パーキンソン病の最近の検査，治療

Recent examination and treatment in Parkinson's disease

織茂　智之

要 約

パーキンソン病（Parkinson's disease：PD）の最近の検査，治療について解説した．検査では，脳MRIの新たな撮像法として，Voxel based morphometry, Relaxometry, Magnetization transfer, Spectroscopy，拡散強調画像によるTractography，静止時functional　MRI（fMRI），神経メラニン画像などについて紹介した．特に神経メラニン画像は現在臨床の現場でも使われて来ており，PDの鑑別診断に有用とされている．MIBG心筋シンチグラフィは，PDと他のパーキンソン症候群との鑑別に有用であり，また最近本邦では，評価方法が全国で統一されつつある．ドパミントランスポーターシンチグラフィは黒質線条体dopamine神経の変性を感度高く評価することが出来るため，変性疾患に伴うパーキンソン症候群と本態性振戦や他のパーキンソン症候群を鑑別できる．経頭蓋黒質超音波検査は側頭骨からビームを入れて黒質の高輝度を確認する検査で，PDの鑑別診断に有用である．しかし本邦では，特に高齢女性において中脳の観察困難例が多いため，日常臨床では普及していない．その他PDの非運動症状で，PDに特異性の高い嗅覚検査やレム睡眠行動障害を検出する検査や質問表について解説した．治療としては，最近上市された抗PD薬と治験中の薬剤の紹介，PDの薬物治療として早期治療の意義と初期治療の実際，進行期の薬物治療として持続的dopamine刺激療法の意義と治療法の実際，外科治療として主に脳深部刺激療法，新たな治療法として遺伝子治療と細胞移植治療について解説した．

Key words　MIBG心筋シンチグラフィ，ドパミントランスポーターシンチグラフィ，嗅覚，レム睡眠行動障害，持続的dopamine受容体刺激

（日老医誌　2016；53：195–209）

はじめに

Parkinson病（Parkinson's disease：PD）とは，1817年James・Parkinsonによって“AN ESSAY ON THE SHAKING PALSY”にはじめて記載された病気で[1]，50～60歳代に多く発症し，脳や末梢自律神経系などの神経細胞が変性する神経変性疾患である．症状として，振戦，筋強剛，無動・寡動，姿勢反射障害などの運動症状，嗅覚障害，自律神経症状，精神症状，認知機能障害，睡眠障害などのさまざまな非運動症状がみられる．原因はまだ完全には解明されていないが，PDでは神経細胞や神経線維にα-synucleinというタンパク質が凝集・蓄積するが，これが凝集する過程で神経細胞が障害を受けるのではないかと考えられている．蓄積して球状になった構造物はLewy小体と呼ばれている．PDは加齢とともに患者数も増え，現在本邦の患者数は，人口10万人あたり150人とされている．

PDの診療については，PDの治療ガイドラインが2002年に初めて発行され，2011年に改訂版が[2]，また現在PDの診療ガイドラインとして治療と診断についてのガイドラインが作成されつつある．本稿では，PDの最近の検査と治療について，新しいガイドラインを

公立学校共済組合関東中央病院神経内科

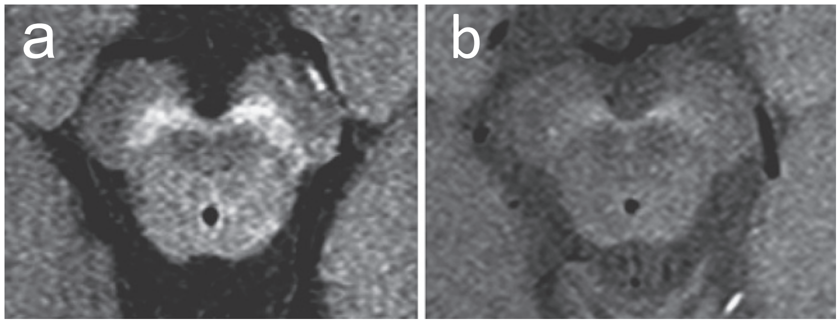

図 1　パーキンソン病のメラニン画像
正常コントロール（a：76 歳女性）では黒質が高信号を呈しているが，Hoehn-Yahr ステージ 2 の PD 患者（b：75 歳男性）では高信号域が非常に狭くなっている．

見据えて解説する．

Parkinson 病の最近の検査

PD の臨床診断は，特徴的な運動症状とその臨床経過，特異度の高い非運動症状の確認，脳 MRI などによる他のパーキンソン症候群の除外，levodopa の臨床効果により行われるが，適宜補助診断法を活用する．近年，MIBG 心筋シンチグラフィ，ドパミントランスポーター（dopamine transporter：DAT）シンチグラフィなどの画像検査や嗅覚検査などの診断法の進歩により，PD の診断精度が向上している．ちなみに，Movement Disorder Society（MDS）の新しい PD の臨床診断基準において，MIBG 心筋シンチグラフィによる MIBG 集積低下，嗅覚検査による嗅覚低下は支持的基準に，DAT シンチグラフィによる正常画像は絶対的除外基準に取りいれられている[3]．本稿では，画像診断として MRI の新しい診断法，MIBG 心筋シンチグラフィ，DAT シンチグラフィ，経頭蓋超音波検査，その他の検査として嗅覚検査，レム睡眠行動障害（REM sleep behavior disorder：RBD）を判定する検査などについて解説する．

1. 脳 MRI

脳 CT と同様脳の形態画像検査で，パーキンソン症候群の鑑別診断には必須の検査である．PD では原則的には従来の脳 MRI では特異的診断価値のある所見は乏しく，形態画像検査の目的は PD の確定診断ではなく類縁疾患の除外である．近年このような従来の形態画像に加え，新たな撮像法が次々と導入されている[4]．Voxel based morphometry などの統計手法によるより細かな変化の検出，Relaxometry による脳内鉄の分布，Magnetization transfer による髄鞘化の程度や軸索の密度，Spectroscopy による脳内代謝物の測定，拡散強調画像による Tractography を用いた白質の変化，静止時 functional MRI を用いた脳内の機能的結合の探索などで，これらの新しい MRI 撮像法を用いて PD の病態解明あるいは早期・初期診断が可能になっていくものと思われる．また，神経メラニン画像は 3 テスラの MRI（first spin-echo T1）で神経メラニンを描出する撮像法で，PD の初期診断，パーキンソン症候群の鑑別診断に用いられている．正常コントロールの神経メラニンは，中脳黒質と橋青斑核の高信号として認められるが，PD では黒質の外側部，青斑核が病初期から信号強度が低下する[5]．さらに，多系統萎縮症–パーキンソニズム（multiple system atrophy-parkinsonism：MSA-P），進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy：PSP）との鑑別も可能であることが報告されている．本撮像法は PD の初期診断に有用である可能性があり，今後のさらなるデータの集積が望まれる．図 1 は PD のメラニン画像である．正常コントロール（図 1a：76 歳女性）では黒質が高信号を呈しているが，Hoehn-Yahr ステージ 2 の PD 患者（図 1b：75 歳男性）では高信号域が非常に狭くなっている．

