.001$（非補正）で示す。黄色 ～ 赤色のピークは，負の相関を示すクラスターである（罹病期間に相関してより高度の皮質菲薄化が認められる）。（C）罹病期間と PD 群（PD-MCI 群 対 PD non-MCI 群）との相互作用を，皮質厚に関して示す。ピークは，PD-MCI 群で罹病期間に伴ってより高度の皮質菲薄化が認められるクラスターである。（D）罹病期間と PD 群（PD-MCI 群 対 PD non-MCI 群）との相互作用を，表面積に関して示す。ピークは，PD-MCI 群で罹病期間に伴ってより高度の表面積の拡大が認められるクラスターである。結果は $p \leqq 0.001$ で示す（非補正）。（E）後部前頭前皮質（posterior prefrontal cortex; PFC）（図 C のクラスター 4）における相互作用。皮質厚は PD-MCI 群でより強い菲薄化パターンを示す。（F）罹病期間と PD 群との相互作用を，右補足運動野（supplementary motor area; SMA）（図 D のクラスター 1）について示す。PD-MCI 群では表面積の強い拡大パターンが認められる。

Abstract

パーキンソン病におけるニューロパチーとレボドパ：多施設共同試験のエビデンス

Neuropathy and Levodopa in Parkinson's Disease: Evidence From a Multicenter Study

Roberto Ceravolo, MD,* Giovanni Cossu, MD, Monica Bandettini di Poggio, MD, Lucio Santoro, MD, Paolo Barone, MD, Maurizio Zibetti, MD, Daniela Frosini, MD, Valentina Nicoletti, MD, Fiore Manganelli, MD, Rosa Iodice, MD, Marina Picillo, MD, Aristide Merola, MD, Leonardo Lopiano, MD, Alessandra Paribello, MD, Davide Manca, MD, Maurizio Melis, MD, Roberta Marchese, MD, Paolo Borelli, MD, Alessandra Mereu, BS, PhD, Paolo Contu, MD, PhD, Giovanni Abbruzzese, MD, and Ubaldo Bonuccelli, MD

**Neurology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy*

***Movement Disorders*, Vol. 28, No. 10 2013, pp. 1391–1397**

本研究の目的は，パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）患者におけるニューロパチーのリスクを評価し，潜在的リスク因子としてのレボドパ曝露の影響を評価することである。多施設共同試験を実施し，年齢分布が同等の PD 患者 330 例と健常対照被験者 137 例を検討した。レボドパ曝露に関しては，患者 144 例が 3 年以上のレボドパ長期曝露例（long exposure to levodopa; LELD），103 例が 3 年未満の短期曝露例（short exposure to levodopa; SELD）であり，83 例は非曝露例（no exposure to levodopa; NOLD）であった。神経機能の評価には，簡易版総合ニューロパチースコア（total neuropathy score）を用いた。右腓腹感覚神経（逆行性）および腓骨運動神経による伝導試験は，神経生理学専門医が，ニューロパチーの臨床像の有無および PD 治療を伏せた状態で行った。全体で，LELD 群の患者の 19.40％，SELD 群の 6.80％，NOLD 群の 4.82％，対照群の 8.76％がニューロパチー（軸索性，主に感覚性）と診断された。多変量ロジスティック回帰分析の結果，ニューロパチーのリスクは罹病期間，重症度，性別の影響を受けないことが示された。ニューロパチーのリスクは年齢 1 歳につき約 8％上昇した〔$p < 0.001$，オッズ比（odds ratio; OR）：1.08，95％信頼区間（confidence interval; CI）：1.037 ～ 1.128〕。ニューロパチーのリスクは LELD 群で対照群よりも 2.38 倍高かった（$p = 0.022$，OR：2.38，95% CI：1.130 ～ 5.014）。ニューロパチーの有無により患者を比較したところ（Student の t 検定），ニューロパチーを伴う患者ではレボドパ用量が高く（$p < 0.0001$），血清ビタミン B12 濃度が低く（$p = 0.0102$），ホモシステイン濃度が高かった（$p < 0.001$）。今回の結果から，レボドパ曝露期間は，年齢とともに，ニューロパチー発現の主要リスク因子であることが示された。レボドパ投与中の PD 患者では，ホモシステインおよびビタミン B12 濃度をスクリーニングし，ニューロパチーを臨床的および神経生理学的にモニタリングすることが望ましいと考えられる。

KEY WORD　パーキンソン病，末梢性ニューロパチー

Table 2　４群におけるニューロパチーの有症率

	No. of patients			
Variable	Without neuropathy	With neuropathy	Total	Prevalence of neuropathy, %
NOLD	79	4	83	4.82
LELD	116	28	144	19.40
SELD	96	7	103	6.80
Controls	125	12	137	8.76
Total	416	51	467	10.92

NOLD ＝レボドパ曝露歴なし, LELD ＝レボドパ長期曝露（3 年超）, SELD ＝レボドパ短期曝露（3 年以下）

Table 3　１回目の多変量ロジスティック回帰分析：年齢および PD 患者のレボドパ曝露（曝露歴なし，短期曝露，長期曝露について対照群と比較）によるニューロパチーへの影響

Variable	*P*	OR	95% CI
Age (quantitative variable)	0.00028	1.08	1.037-1.128
NOLD vs controls	0.7255	0.81	0.243-2.678
SELD vs controls	0.5937	0.77	0.286-2.046
LELD vs controls	0.0225	2.38	1.130-5.014

OR ＝オッズ比，CI ＝信頼区間，NOLD ＝レボドパ曝露歴なし，SELD ＝レボドパ短期曝露（3 年以下），LELD ＝レボドパ長期曝露（3 年超）

Table 4　２回目の多変量ロジスティック回帰分析（PD 患者のみを考慮）：年齢およびレボドパ長期曝露（短期曝露および曝露歴なしとの比較）の影響

Variable	*P*	OR	95% CI
Age (quantitative variable)	0.0055	1.07	1.02-1.130
LELD vs SELD and NOLD	0.0035	3.08	1.45-6.56

OR ＝オッズ比, CI ＝信頼区間, LELD ＝レボドパ長期曝露（3 年超）, SELD ＝レボドパ短期曝露（3 年以下），NOLD ＝レボドパ曝露歴なし

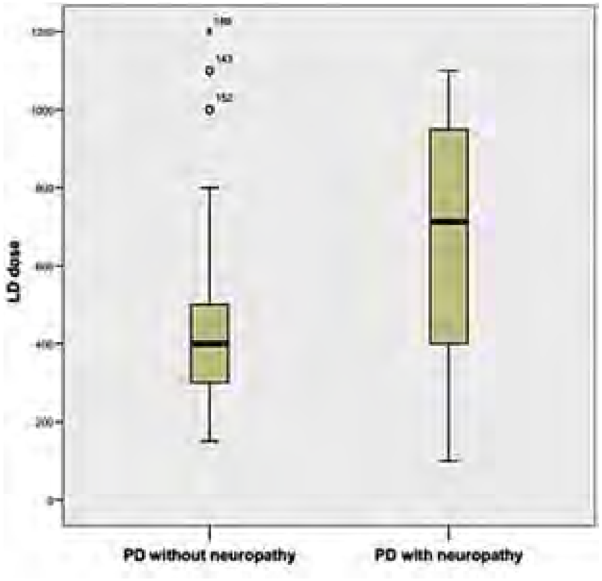


Figure 1　ニューロパチーの有無別に示した PD 患者のレボドパ（LD）用量（mg/日）の分布

Abstract

ニコチンはパーキンソン病サルモデルの確立したレボドパ誘発性ジスキネジアを軽減する

Nicotine Reduces Established Levodopa-induced Dyskinesias in a Monkey Model of Parkinson's Disease