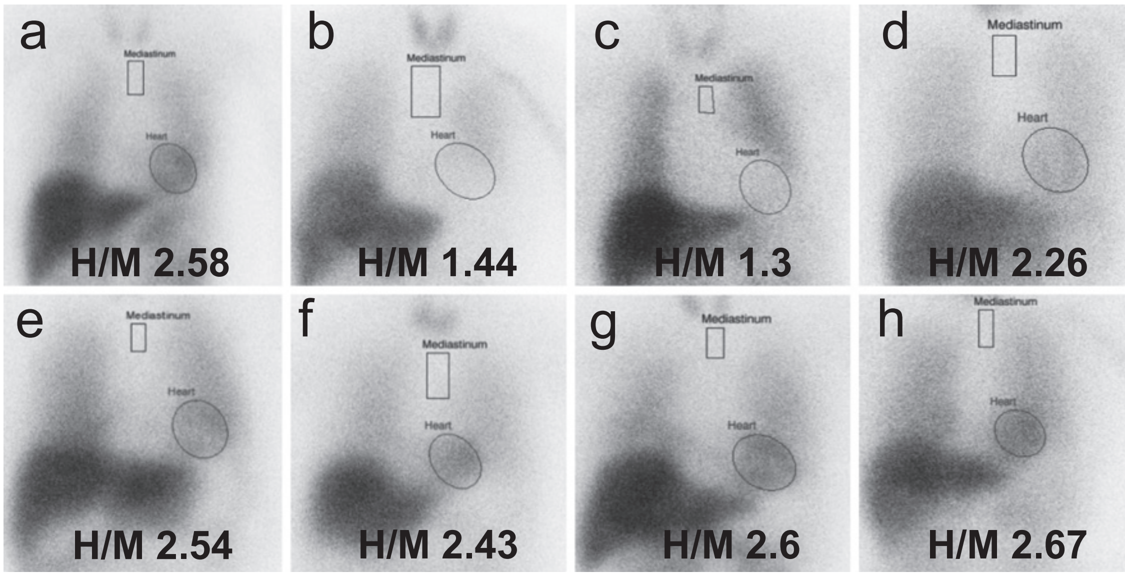

図2 パーキンソン病および関連疾患における MIBG 心筋シンチグラフィ（早期像のプラナー正面像）
パーキンソン病（b），Lewy 小体型認知症（c）では心臓の MIBG 集積が著明に低下し，H/M 比も 2 以下と低下しているが，多系統萎縮症（d），進行性核上性麻痺（e），大脳皮質基底核変性症（f），本態性振戦（g），アルツハイマー病（h）では正常コントロール（a）と同様心臓の MIBG 集積は正常で，H/M 比も 2 以上と正常である（文献 27 より引用）.
H/M 比：心/縦隔比

2. MIBG 心筋シンチグラフィ

1）MIBG 心筋シンチグラフィとは

心臓を支配している心臓交感神経の障害とその分布を見る核医学検査である．*meta* -iodobenzylguanidine（MIBG）は guanethidine 類似の構造式をもつ noradrenaline（NA）の生理的アナログで[6]，交感神経終末で NA と同様の摂取，貯蔵，放出が行われる物質である．^{123}I-MIBG 心筋シンチグラフィ（MIBG 心筋シンチグラフィ）は MIBG に ^{123}I をラジオラベルして行う心筋シンチグラフィで，安全性は確立し，本邦では神経・精神科領域，循環器領域では広く普及している検査法である[7]．MIBG 心筋シンチグラフィは心臓交感神経の障害を判定できることから，各種心疾患の局所交感神経障害[8)～10]，糖尿病性ニューロパチーの自律神経障害[11]，神経変性疾患に伴う自律神経障害などの評価に用いられている[12)～25]．最近 PD や Lewy 小体型認知症（dementia with Lewy bodies：DLB）などの Lewy 小体病では高率に心臓の MIBG 集積が低下すること，これが他のパーキンソン症候群や認知症などとの鑑別に有用であることが報告されている[13)14)16)～25]．本邦では 2012 年 3 月公知申請で保険審査上 PD，DLB 診断のための本検査の適応が認められた.

2）PD における MIBG 心筋シンチグラフィ

PD では 80～90% の患者において MIBG 集積が低下し，MSA，PSP，大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration：CBD）などの変性疾患に伴うパーキンソン症候群，本態性振戦（essential tremor：ET）との鑑別の一助になることが報告されている．13 論文のメタアナリシスによると，PD（625 例）と MSA，PSP，CBD（220 例）を鑑別する際の早期像の感度/特異度は 82.6%/89.2%，後期像の感度/特異度は 89.7%/82.6% である[26]．図 2 は Lewy 小体病および類縁疾患における MIBG 心筋シンチグラフィの画像（早期像のプラナー正面像）である．PD（図 2b），DLB（図 2c）では心臓の MIBG 集積が著明に低下しており，心/縦隔（heart/mediastinum：H/M）比も低下しているが，MSA（図 2d），PSP（図 2e），CBD（図 2f），ET（図 2g），アルツハイマー病（Alzheimer disease：

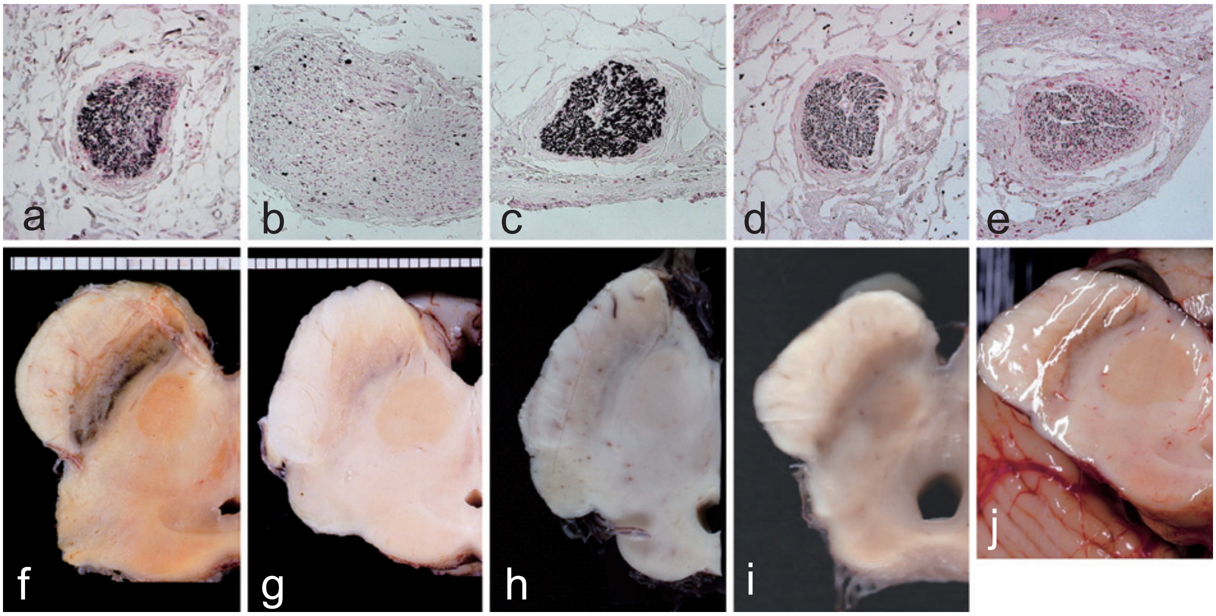

図3　変性疾患に伴うパーキンソン症候群の心外膜神経束の tyrosine hydroxylase（TH）免疫染色と中脳の肉眼写真
パーキンソン病（b）ではコントロール（a）や他の変性疾患に伴うパーキンソン症候群（c, d, e）と異なり，心外膜神経束の TH 陽性線維が激減し心臓交感神経の変性が認められ，また変性疾患に伴うパーキンソン症候群（g, h, i, j）ではコントロール（f）と異なり黒質 dopamine が変性脱落するために黒質の脱色素がみられる（文献 29 より引用）.