Maryka Quik, PhD, Archana Mallela, BS, Jason Ly, BS, and Danhui Zhang, PhD

Center for Health Sciences, SRI International, Menlo Park, California, USA

Movement Disorders, Vol. 28, No. 10 2013, pp. 1398–1406

3,4-dihydroxyphenylalanine〔レボドパ（L-ドパ)〕はパーキンソン病（Parkinson's disease; PD）に対するゴールドスタンダードの治療法であるが，運動障害を伴うジスキネジアを誘発しうる。これまでの研究では，いくつかの PD 動物モデルにおいてニコチンが L-ドパ誘発性ジスキネジア（levodopa-induced dyskinesia; LID）を軽減することが示されている。本研究の目的は，L-ドパでプライミングしたサルおよび L-ドパ未投与のサルにおいて，ニコチン投与期間が LID 軽減効果に影響するか否かを検討するとともに，ニコチンの有益作用に耐性が生じるか否かを検証することである。パーキンソニズムが発現するまで 3 ～ 5 ヵ月間，1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine（MPTP）（1.9 ～ 2.0 mg/kg）をサルに皮下注射した。L-ドパでプライミングしたサルおよび L-ドパ未投与のサルに対し，ニコチン（300 µg/mL）を飲料水に混ぜて投与した（4 ～ 6 ヵ月間）。L-ドパ / カルビドパ（10/2.5 mg/kg）は 1 日 2 回，強制投与した。第 1 セットの MPTP 障害サル（23 匹）には，まず L-ドパを強制投与し，続いて 4 週間後（ジスキネジアがプラトーに達した時点）もしくは 8 週間後（ジスキネジアが確立した時点）にニコチンを投与した。両群において，数週間のニコチン投与後，LID の 60 ～ 70%の軽減が認められた。第 2 セットのサル（26 匹）には，L-ドパ投与の 8 週間前もしくは 2 週間前からニコチンを投与した。8 週間前からニコチンを前投与した群では，LID の速やかな軽減が認められ，60 ～ 70%の軽減でプラトーに達した。2 週間前からニコチンを前投与した群では，当初 LID の軽減効果は小さかったが，数週間後には 60 ～ 70%の軽減でプラトーに達した。このように，L-ドパ投与前および投与後のニコチン投与により，同様の LID 軽減効果が認められた。ニコチンの有益作用は試験期間を通じて持続した（17 ～ 23 週間）。ニコチンによるパーキンソニズムの増悪は認められなかった。これらのデータから，ニコチン投与は PD 患者に対する抗ジスキネジア療法として有用である可能性が示唆される。

KEY WORD ジスキネジア，レボドパ，ニコチン，ニコチン性，非ヒト霊長類，パーキンソン病

Table 1 ニコチン投与はパーキンソニズムに影響しない[a]

			Parkinsonian ratings: Mean ± SEM[b]			
			Before nicotine treatment		Last week of nicotine treatment	
Group	No. of monkeys	Treatment	Vehicle	Pre-nicotine	Vehicle	Nicotine
1	6	4 Weeks after L-dopa	4.9 ± 0.6	5.3 ± 0.6	5.3 ± 0.6	4.7 ± 0.5
2	5	8 Weeks after L-dopa	5.7 ± 0.5	6.9 ± 0.9	3.7 ± 0.5	4.6 ± 0.7
3	4–7	8 Weeks before L-dopa	4.0 ± 0.3	4.4 ± 0.7	3.0 ± 0.1	3.0 ± 0.6
4	5	2 Weeks before L-dopa	4.9 ± 0.6	4.7 ± 0.6	5.3 ± 0.6	4.0 ± 0.3

[a]試験期間中，MPTP 最終投与の 3 ～ 4 週間後から，パーキンソニズムについてサルを週 1 回評価した。ニコチン / ゲータレード投与前およびニコチン投与の最終週に得た値を示している。

[b]Figure 1 および 2 と同様，サルに関する平均値 ± 標準誤差（SEM）を示す。

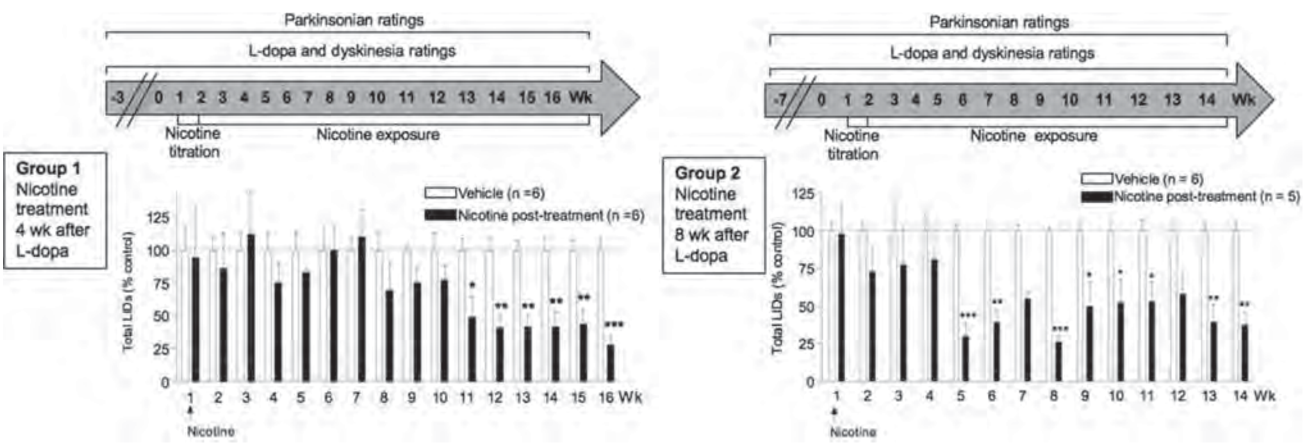


Figure 1　L-ドパ投与開始から 4 週間後（群 1）（上段）または 8 週間後（群 2）（下段）にニコチンを投与すると，確立した LID が軽減される。各値はサル 5 ～ 6 匹の平均値 ± 標準誤差である。溶媒投与との差の有意性は，* : $p < 0.05$，** : $p < 0.01$，*** : $p < 0.001$ で示す（Bonferroni の事後検定を伴う分散分析を使用）。