AD)（図 2h）では正常コントロール（図 2a）と同様心臓の MIBG 集積は正常で，H/M 比も正常である[27]．剖検心臓の検討では，Lewy 小体病では特異的に心臓交感神経が変性しており[28]，これが Lewy 小体病に認められる MIBG 集積低下の病理形態学的な根拠と考えられている．図 3a～e は PD および類縁疾患における心臓神経叢の TH（tyrosine hydroxylase）染色である．PD（3b）ではコントロール（3a）や他の変性疾患に伴うパーキンソン症候群（3c，3d，3e）と異なり，心外膜神経束の TH 陽性線維が激減し心臓交感神経の変性が認められる[29]．

3）MIBG 集積低下の臨床的意義

神経系に Lewy 小体を有する Lewy 小体病では，心臓交感神経の変性・脱神経がみられ，MIBG 集積が低下する[28]．他のパーキンソン症候群や AD では神経系に Lewy 小体はなく，心臓交感神経は保たれ MIBG 集積は保たれる[28]．家族性 PD においても，Lewy 小体がみられる PARK1（α-*synuclein* の遺伝子変異）[30]，PARK4（α-*synuclein* の遺伝子重複）[31]，一部の PARK8（*LRRK2* の遺伝子変異）[32]は心臓交感神経の変性が認められ MIBG の集積が低下し，Lewy 小体のみられない PARK2（*parkin* の遺伝子変異）[33]，多くの PARK8[32]では心臓交感神経は保たれ，MIBG の集積は正常である．このように，心臓交感神経の変性をとらえうる MIBG 集積低下と Lewy 小体の存在は密接に関連している．即ち MIBG 集積の明らかな低下は，Lewy 小体存在のバイオマーカーであると考えられる．

4）MIBG 心筋シンチグラフィの標準化

MIBG 心筋シンチの H/M 比とは，プラナー正面像で心臓（H）と上縦隔（M）に設定した関心領域（ROI：region of interest）における平均カウント比であり，MIBG の心臓への集積程度を評価する数値指標である．H/M 比は，ROI の大きさや設定する場所により数値が変化し，また使用するガンマカメラに装着されているコリメータの種類により H/M 比が異なることが知られている．そのため他施設との比較検討や，多

施設共同研究の実施が困難であった．金沢大学・中嶋らはH/M比を標準化すべく，ROI設定を半自動化するソフトウェアsmart MIBGを開発し，さらにコリメータ間の差異を補正しH/M比を標準化する方法を考案した[34)35)]．現在，全国の施設で標準化に向けてのファントム実験が行われつつある．

3. DATシンチグラフィ

1）DATシンチグラフィ

黒質のdopamine作動性神経細胞の線条体の終末部にある構造物のDATを画像化する核医学検査である．DATシンチグラフィは，黒質線条体dopamine神経の変性を感度高く評価することが出来る．本邦でも2014年からioflupane（ダットスキャン®）を用いた本検査が可能になった．

2）パーキンソン症候群におけるDATシンチグラフィ

変性疾患に伴うパーキンソン症候群，即ちPD，DLB，MSA，PSP，CBDでは図3g〜jのように黒質線条体dopamine神経が変性するために[29)]，線条体のioflupane集積が低下する[36)〜39)]．一方でET，心因性パーキンソン症候群，薬剤性パーキンソン症候群ではioflupane集積は正常，VPでは集積正常と低下例が報告されている[38)〜41)]．PDではHoehn-Yahrの1度の時点で既に病巣側と反対側の線条体の集積低下が認められ，健側も低下している事が多く，PDの早期診断に有用である．ただしPDと他の変性疾患に伴うパーキンソン症候群（MSA，PSP，CBD）との鑑別は難しいとされている．

3）SWEDDs（scan without evidence of dopaminergic deficits）

SWEDDsとは，PDの診断基準を満たすが，DATシンチグラフィなどにおいて黒質線条体dopamine機能の異常が認められない病態のことである[42)]．欧州と米国で行われた抗PD薬の3つの臨床試験，CALM-PD[43)]，REAL-PET[44)]，ELLDOPA[45)]に組み入れられた，運動障害専門医に診断された早期PD患者の4〜15%がDATシンチグラフィ（β-CITまたは^{18}F-dopa PET）が正常，即ち黒質dopamine神経細胞の変性を伴わない事が明らかになり，SWEDDsと呼ばれるようになった[42)]．このうちELLDOPA研究では21/142（15%）の患者がSWEDDsで，その後9カ月（19/19），48カ月（10/10）後も正常であり，初期診断は間違っていたと結論された[42)]．PRECEPT研究では，早期PD患者799例のうち90例（11.2%）がSWEDDsで，このうち22カ月後に再検査できた72例中66例はSWEDDsのままで，残りの2例は集積低下，4例は中間値であった[46)]．SWEDDs患者とDATシンチグラフィ異常を示す患者の違いは，ベースラインのUPDRS（unified Parkinson Disease Rating Scale：PDのさまざまな症状の程度を評価する尺度）トータル・運動スコアが低く，静止時振戦が少ない事，経過でUPDRSトータル・運動スコアの変化，DAT集積低下の程度が軽度である事だった[46)]．図4は各疾患におけるDATシンチグラフィ画像である．ET（4a），薬剤性パーキンソン症候群（4b），SWEDDs（4c），AD（4d）ではioflupaneの集積は正常であるが，PD（4e），MSA（4f），PSP（4g），DLB（4h）ではioflupaneの集積は低下している．

4. 経頭蓋黒質超音波検査

側頭骨からのビームが入る患者においては，PD患者の約90%で黒質が高輝度に描出される（黒質高輝度）[47)]．黒質高輝度の程度は，年齢，運動症状の程度，罹病期間とは相関せず，黒質神経細胞変性を反映したものではないとされている[48)]．黒質高輝度変化の原因は十分に明らかにされていないが，鉄の沈着の可能性が考えられており，黒質神経細胞の脆弱性の指標と位置づけられている[49)]．DATシンチグラフィとの関連については幾つかの報告があるが，多くは黒質高輝度とDATシングラフィによるioflupaneの集積とは関連がないと報告されている[50)51)]．超音波検査の欠点として解像度の低さが挙げられる．側頭骨窓の状態によっては超音波の透過性が低くなり中脳の観察ができないことがある．本邦では，側頭骨の厚みや骨粗鬆症の併存のある高齢女性において中脳の観察困難例が多いため，日常臨床では普及していない[52)]．