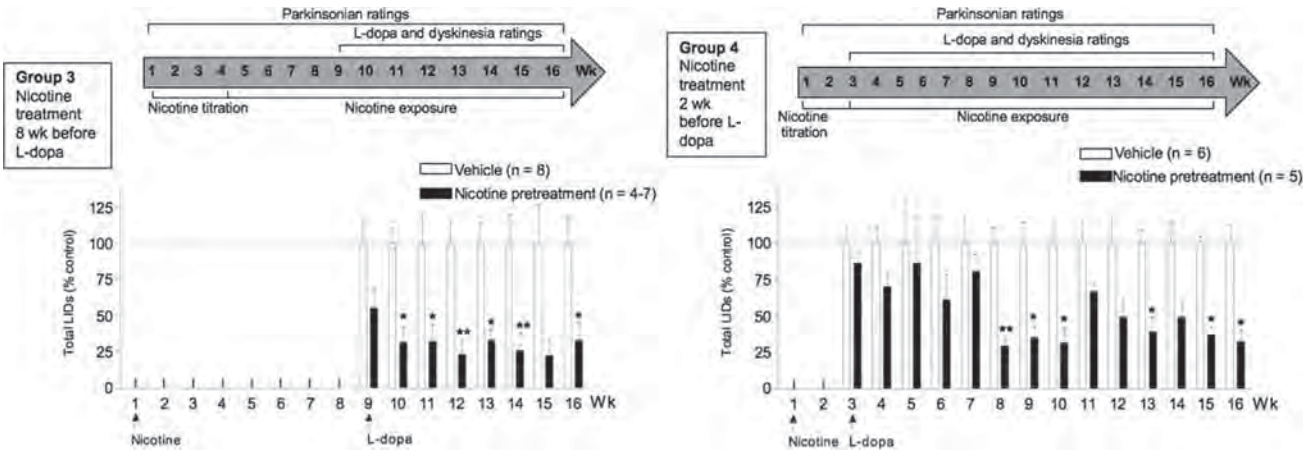


Figure 2　L-ドパ投与開始 8 週間前（群 3）（上段）または 2 週間前（群 4）（下段）からニコチンを投与すると，LID が軽減される。各値はサル 4 ～ 8 匹の平均値 ± 標準誤差である。溶媒投与との差の有意性は，* : $p < 0.05$，** : $p < 0.01$ で示す（Bonferroni の事後検定を伴う分散分析を使用）。