5. 嗅覚検査

PDでは嗅覚低下がみられ，他のパーキンソン症候

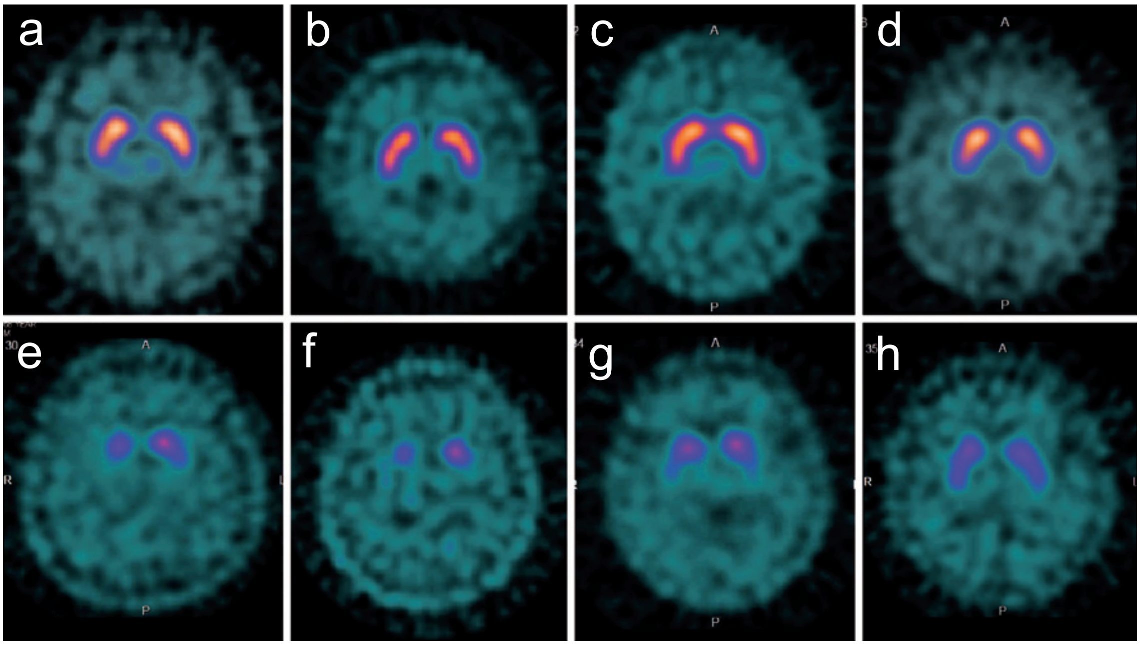

図 4　パーキンソン病および関連疾患におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ
本態性振戦（a），薬剤性パーキンソン症候群（b），SWEDDs（c），アルツハイマー病（d）ではioflupaneの集積は正常であるが，パーキンソン病（e），多系統萎縮症（f），進行性核上性麻痺（g），Lewy小体型認知症（h）ではioflupaneの集積は低下している．

群との鑑別上重要な症状である．嗅覚障害は1975年Ansariらにより初めて報告されていたが[53]，近年Braakらの，PDの初期病変は嗅球あるいは迷走神経背側核からはじまるという報告[54]以来，その関心が高まっている．PDの嗅覚低下は病早期より始まり，約70〜100%の症例に認められ[55)〜57]，MSA，PSP，CBD，VP，ETとの鑑別になりうる．本邦ではOSIT-J（odor stick identification test for Japanese）という日本人向けに開発された嗅覚検査法がよく用いられている（後述）．特発性嗅覚障害患者30例に経頭蓋超音波を施行し，11例に黒質の高輝度がみられ，このうち10例の線条体dopamine節前機能を検索したところ，5例が異常，2例は境界値であったとし，嗅覚障害はPDの発症前診断に有用な検査法であると報告されている[58]．

嗅覚の認知については，まず鼻腔に入った嗅物質が嗅覚上皮の嗅受容器に結合し，その興奮が嗅球を経て一次嗅覚野である前嗅核，嗅結節，梨状皮質，扁桃体，嗅内皮質へと伝達され，さらに一次嗅覚野から視床，視床下部，腹側線条体，島，海馬，眼窩前頭野へ投射することで嗅覚認知のネットワークを形成し[59]，眼窩前頭野を中心として最終的な嗅覚の認知が行われると考えられている．PDの嗅覚障害の責任病巣については，現在も確定してはいないが，嗅覚関連領域が広く関与することが想定されている．脳MRIを用いた研究では，PD患者の嗅覚機機能は，嗅球[60]や眼窩前頭野[61]，初期のPD患者では右の梨状葉[61)62]，進行期のPD患者では右の扁桃体[62]の灰白質の体積と相関することが報告されている．現在嗅覚低下についてはlevodopaを含め，有効な薬物治療はない[63]．近年PDにおける重度嗅覚低下が後の認知症発症の予測になりうる事が報告され[64]，これをうけて2013年からDASH-PD（Donepezil Application for Severe Hyposmic Parkinson Disease）研究が始まっている．この研究は認知機能障害がなく重度嗅覚障害を有するPD患者を，donepezil投与群とプラセボ群の2群に分けて3年後の認知症発症予防が可能かどうかを調べる臨床研究である．

OSIT-J の検査キットには，日本人に馴染みのある 12 種類のにおい（墨汁，材木，香水，メントール，みかん，カレー，家庭用ガス，ばら，ひのき，蒸れた靴下・汗臭い臭い，練乳（コンデンスミルク），炒めたにんにく）をマイクロカプセル化したクリームが，スティック状の容器に納められている．これを薬包紙に塗り，被検者は薬包紙を 3～5 回擦り合わせることでマイクロカプセルを粉砕し臭気を発生させる．その薬包紙を鼻に近づけて，開いてにおいを嗅ぎ，選択肢カードから最もあてはまる解答を選び，検査者が回答用紙に記入する．選択肢は正解を含む 4 択と，適当なものが無い場合あるいはどの臭いか判別がつかない場合の「分からない」，無臭と感じた場合の「無臭」の全 6 択から選択してもらう．その正答数を OSIT-J スコアと呼び，被検者の嗅覚機能の定量値とする[65]．

6. レム睡眠行動障害

RBD とは通常レム睡眠時には全身の骨格筋の緊張が低下しているが，何らかの原因で筋緊張の抑制が障害されるために，夢で見たことをそのまま行動に移してしまう状態である．PD では 33～60% の患者に，また病早期よりみられることから，PD の早期診断におけるバイオマーカーの可能性が指摘されている[66]．一方で，他のパーキンソン症候群での頻度は低く，鑑別診断に用いられる．Schenck らは特発性 RBD の 50 歳以上の男性患者 29 名を追跡し，平均 3.7 年後，RBD 出現から 12.7 年後に 11 例（38%）が PD（3 例は疑い）を発症したことより，RBD は PD の早期徴候であるとした[67]．RBD は，睡眠ポリソムノグラフィ（睡眠時における脳波，呼吸，脚の運動，あごの運動，眼球運動，心電図，酸素飽和度，胸壁の運動，腹壁の運動などを記録する検査）で「筋緊張低下を伴わないレム睡眠」を確認すれば確診できる．一方 RBD の臨床診断のための質問用紙もしばしば用いられる[68]．RBD の責任病巣については，背外側被蓋核や脚橋被蓋核が重要で，背側縫線核，青斑核–青斑下核複合体，巨大細胞性網様核の関与も想定されている[69]．最近の報告では，prodromal PD（前駆期 PD：PD の前段階）における RBD の尤度比は，睡眠ポリソムノグラフィで確定した場合には 130（質問表では 2.3）と非常に高く，PD の早期診断においても RBD は非常に重要な症候である事が改めて明らかになった[70]．

Parkinson 病の最近の治療

1. PD の治療の基本

PD の運動症状の治療の主体は薬物療法であるが，その他脳深部刺激療法などの脳の外科的治療，リハビリテーション，脳の移植治療などがある．薬物治療の目的は，脳内で減少している dopamine を増加させることで，dopamine の前駆物質である levodopa を投与する（dopamine 補充療法）．その他，dopamine と同様の作用を有するドパミンアゴニスト，dopamine の放出を促す薬（amantadine），dopamine の分解をおこす物質の阻害剤（selegiline，entacapone），非 dopamine 系の zonisamide，adenosine 受容体のアンタゴニストである istradefiline，また acetylcholine を減少させる薬（抗 choline 剤）などを用いる．脳深部刺激治療は，脳のある部位に電極を留置し，この電極の電気刺激によりその部位の過剰の活動を抑えて症状を改善させる治療法である．リハビリテーションは，薬物療法とあわせて車の両輪と考えられており，非常に重要な治療法である．遺伝子治療，再生医療も既に行われているが，一部を除きまだ実用化の段階ではなく，今後のさらなる発展を期待したい．

本稿では，PD の最近の治療，特に薬物治療の最近の考え方と治療の実際について，外科治療，さらに今後の新しい治療法について解説する．

2. 新しい PD の薬剤

1）最近上市された PD の薬剤

本邦では，過去 5 年間（2011 年 1 月から 2016 年 3 月）に 5 つの新薬が承認された．4 つはドパミンアゴニスト（pramipexol-extended release：ミラペックス LA®，ropinirole-controlled release：レキップ CR®，apomorphine：アポカイン®（皮下注射），rotigotine：ニュープロ®（貼付剤））で，いずれも血中濃度を安定化させるように開発され，後述する持続的 dopamine 受容体刺激（continuous dopaminergic stimulation：CDS）を目指した薬剤である．他の 1 つは adenosine

A2a受容体阻害剤（ノウリアスト®）で，非dopamine系に働く新しい機序の薬剤で，levodopa治療中の患者のオフ時間の短縮と，オン時の症状を改善する．2014年7月に承認されたentacapone・levodopa・carbidopa配合剤（スタレボ®）は，COMT阻害剤のentacaponeとlevodopa・carbidopa配合剤との合剤である．また2015年12月にselegilineの単独使用が保険適応になった．

2）現在治験中あるいは上市予定のPDの薬剤

ropinirole塩酸塩貼付剤（フェーズ3準備中）はropiniroleの貼付剤，levodopa・carbidopa十二指腸投与製剤：Duodopa®（本年上市予定）はゲル状にしたlevodopaを十二指腸から持続投与することにより，いずれも運動合併症の治療を考慮した薬剤である．eltoprazine（臨床準備中）はserotonin 5-HT1A/1Bに対する部分作動剤で，ジスキネジアを標的にしている．またMAO-B阻害剤では，rasagiline（フェーズ3），safinamide（フェーズ3）はα-aminoamideの誘導体でMAO-B阻害作用のほか，dopamine再取り込み阻害作用やglutamine放出阻害作用を有する．opicapone（フェーズ3）は可逆性COMT阻害剤で，1日1回服用で持続的なCOMT阻害活性が示されている．

3．PDの初期治療

1）早期治療の意義

2011年，PDの治療ガイドラインが改訂され，診断後の運動症状に対する薬物治療開始時期については，「症状の程度，日常生活の不自由さ，職業を勘案して開始する」，さらに「薬物治療の開始を遅らせることの利点は明らかでない」とし，薬物による治療開始を遅らせる必要はないことを明記した[2]．このように，PDの治療開始時期はいたずらに遅らせる必要はないが，いつごろから開始するかについてのコンセンサスは必ずしも得られておらず，このため「症状の程度，日常生活の不自由さ，職業を勘案して開始する」という文言になっている．しかし，最近PDの早期治療の重要性を示唆するいくつかの基礎，臨床的研究が集積されるようになり，早期治療の重要性が指摘されている．

PDでは黒質dopamine神経の変性脱落に伴う線条体dopamine神経終末の減少，線条体のdopamine量の減少により運動症状が，非dopamine神経の減少によりさまざまな非運動症状が出現する．運動症状については，黒質dopamine神経細胞が70～80%減少し，dopamine神経終末の機能が半分に低下すると出現するとされている．このように神経細胞の変性が始まってから症状が出現するまでの期間はpremotor phaseと呼ばれるが，この間運動症状が出現しないのは，脳内の代償機構が働くためと考えられている[71]．代償機構は，線条体でのdopamine代謝回転の増加，dopamine受容体の感受性の亢進，線条体・淡蒼球のエンケファリンのアップレギュレーション，視床下核の活動亢進，皮質運動野の活性化の維持などであるが，これらが神経細胞の代謝需要，酸化ストレス，興奮毒性を増加させ，黒質神経細胞へ有害な影響を与える可能性が指摘されている[71]．このようなことから，早期にdopamineを投与し，この代償機構を是正することが結果的に神経細胞の保護につながると考えられている．

一方臨床的には，これまでのいくつかの臨床研究によると，薬物の早期投入により，その後の症状改善がより持続することが示されている．delayed start designという研究手法を用いたADASIO研究では，最終評価時にrasagiline（本邦で現在臨床治験中）1 mgの早期投与群が，遅れて投与を開始した遅延投与群に比し有意に運動症状を改善していた[72]．これはrasagilineの神経保護作用を示したものであると解釈することも可能であるが，rasagilineの早期導入により，脳内の代償機構が是正されたこと，線条体の機能が正常になったことで脳の可塑性が促進され，神経回路網がより正常に働くようになったこと，などによると考えられている．このような効果はlevodopaにおいても示唆されており，ELLDOPA studyでlevodopa投与群（150 mg群，300 mg群，600 mg群）が40週間の投与後2週間のウォッシュアウト後もプラセボに比し有意に運動スコアの悪化が軽度であった[43]ことも，早期治療の重要性を示唆している．

2）PD初期の治療戦略

まず運動症状の改善，その際副作用・非運動症状を極力悪化させないこと，非運動症状の治療，その後に

見られる可能性のある運動合併症の予防，さらに神経変性の抑制の可能性を考えながら治療を開始する．PD初期の薬物治療は，levodopa，ドパミンアゴニストまたはMAO-B阻害剤により治療を開始することを原則とし，年齢，認知症の有無，運動症状の程度，職業などを鑑み治療薬を選択する．

3）PD初期治療の実際

ドパミンアゴニストまたはlevodopaにより治療を開始することを原則とし，おおむね以下のように治療をする．①非高齢者（70～75歳前後を境界として）で認知症のない場合には，原則的にはドパミンアゴニストから開始し，改善が不十分なときにはlevodopa合剤を追加する．②上記のような条件であっても，現在の運動症状の改善を優先したい場合には，levodopa合剤から開始し，改善が不十分な場合にドパミンアゴニストを追加する．③認知症がなく，運動症状が軽度の場合には，MAO-B阻害剤から開始することも考える（本邦でも2015年12月からselegilineの単独使用が認められた）．④高齢者の場合，または認知症のある場合は，初めからlevodopa合剤を使用する．⑤その他の抗PD剤については，抗choline剤，amantadine，zonisamide（単独使用は認められていない）などを初期治療に用いる事がある．

4. PDの進行期の治療

1）進行期PDの治療戦略

PDでは，治療開始から数年間はハネムーン期といって抗PD剤が非常に良く効く時期があるが，数年してこの時期が過ぎると，運動合併症やさまざまな非運動症状が問題になり治療に難渋する事がある．この時期，即ち進行期には，まず運動症状の治療を行うが，この際極力非運動症状を悪化させないことが重要である．さらに運動合併症の予防と治療，そしてさまざまな非運動症状の中で，ADL上問題になる症状に対する治療を行う．

2）運動合併症の発症機序

運動合併症の発生には中枢の要因と末梢の要因が考えられているが，主に前者が強く関わっている．現在中枢の要因として次のように考えられている．levodopaの血中半減期は60～90分程度であり，吸収後早期に減少・消失する．病初期には，血液脳関門を通過したlevodopaは線条体にあるdopamine神経の終末部に取り込まれ，ここでAADC（aromatic amino acid decarboxylase）によりdopamineに変換されシナプス小胞に蓄えられる．dopamineは一定量シナプス間隙に放出されるが，この際D2自己受容体によりその放出量が調整され，またDATにより余分なdopamineは再取り込みされるため，シナプス間隙のdopamine濃度は一定に保たれる．従って，dopamine受容体にはCDSとなる．しかしdopamine神経が変性脱落すると，levodopaはserotonine神経などに取り込まれ，AADCによりdopamineに変換される．しかしserotonine神経などにはD2自己受容体やDATがないため，levodopaから変換されたdopamineは，その放出，再取り込みなどによる制御が行われない．従って，levodopaが供給されるとシナプス間隙のdopamine濃度は高くなり，また供給が途絶えると急激にシナプス間隙のdopamine濃度が低下する．このようにシナプス後部のdopamine受容体には，血中levodopa濃度に依存したdopamineの間欠的な刺激（間欠的dopamine受容体刺激）が与えられる事になる．これがwearing offをおこす原因と考えられている．さらにシナプス間隙のdopamine濃度の変動が繰り返されると，その刺激を受けるdopamine受容体，さらにそれ以降のシグナル伝達系にも変化が生じ，その後の神経回路網の可塑性にまで影響を受け，過剰な興奮を獲得するようになり，これがジスキネジアの原因と考えられている．ジスキネジア発症に関連する受容体として，D1受容体，NMDA受容体，mGluR5受容体が想定されている[73]．最近の動物実験の結果から，生理的状態では高頻度刺激で長期増強（LTP：long term potentiation）が生じ，低頻度刺激で脱増強が生じる．未治療PDモデルラットでは高頻度刺激でLTPを生じないが，levodopa治療により生理的状態に戻る．しかしジスキネジアを生じているPDモデルラットでは，高頻度刺激でLTPを生じるが，低頻度刺激後に脱増強が生じないために過剰な興奮が起こるものと考えられている[73]．