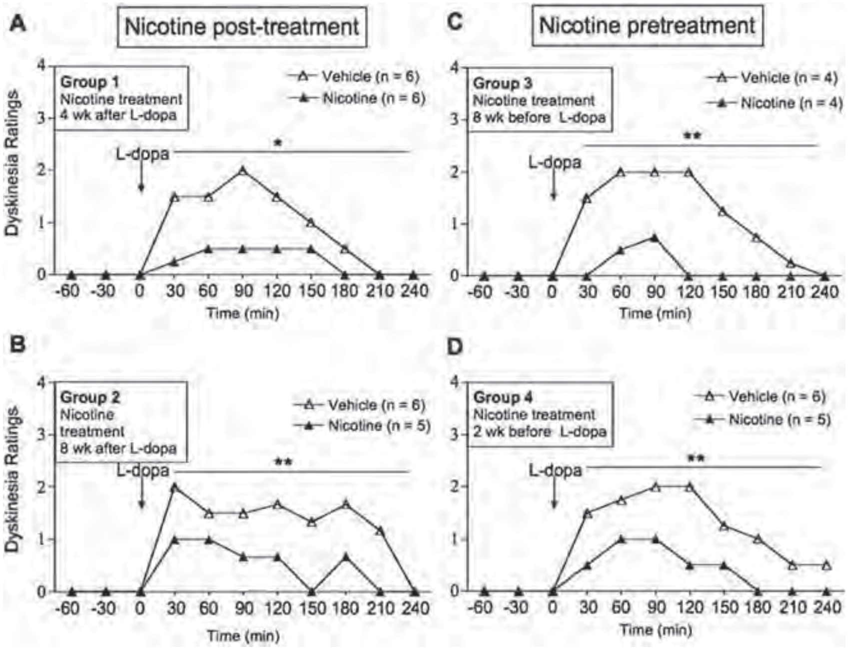


Figure 3　L-ドパ投与前および投与後のニコチン投与により，LID の日内経時変化には同様の軽減がみられる。A ～ D : 投与 15 または 16 週目における LID に対するニコチンの効果（時系列データは Figure 1 参照）。各値はサル 4 ～ 6 匹の中央値である。溶媒投与との差の有意性は，* : $p < 0.05$，** : $p < 0.01$ で示す（Mann-Whitney 検定を使用）。

Movement Disorders Vol. 28 No. 7

Historical Review

Translation of Oppenheim's 1911 Paper on Dystonia
Christine Klein and Stanley Fahn
Movement Disorders June 2013 28:851–862

Reviews

Phenomenology and Classification of Dystonia: A Consensus Update
Alberto Albanese, et al.
Movement Disorders June 2013 28:863–873

Dystonia Rating Scales: Critique and Recommendations
Alberto Albanese, et al.
Movement Disorders June 2013 28:874–883

The Definition of Dystonia: Current Concepts and Controversies
Steven J. Frucht
Movement Disorders June 2013 28:884–888

Assessment of Patients With Isolated or Combined Dystonia: An Update on Dystonia Syndromes
Victor S. C. Fung, et al.
Movement Disorders June 2013 28:889–898

Genetics of Dystonia: What's Known? What's New? What's Next?
Katja Lohmann and Christine Klein
Movement Disorders June 2013 28:899–905

Primary Dystonia: Moribund or Viable
Susan B. Bressman and Rachel Saunders-Pullman
Movement Disorders June 2013 28:906–913

Psychiatric Comorbidities in Dystonia: Emerging Concepts
Mateusz Zurowski
Movement Disorders June 2013 28:914–920

Special Concerns in Defining, Studying, and Treating Dystonia in Children
Jonathan W. Mink
Movement Disorders June 2013 28:921–925

The Focal Dystonias: Current Views and Challenges for Future Research
H. A. Jinnah, et al.
Movement Disorders June 2013 28:926–943

The Anatomical Basis of Dystonia: Current View Using Neuroimaging
Stéphane Lehéricy, et al.
Movement Disorders June 2013 28:944–957

Emerging Concepts in the Physiological Basis of Dystonia
Angelo Quartarone and Mark Hallett
Movement Disorders June 2013 28:958–967

Animal Models for Dystonia
Bethany K. Wilson and Ellen J. Hess
Movement Disorders June 2013 28:982–989

Engineering Animal Models of Dystonia
Janneth Oleas, et al.
Movement Disorders June 2013 28:990–1000

Medical Treatment of Dystonia
Joseph Jankovic
Movement Disorders June 2013 28:1001–1012

What's New in Surgical Treatment for Dystonia?
Elena Moro, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1013–1020

Movement Disorders Vol. 28 No. 8

Viewpoints

Pharmacological Treatment of Chorea in Huntington's Disease–Good Clinical Practice Versus Evidence-Based Guideline
Ralf Reilmann
Movement Disorders June 2013 28:1030–1033

Reviews

Nonpharmacological Enhancement of Cognitive Function in Parkinson's Disease: A Systematic Review
John V. Hindle, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1034–1049

Hot Topics

Autophagy and Neurodegeneration—Genetic Findings in SENDA Syndrome, a Subtype of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation, Provide a Novel Link
Darius Ebrahimi-Fakhari
Movement Disorders June 2013 28:1050

Neurodegenerative Disorder with Brain Iron Accumulation Previously Known as SENDA Syndrome Now Genetically Determined
Petr Dusek and Susanne A. Schneider
Movement Disorders June 2013 28:1051–1052

Throwing Some Light on Executive Function in Parkinson's Disease
Michel Engeln
Movement Disorders June 2013 28:1052

Medical Images

Lentiform Fork Sign and Fluctuating, Reversible Parkinsonism in a Patient With Uremic Encephalopathy
Giorgio Fabiani, Hélio A. G. Teive and Renato Puppi Munhoz
Movement Disorders June 2013 28:1053

Clinical Vignettes

A Treatable New Cause of Chorea: Beta-Ketothiolase Deficiency
Daniela Buhaş, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1054–1056

Commentary
Francisco Cardoso
Movement Disorders June 2013 28:1057–1058

Featured Article

Levodopa-Induced Dyskinesias in Tyrosine Hydroxylase Deficiency
Roser Pons, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1058–1063

Research Articles

Factors Predictive of the Development of Levodopa-Induced Dyskinesia and Wearing-Off in Parkinson's Disease
C. Warren Olanow, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1064–1071

Levodopa Infusion Does Not Decrease the Onset of Abnormal Involuntary Movements in Parkinsonian Rats
Maria Papathanou, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1072–1079

High-Resolution Tracking of Motor Disorders in Parkinson's Disease During Unconstrained Activity
Serge H. Roy, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1080–1087

Study of the Antidyskinetic Effect of Eltoprazine in Animal Models of Levodopa-Induced Dyskinesia
Erwan Bezard, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1088–1096

Improving Memory in Parkinson's Disease: A Healthy Brain Ageing Cognitive Training Program
Sharon L. Naismith, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1097–1103
Selective Executive Dysfunction but Intact Risky Decision-Making in Early Huntington's Disease
Anna K. Holl, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1104–1109
Action-Effect Binding is Decreased in Motor Conversion Disorder: Implications For Sense of Agency
Sarah M. Kranick, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1110–1116
Modeling Trajectories of Regional Volume Loss in Progressive Supranuclear Palsy
Keith A. Josephs, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1117–1124
A Multimodal Evaluation of Microstructural White Matter Damage in Spinocerebellar Ataxia Type 3
Rachel P. Guimarães, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1125–1132

Brief Reports

The Relationship between Balance Control and Vitamin D in Parkinson's Disease—A Pilot Study
Amie L. Peterson, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1133–1137
Adenosine A2A Receptor Antagonist Istradefylline Reduces Daily OFF Time in Parkinson's Disease
Yoshikuni Mizuno, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1138–1141
Better Global and Cognitive Functioning in Choreatic Versus Hypokinetic-Rigid Huntington's Disease
Ellen P. Hart, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1142–1145
Questionnaire-Based Diagnosis of REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease
Lama M. Chahine, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1146–1149
Plasma Urate in REM Sleep Behavior Disorder
Reinaldo Uribe-San Martín, et al.
Movement Disorders June 2013 28:1150–1151

Movement Disorders Vol. 28 No. 9

Viewpoints

Current Controversies on the Role of Behavior Therapy in Tourette Syndrome
Lawrence Scahill, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1179–1183

Reviews

"Atypical" Atypical Parkinsonism: New Genetic Conditions Presenting With Features of Progressive Supranuclear Palsy, Corticobasal Degeneration, or Multiple System Atrophy—A Diagnostic Guide
Maria Stamelou, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1184–1199
Nonmotor and Extracerebellar Features in Machado-Joseph Disease: A review
José Luiz Pedroso, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1200–1208

Hot Topics

Parkinson's Disease: "Braak" to the future
Javier Blesa
Movement Disorders August 2013 28: 1209
Tiny light, big hope
Benjamin Bessieres, et al.
Movement Disorders August 2013 28: 1210
Dopamine neurons are multi-neurotransmitter neurons
Marianne Benoit-Marand
Movement Disorders August 2013 28: 1211

Clinical Vignettes

Wearing-off phenomena and levodopa-induced dyskinesias in posttraumatic hemiparkinsonism
Patrícia Pita Lobo, et al.
Movement Disorders August 2013 28: 1212–1214

Commentary

Commentary
Susan Fox
Movement Disorders August 2013 28: 1214–1215

Medical Images

Giant suprasellar arachnoid cyst with head bobbing
George A. Alexiou, et al.
Movement Disorders August 2013 28: 1216

Featured Article

SNCA: Major Genetic Modifier of Age at Onset of Parkinson's Disease
Kathrin Brockmann, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1217–1221

Research Articles

Head Injury andRrisk of Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis
Siavash Jafari, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1222–1229
A Two-Year Randomized Controlled Trial of Progressive Resistance Exercise for Parkinson's Disease
Daniel M. Corcos, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1230–1240
The Role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Parkinson's Disease
Alfonso Fasano, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1241–1249
Clinical and Posturographic Correlates of Falling in Parkinson's Disease
Liam Johnson, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1250–1256
Effect of Expectancy and Personality on Cortical Excitability in Parkinson's Disease
Jau-Shin Lou, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1257–1262
Common and Rare Alleles of the Serotonin Transporter Gene, SLC6A4, Associated With Tourette's Disorder
Pablo R. Moya, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1263–1270
Ocular Motor Characteristics of Different Subtypes of Spinocerebellar Ataxia: Distinguishing Features
Ji Sun Kim, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1271–1277
A Multimodal Imaging Analysis of Subcortical Gray Matter in Fragile X Premutation Carriers
Jun Yi Wang, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1278–1284