3）運動合併症の発症要因

前述のように，主たる発症要因は半減期の短い

levodopaなどによる間欠的dopamine受容体刺激である．また早期PD患者にlevodopa合剤を150 mg，300 mg，600 mgの3群に分け40週間投与したELLDOPA研究では，600 mg投与群で有意に運動合併症が増加しており，levodopa投与量は発症要因の一つと考えられる[45]．同様に早期PD患者にlevodopa・carbidioa・entacaponeを投与したSTRIDE PD研究[74]の結果を分析したところ，ジスキネジア発症の要因は，若年，levodopa高用量，低体重，女性，UPDRS Part II（ADLを評価）高得点などで，wearing offは，若年，UPDRS Part II高得点，levodopa高用量，女性，UPDRS Part III（運動症状を評価）高得点であった[75]．ジスキネジアは体重あたり4 mgのlevodopaを超えると増加し，6 mgから8 mg以上ではプラトーになる[75]．さらに前述のようにシナプス後部の受容体側の要因として，D1受容体が関与している事より，D1受容体に親和性のある薬剤は発症要因になる可能性がある．

4）治療

前述の通り，運動合併症を起こす大きな要因は，levodopaの半減期が短いことである．線条体にあるdopamineニューロン終末部におけるdopamine保持能力の低下は疾患の進行に伴って仕方が無いので，投与する抗PD剤の種類，投与方法を工夫し，血中濃度を安定化させることが重要である．即ち，levodopaの分割投与，血中半減期の長い薬剤の開発，薬剤の持続投与などである．血中濃度を安定化させることは即ち，線条体のピークとトラフの差を極力小さくする投与法で，これにより線条体におけるCDSが実現される．具体的には，速放錠から徐放錠へ(pramipexol ER，ropinirol CR），貼付剤（rotigotine貼付剤），持続皮下注（apomorphine持続皮下注），腸管注入（levodopaの持続注入（Duodopa®））などである．実際早期PD患者に，半減期の60～90分と短いlevodopaで治療を開始した群と，半減期が6時間から約40時間のドパミンアゴニスト（速放錠）で開始した群では，後者の方が運動合併症は少なかった[76][77]．

5．外科治療

1）外科治療

脳の深部にある大脳基底核の一部を凝固・破壊あるいは電極を挿入し，高頻度の電気刺激を持続的に与えることにより，PDの運動症状の改善を図る治療法である．脳凝固療法と脳深部刺激療法（Deep Brain Stiumulation：DBS）があるが，最近は主にDBSが用いられている．

2）DBS

DBSは全世界では100,000人以上，本邦では2000年4月に保険適応を受けおり，約7,000人の患者に実施されている．DBSの適応基準は，①PDである（levodopaに反応すること），②日内変動が出現しており，ジスキネジアが高度である，③副作用により増薬が困難である，④うつや認知症などの精神症状がない，⑤原則的には70歳以下（75歳前後でも行うケースあり）などである．刺激部位は主に視床下核と淡蒼球で，それぞれ視床下核刺激術（STN-DBS），淡蒼球刺激術（GPi-DBS）と呼ばれている．2011年のガイドラインによると，①薬物治療にて改善が不十分な主要運動症状ならびに運動症状の日内変動とジスキネジアに対しては，両側STN-DBSと両側GPi-DBSが推奨される．STN-DBSの方がGPi-DBSより全般的な効果は高い傾向がある．levodopaに対する反応性がよく，手術時年齢が若いほど手術効果も高い傾向がある．②上記に加えさらに薬物量の減量を目的とする場合には両側STN-DBSが推奨される．③一側の主要運動症状ならびに運動症状の日内変動とジスキネジアの軽減を目的とする場合は，症状の強い側と反対側のSTN-DBS，GPi-DBS，淡蒼球破壊術が推奨される[2]．

3）早期DBS

これまではDBSを受ける患者の多くは，罹病期間が10～15年，運動合併症出現後5～10年程度であったが，最近運動合併症発症3年以内のPD患者にSTN-DBSを行った研究（EARLYSTIM臨床研究）が報告された[78]．STN-DBS群（平均52.9歳）では薬剤調整群（平均52.2歳）と比較し，2年後のQOL，運動障害，ADLのスコア，levodopa誘発の運動合併症，生活に支障のあるジスキネジアのないオン時間が有意に勝っていた．しかし，inclusion criteriaの問題などが

あり，現時点ではEARLYSTIM研究に対する評価は定まっていない[79]．早期DBSについては今後さらに検討される課題であろう．

6. 新しい治療法

1）遺伝子治療

PDに対する遺伝子治療は，既にいくつかのプロトコールが治療研究として開始されている．候補遺伝子としては，①dopamineに関連する補酵素群（AADC, TH, GCH：guanosine triphosphate cyclohydrolase I）[80]，②視床下核の興奮を抑制するDBSの作用機序と類似した酵素（GAD：glutamic acid decarboxylase）[81]，③神経細胞死を抑制する分子（neuturin，細胞死抑制遺伝子，α-synuclein阻害剤など）[82]，④劣勢遺伝性PDで欠損した遺伝子（*parkin*など）[83]，などがある．

2）再生医療

PDの再生医療としては，dopamineを作る細胞そのものを補充する方法と，dopamineを脳内で作らせる細胞の元になる細胞を移植する方法がある．前者の候補細胞として胎児中脳黒質細胞が，後者はES細胞，iPS細胞，骨髄由来間葉系幹細胞などがある．胎児中脳黒質細胞を用いた移植治療は1987年スウェーデンのルンド大学で行われて以降，欧米を中心に行われて来た[84)85]．少数例の報告では，運動症状の改善効果がみとめられ，DBSが普及する以前には薬物治療に代わる画期的な治療として注目された[84)〜86]．しかし一人の患者の治療に使用する胎児細胞を得るには数人の人工流産が必要であるため，ドナー細胞の供給が困難であった．さらに，胎児細胞移植の二重盲検試験では，当初期待されたほどの効果は得られず，有害事象としてジスキネジアが多く発現した[87]ため2003年以降は中止されていた．しかし欧州では，より選択的にdopamine細胞を準備できるか，適応患者の選別，免疫療法などを確立するためにTRANSNEURO研究がスタートし[88]，2013年に10年ぶりとなる移植が施行された[89]．