Brief Reports

Short Latency Afferent Inhibition: A Biomarker for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease?
Alison J. Yarnall, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1285–1288

Impact of Placebo Assignment in Clinical Trials of Tic Disorders
Esther Cubo, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1288–1292
Bilateral Pallidal Stimulation for Wilson's Disease
Christos Sidiropoulos, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1292–1295
Familial Psychogenic Movement Disorders
Maria Stamelou, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1295–1298
The Babinski-2 Sign in Hemifacial Spasm
Matthias Pawlowski, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1298–1300
Hedonic and Behavioral Deficits Associated With Apathy in Parkinson's Disease: Potential Treatment Implications
Lizabeth L. Jordan, et al.
Movement Disorders August 2013 28:1301–1304

Movement Disorders Vol. 28 No. 10

Viewpoints

Dystonic opisthotonus: A "red flag" for neurodegeneration with brain iron accumulation syndromes?
Maria Stamelou, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1325–1329

Reviews

Regional anatomy of the pedunculopontine nucleus: Relevance for deep brain stimulation
Marie-Pierre Fournier-Gosselin, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1330–1336
Dopamine-Angiotensin interactions in the basal ganglia and their relevance for Parkinson's disease
Jose L. Labandeira-Garcia, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1337–1342

Hot Topics

De Novo mutations in the β-tubulin gene TUBB4: From DYT4 to leukoencephalopathy with hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC syndrome)
Athanasia Alexoudi, et al.
Movement Disorders September 2013 28: 1343
Pathogenic LRRK2 mutations in nuclear ageing—A new organelle to study in Parkinson's disease
John McKinley, et al.
Movement Disorders September 2013 28: 1344–1345
Restoring impaired protein metabolism in Parkinson's disease — TFEB-mediated autophagy as a novel therapeutic target
Darius Ebrahimi-Fakhari, et al.
Movement Disorders September 2013 28: 1346

Medical Images

Post-ischemic stroke Holmes' tremor of the upper limb
Stefan Kipfer, et al.
Movement Disorders September 2013 28: 1347

Clinical Vignettes

Pathological crying after subthalamic nucleus stimulation
Pornjira Pariwatcharakul, et al.
Movement Disorders September 2013 28: 1348–1349
Commentary
Maria C. Rodriguez-Oro, et al.
Movement Disorders September 2013 28: 1349–1350