本邦ではiPS細胞の移植治療応用が計画されている[90]．iPS細胞作成の時間，コストなどを考慮して，他家移植が検討されている．今後の研究の成果を期待したい．

著者のCOI（Conflict of Interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

1）Parkinson J: An Essay on the Shaking Palsy, Whittingham and Rowland, London, 1817.
2）パーキンソン病治療ガイドライン作成委員会：パーキンソン病治療ガイドライン 2011, 医学書院, 東京, 2011.
3）Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W: MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord 2015; 30 (12): 1591–1601.
4）Lehéricy S, Sharman MA, Dos Santos CL, Paquin R, Gallea C: Magnetic resonance imaging of the substantia nigra in Parkinson's disease. Mov Disord 2012; 27: 822–830.
5）Ohtsuka C, Sasaki M, Konno K, Koide M, Kato K, Takahashi J, et al.: Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging. Neurosci Lett 2013; 541: 93–98.
6）Wieland DM, Wu J-I, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH: Radiolabeled adrenergic neuron blocking agents: adrenomedullary imaging with [^{131}I] iodobenzylguanidine. J Nucl Med 1980; 21: 349–353.
7）廣澤弘七郎，田中　健，久田欣一，分校久志：心臓における交感神経系診断用放射性医薬品　^{123}I-MIBGの臨床的評価について—多施設による共同研究—．核医学　1991; 28: 129–144.
8）Minardo JD, Tuli MM, Moch BH, Weiner RE, Pride HP, Wellman HN, et al.: Scintigraphic and electrophysiological evidence of canine myocardial sympathetic denervation and reinnervation produced by myocardial infarction or phenol application. Circulation 1998; 78: 1008–1019.
9）Schofer J, Spielmann R, Schuchert A, Weber K, Schluter M: Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: A noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 1252–1258.
10）Merlet P, Valette H, Dubobis-Randé J-L, Moyse D, Duboc D, Dove P, et al.: Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. J Nucl Med 1992; 33: 471–477.
11）Mantysaari M, Kuikka J, Mustonen J, Tahvanainen K:

Vanninen: Noninvasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic patients using ^{123}I-metaiodobenzylguanidine. Diabetes 1992; 41: 1069–1075.

12）高野弘基，吉村菜穂子：^{123}I-MIBG 心筋シンチグラフィーにて著明な心臓への集積低下を認めた純粋型進行性自律神経失調症の 1 例．臨床神経　1993; 33: 784–786.

13）Hakusui S, Yasuda T, Yanagi T, Tohyama J, Hasegawa Y, Koike Y, et al.: A radiological analysis of heart sympathetic functions with *meta*-[^{123}I] iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. J Auton Nerv Syst 1994; 49: 81–84.

14）織茂智之，小沢英輔，中出荘十：パーキンソン病における ^{123}I-metaiodobenzylguanidine 心筋シンチグラフィー．医学のあゆみ　1996; 179: 1728–1729.

15）Yoshida M, Fukumoto Y, Kuroda Y, Ohkoshi N: Sympathetic denervation of myocardium demonstrated by ^{123}I-MIBG scintigraphy in pure progressive autonomic failure. Eur Neurol 1997; 38: 291–296.

16）Yoshita M, Hayashi M, Hirai S: Decreased myocardial accumulation of ^{123}I-metaiodobenzyl guanidine in Parkinson's disease. Nucl Med Commun 1998; 19: 137–142.

17）Yoshita M: Differentiation of idiopathic Parkinson's disease from striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy using iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. J Neurol Sc 1998; 155: 60–67.

18）Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Sugimoto T, Mizusawa H: ^{123}I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 189–194.

19）Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lücking CH: Cardiac uptake of [^{123}I] MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. Neurology 1999; 53: 1020–1025.

20）Taki J, Nakajima K, Hwang E-H, Matunari H, Komai K, Yoshita M, et al.: Peripheral sympathetic dysfunction in patients with Parkinson's disease without autonomic failure is heart selective and disease specific. Eur J Nucl Med 2000; 27: 566–573.

21）Takatsu H, Nishida H, Satomi K: Differentiation of Parkinson's disease from multiple-system atrophy measuring cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine accumulation. JAMA 2000; 284: 44–45.

22）Watanabe H, Ieda T, Katayama T, Takeda A, Aiba I, Doyu M, et al.: Cardiac ^{123}I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) uptake in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 781–783.

23）Yoshita M, Taki J, Yamada M: A clinical role for [^{123}I] MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71: 583–588.

24）Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Hattori H, Tsuchiya K, Taki K, et al.: [^{123}I] MIBG myocardial scintigraphy differentiates corticobasal degeneration from Parkinson's disease. Intern Med 2003; 42: 127–128.

25）Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamas C, Alibelli MJ, Berry I, Montasruc J-L, et al.: Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. Mov Disord 2003; 18: 890–897.

26）Orimo S, Suzuki M, Inaba A, Mizusawa H: ^{123}I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. Parkinsonism Relat Disord 2012; 18: 949–950.

27）織茂智之：パーキンソン病の画像診断．カレントテラピー　2015; 33: 20–25.

28）Orimo S, Amino T, Itoh Y, Takahashi A, Kojo T, Uchihara T, et al.: Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. Acta Neuropathol 2005; 109: 583–588.

29）織茂智之：DaT-scan があれば MIBG 心筋シンチグラフィはいらないか.「不要」とする立場から．Frontier in Parkinson Disease　2015; 8: 20–24.

30）Tijero B, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Fernández-González C, Somme J, Llorens V, et al.: Cardiac sympathetic denervation in symptomatic and asymptomatic carriers of the E46K mutation in the α-synuclein gene. Parkinsonism Relat Disord 2013; 19: 95–100.

31）Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, Mori F, Ikeuchi T, Onodera O, et al.: Cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease linked to *SNCA* duplication. Acta Neuropathol 2008; 116: 575–577.

32）Orimo S: Pathological background of reduced cardiac MIBG uptake, In: Clinical Assessment of Autonomic Nervous System, Iwase S, Hayano J, Orimo S (eds), Springer, Tokyo, (in press), .

33）Orimo S, Amino T, Yokochi M, Kojo T, Uchihara T, Takahashi T, et al.: Preserved cardiac sympathetic nerve accounts for normal cardiac uptake of MIBG in PARK2. Mov Disord 2005; 20: 1350–1353.

34）Okuda K, Nakajima K, Hosoya T, Ishikawa T, Konishi T, Matsubara K, et al.: Semi-automated algorithm for calculating heart-to-mediastinum ratio in cardiac Iodine-123 MIBG imaging. J Nucl Cardiol 2011; 18: 82–88.

35）Nakajima K, Okuda K, Matsuo S, Yoshita M, Taki J, Yamada M, et al.: Standardization of metaiodobenzylguanidine heart to mediastinum ratio using a calibration phantom: effects of correction on normal databases and a multicentre study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012; 39: 113–119.

36）Booij J, Tissingh G, Boer GJ, Speelma JD, Stoof JC, Janssen AG, et al.: [^{123}I] FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 133–140.

37）Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kuhn A, Ludemann L, Arnold G, et al.: Combined ^{123}I-FP-CIT and ^{123}I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. J Neural Transm 2005; 112: 677–692.

38）Cummings JL, Henchcliffe C, Schaier S, Simuni T, Waxman A, Kemp P: The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration. Brain 2011; 134: 3146–3166.

39）Bajaj N, Hauser RA, Grachev ID: Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (^{123}I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84 (11): 1288–1295.

40）Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, et al.: Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [^{123}I]-FP-CIT SPECT imaging: the [^{123}I]-FP-CIT study group. Mov Disord 2000; 15: 503–510.

41）Brigo F, Matinella A, Erro R, Tinazzi M: [^{123}I] FP-CIT SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson's disease and vascular, drug-induced parkinsonisms: a meta-analysis. Eur J Neurol 2014; 21: 1369–1390.

42）Marek K, Jennings D, Seibyl J: Long-term follow-up of patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) in the ELLDOPA study. Neurology 2005; 64(Suppl. 1): A274.

43）Parkinson Study Group: A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD Study. Clin Neuropharmacol 2000; 23: 34–44.

44）Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, et al.: Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET Study. Ann Neurol 2003; 54: 93–101.

45）Fahn S, Parkinson Study Group: Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? J Neurol 2005; 252(Suppl 4): 37–42.

46）Marek K, Seibyl J, Eberly S, Oakes D, Shoulson I, Lang AE, et al.: Longitudinal follow-up of SWEDD subjects in the PRECEPT Study. Neurology 2014; 82: 1791–1797.

47）Alonso-Cánovas A, López-Sendón JL, Buisán J, deFelipe-Mimbrera A, Guillán M, García-Barragán N, et al.: Sonography for diagnosis of Parkinson disease-from theory to practice: a study on 300 participants. J Ultrasound Med 2014; 33 (12): 2069–2074.

48）Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R: Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22 (1): 48–54.

49）van de Loo S, Walter U, Behnke S, Hagenah J, Lorenz M, Sitzer M, et al.: Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81 (10): 1087–1092.

50）Doepp F, Plotkin M, Siegel L, Kivi A, Gruber D, Lobsien E, et al.: Brain parenchyma sonography and ^{123}I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. Mov Disord 2008; 23 (3): 405–410.

51）Bor-Seng-Shu E, Pedroso JL, Felicio AC, de Andrade DC, Teixeira MJ, Braga-Neto P, et al.: Substantia nigra echogenicity and imaging of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease: a cross-sectional study. Parkinsonism Relat Disord 2014; 20 (5): 477–481.

52）Okawa M, Miwa H, Kajimoto Y, Hama K, Morita S, Nakanishi I, et al.: Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations. Intern Med 2007; 46 (18): 1527–1531.

53）Ansari KA, Johnson A: Olfactory function in patients with Parkinson's disease. J Chronic Dis 1975; 28 (9): 493–497.

54）Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Ag-

ing 2003; 24: 197–211.
55) Doty RL, Bromley SM, Stern MB: Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria. Neurodegeneration 1995; 4: 93–97.
56) Hawkes CH, Shephard BC: Olfactory evoked responses and identification tests in neurological disease. Ann N Y Acad Sci 1998; 855: 608–615.
57) Muller A, Mungersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T: Olfactory function in Parkinsonian syndromes. J Clin Neurosci 2002; 9: 521–524.
58) Sommer Y, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, et al.: Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. Mov Disord 2004; 19: 1196–1202.
59) Royet JP, Plailly J: Lateralization of olfactory processes. Chem Senses 2004; 29: 731–745.
60) Wang J, You H, Liu JF, Ni DF, Zhang ZX, Guan J: Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with parkinson disease. Am J Neuroradiol 2011; 32: 677–681.
61) Wu X, Yu C, Fan F, Zhang K, Zhu C, Wu T, et al.: Correlation between progressive changes in piriform cortex and olfactory performance in early parkinson's disease. Eur Neurol 2011; 66: 98–105.
62) Wattendorf E, Welge-Lussen A, Fiedler K, Bilecen D, Wolfensberger M, Fuhr P, et al.: Olfactory impairment predicts brain atrophy in parkinson's disease. J Neurosci 2009; 29: 15410–15413.
63) Doty RL: Olfaction in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2007; 13(Suppl 3): S225–228.
64) Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, Nishio Y, Hosokai Y, Kanno S, et al.: Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. Brain 2012; 135: 161–169.
65) 深井陽子，服部高明，坂本昌己，稲葉　彰，織茂智之：罹病期間５年以上の Parkinson 病においても嗅覚障害と心臓交感神経障害は相関する．神経内科　2012; 77 (5): 542–546.
66) Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J: Rapid eye movement sleep behavior disorder as a biomarker for neurodegeneration: the past 10 years. Sleep Med 2013; 14: 76376–76377.
67) Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW: Delayed emergence of a parkinsonian disorders in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. Neurology 1996; 46: 388–393.
68) Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Kobayasi M, Nakamura M, Inoue Y, et al.: The REM sleep behavior disorder screening questionnaire: validation study of a Japanese version. Sleep Med 2009; 10 (10): 1151–1154.
69) Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, et al.: Pathophysiology of REM sleep behavior disorder and relevance to neurodegenerative disease. Brain 2007; 130: 2770–2788.
70) Berg D, Postuma R, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al.: MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. Movement Disorders 2015; 30 (12): 1600–1611.
71) Schapira AH, Obeso J: Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: A need for reappraisal? Ann Neurol 2006; 59: 559–562.
72) Olanow CW, Hauser RA, Jankovic J, Langston W, Lang A, Poewe W, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed-start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO study): rationale, design, and baseline characteristics. Mov Disord 2008; 23 (15): 2194–2201.
73) Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, Tambasco N, Picconi B: Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap. Lancet Neurol 2010; 9 (11): 1106–1171.
74) Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, et al.: Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. Ann Neurol 2010; 68 (1): 18–27.
75) Olanow WC, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, et al.: Factors predictive of the development of levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. Mov Disord 2013; 28: 1064–1071.
76) Parkinson Study Group: Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. JAMA 2000 18; 284 (15): 1931–1938.
77) Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessl A, Watts RL, Poewe W, et al.: Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. Mov Disord 2007; 22 (16): 2409–2417.
78) Schüpbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al.: Neurostimulation for

Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med 2013; 368: 610–622.
79) Mestre TA, Espay AJ, Marras C, Eckman MH, Pollak P, Lang AE: Subthalamic nucleus-deep brain stimulation for early motor complications in Parkinson's disease—the EARLYSTIM trial: early is not always better. Mov Disord 2014; 29 (14): 1751–1756.
80) Eberling JL, Jagust WJ, Christine CW, Starr P, Larson P, Bankiewicz KS, et al.: Results from a phase I safety trial of hAADC gene therapy for Parkinson disease. Neurology 2008; 70: 1980–1983.
81) Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, Fitzsimons HL, Mattis P, Lawlor PA, et al.: Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. Lancet 2007; 369: 2097–2105.
82) Marks WJ Jr, Ostrem JL, Verhagen L, Starr PA, Larson PS, Bakay RA, et al.: Safety and tolerability of intraputaminal delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial. Lancet Neurol 2008; 7: 400–408.
83) Mochizuki H, Hayakawa H, Migita M, Shibata M, Tanaka R, Suzuki A, et al.: An AAV- derived Apaf-1 dominant negative inhibitor prevents MPTP toxicity as antiapoptotic gene therapy for Parkinson's disease. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 10918–10923.
84) Lindvall O, Rehncrona S, Brundin P, Gustavii B, Astedt B, Widner H, et al.: Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and a 6-month follow-up. Arch Neurol 1989; 46 (6): 615–631.
85) Lindvall O, Brundin P, Widner H, Rehncrona S, Gustavii B, Frackowiak R, et al.: Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. Science 1990; 247: 574–577.
86) Freed CR, Breeze RE, Rosenberg NL, Schneck SA, Kriek E, Qi JX, et al.: Survival of implanted fetal dopamine cells and neurologic improvement 12 to 46 months after transplantation for Parkinson's disease. N Engl J Med 1992; 327: 1549–1555.
87) Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, et al.: Transplantation of embryonic dopamine neurons for treatment of severe Parkinson's disease. NEJM 2001; 344: 710–719.
88) Moore SF, Guzman NV, Mason SL, Williams-Gray CH, Barker RA: Which patients with Parkinson's disease participate in clinical trials? One centre's experiences with a new cell based therapy trial (TRANSEURO). J Parkinsons Dis 2014; 4 (4): 671–676.
89) Barker RA, Drouin-Ouellet J, Parmar M: Cell-based therapies for Parkinson disease—past insights and future potential. Nat Rev Neurol 2015; 11 (9): 492–503.
90) 高橋　淳：iPS 細胞をもちいたパーキンソン病の再生医療．臨床神経　2013; 53: 1009–1012.