Featured Article

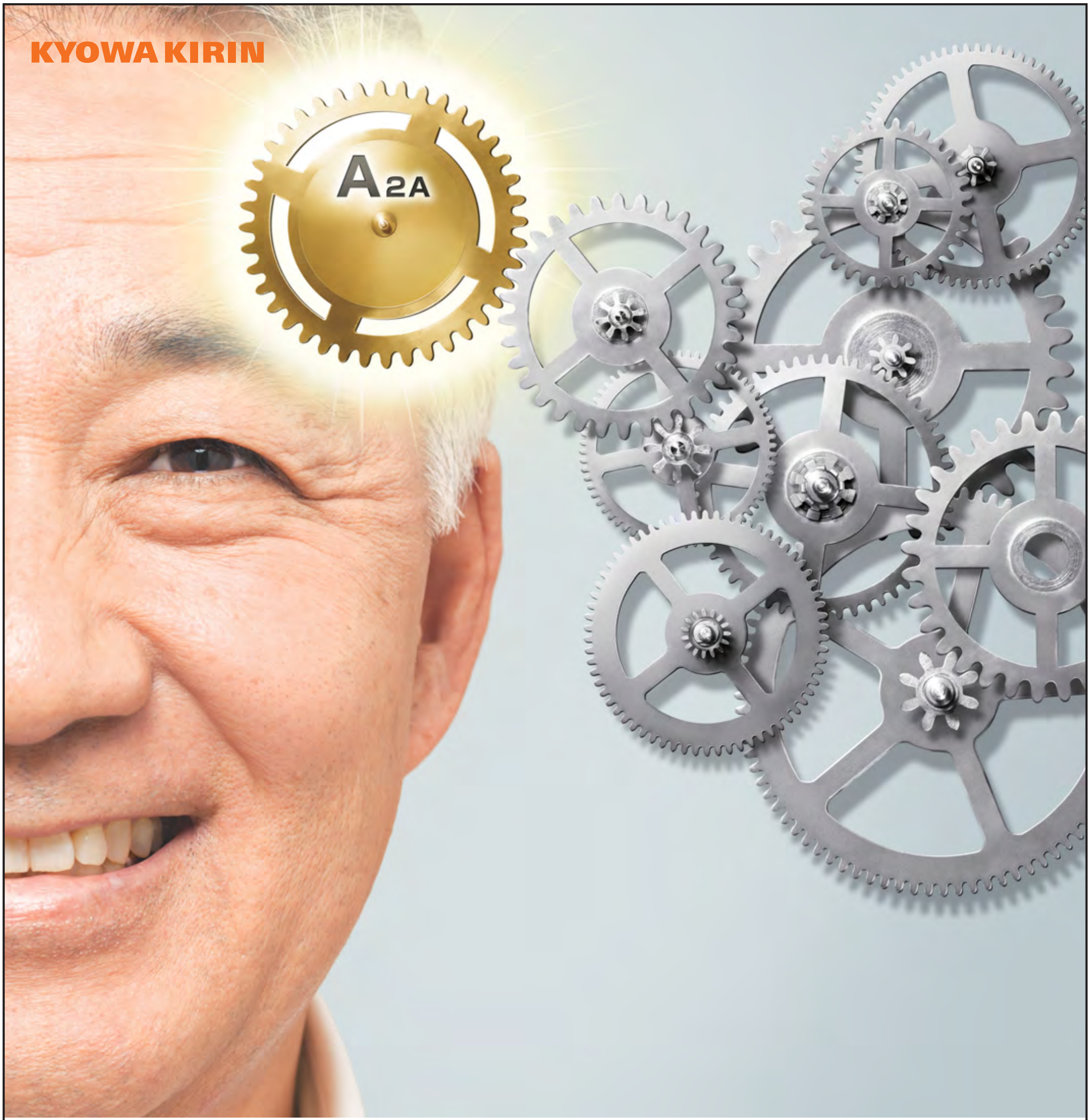
Variability in neuronal expression of dopamine receptors and transporters in the substantia nigra
Stefanie Reyes, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1351–1359
Mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease is associated with increased cortical degeneration
Alexandru Hanganu, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1360–1369

Research Articles

Genotype and phenotype in Parkinson's disease: Lessons in heterogeneity from deep brain stimulation
Aikaterina Angeli, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1370–1375
Parkinson's disease-cognitive rating scale: Psychometrics for mild cognitive impairment
Ramón Fernández de Bobadilla, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1376–1383
Rivastigmine is associated with restoration of left frontal brain activity in Parkinson's disease
Katherine L. Possin, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1384–1390
Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: Evidence from a multicenter study
Roberto Ceravolo, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1391–1397
Nicotine reduces established levodopa-induced dyskinesias in a monkey model of Parkinson's disease
Maryka Quik, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1398–1406
A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pridopidine in Huntington's disease
The Huntington Study Group HART Investigators
Movement Disorders September 2013 28:1407–1415
Analysis of video-polysomnographic sleep findings in dementia with Lewy bodies
Michele Terzaghi, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1416–1423
The central oscillatory network of orthostatic tremor
Muthuraman Muthuraman, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1424–1430

Brief Reports

Sustained relief of generalized dystonia despite prolonged interruption of deep brain stimulation
Tyler Cheung, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1431–1434
Progressive cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3
Sandra Roeske, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1435–1438
Movement disorders in GLUT1 deficiency syndrome respond to the modified Atkins diet
Wilhelmina G. Leen, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1439–1442
Lack of polysomnographic Non-REM sleep changes in early Parkinson's disease
Nico J. Diederich, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1443–1446
Transdermal rotigotine in early stage Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial
Yoshikuni Mizuno, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1447–1450
Predictive factors of outcome in primary cervical dystonia following pallidal deep brain stimulation
Jennifer L. Witt, et al.
Movement Disorders September 2013 28:1451–1455



アデノシンA_{2A}受容体拮抗薬　薬価基準収載

処方せん医薬品(注意一医師等の処方せんにより使用すること)

新発売

ノウリアスト®錠 20mg

NOURIAST® Tablets 〈イストラデフィリン錠〉

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、
「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」等の詳細は添付文書をご参照ください。

製造販売元　〔資料請求先〕

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

www.kksmile.com

2013年5月印刷

発行者　ワイリー・パブリッシング・ジャパン株式会社

定価(1,000円+税)