

パーキンソン病の診断と治療の新たな展開

織茂 智之^{1)*}

要旨：パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の新しい診断法と治療について解説した。画像では、神経メラニン画像, *meta*-iodobenzylguanidine (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, 経頭蓋黒質超音波検査, 重要な非運動症状の嗅覚低下やレム睡眠行動異常症, Movement Disorder Society (MDS) から発表された新しいPDの臨床診断基準について解説した。新たな治療としては、最近上市された抗PD薬と治療中の薬剤の紹介, 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ドパミン刺激療法の意義と治療法の実際, 手術療法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を紹介した。

(臨床神経 2017;57:259-273)

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, レム睡眠行動異常症, 持続的ドパミン受容体刺激

はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) とは, 1817年James Parkinsonによって“AN ESSAY ON THE SHAKING PALSY”に始めて記載された疾患で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, 運動緩慢, 振戦, 筋強剛, 姿勢保持障害などの運動症状と嗅覚障害, 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では神経細胞体や神経線維に 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人程度とされている。

PDの診療については, 本邦では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診断と治療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の新たな診断と治療を中心に解説する。

パーキンソン病診断の新たな展開

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, レボドパ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, *meta*-iodobenzylguanidine (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入れられている³⁾。本稿では, 補助診断法として, 画像診断では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, レム睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder; RBD) を判定する検査などについて, 次いで診断基準について解説する。

1. 補助診断法

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

*Corresponding author: 公立学校共済組合関東中央病院神経内科 [〒158-8531 東京都世田谷区上用賀 3-24-13]

¹⁾ 公立学校共済組合関東中央病院神経内科

(Received October 8, 2016; Accepted March 21, 2017; Published online in J-STAGE on May 26, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.000969

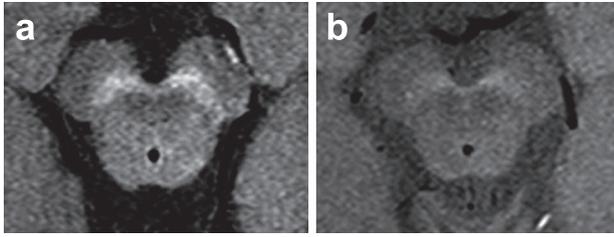


Fig. 1 Neuromelanin imaging in Parkinson's disease.

High intensity area is observed in the substantia nigra of a control subject (a: 76 years of age, woman), while high intensity area is very narrow in the substantia nigra of a patient with Parkinson's disease in Hoehn-Yahr stage 2 (b: 75 years of age, man) (quoted from ref. 7 with permission).

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, 神経メラニン画像是 3 テスラの MRI (first spin-echo T_1) で神経メラニンを描出する撮像法で, PD の早期診断, 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, 黒質と青斑核 (locus coeruleus; LC) 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。また神経メラニン画像是用い, 自動セグメンテーションにより黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta; SNc) および LC を同定しその体積を測定したところ, 重症度の高い側と対側の SNc 体積は PD とコントロールを感度 91~92%, 特異度 89% で鑑別する事が出来た⁶⁾。本撮像法は PD の早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。Fig. 1 は PD のメラニン画像である。正常コントロール (Fig. 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 (Fig. 1b: 75 歳男性) では高信号域が非常に狭くなっている⁷⁾。

2) MIBG 心筋シンチグラフィ

a. 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。MIBG は guanethidine 類似の構造式をもつ noradrenaline (NA) の生理的アナログで⁸⁾, 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。¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ (MIBG 心筋シンチグラフィ) は MIBG に ¹²³I を標識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⁹⁾。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^{10)~12)}, 糖尿病性ニューロパチーの自律神

経障害¹³⁾, 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^{14)~27)}。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の鑑別に有用であることが報告されている^{15)16)18)~27)}。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。

b. 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²⁸⁾。Fig. 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 (Fig. 2b), DLB (Fig. 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 (Fig. 2d), PSP (Fig. 2e), CBD (Fig. 2f), ET (Fig. 2g), アルツハイマー病 (Alzheimer disease; AD) (Fig. 2h) では正常コントロール (Fig. 2a) と同様心臓の MIBG 集積は正常で, H/M 比も正常である²⁹⁾。

c. MIBG 集積低下の病理形態学的根拠

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³⁰⁾, 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。Fig. 3 は PD および類縁疾患における心外膜神経束の tyrosine hydroxylase (TH) 染色である。PD (Fig. 3b) ではコントロール (Fig. 3a) や他の変性疾患に伴うパーキンソン症候群 (Fig. 3c~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・脱神経が認められる³¹⁾。さらに生前に MIBG 心筋シンチグラフィを撮像し, 剖検で確認された 23 例の Lewy 小体病の検討では, 早期像では 21/23 (91.3%), 後期像では 22/23 (95.7%) の患者で MIBG 集積が低下しており, また MIBG 集積低下の程度と心臓交感神経の脱神経の程度が正の相関を示した³²⁾。

d. 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³⁰⁾。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³⁰⁾。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)³³⁾, PARK4 (α -synuclein の遺伝子重複)³⁴⁾ で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) では心臓交感神経は保たれ, MIBG の集積は正常である³⁵⁾。PARK8 (*LRRK2* の遺伝子変異) では MIBG 集積正常例と低下例が報告されているが, I2020T 変異を持つ Sagamihara 家系では, 神経系に Lewy 小体が存在する患者では心臓交感神経の変性が

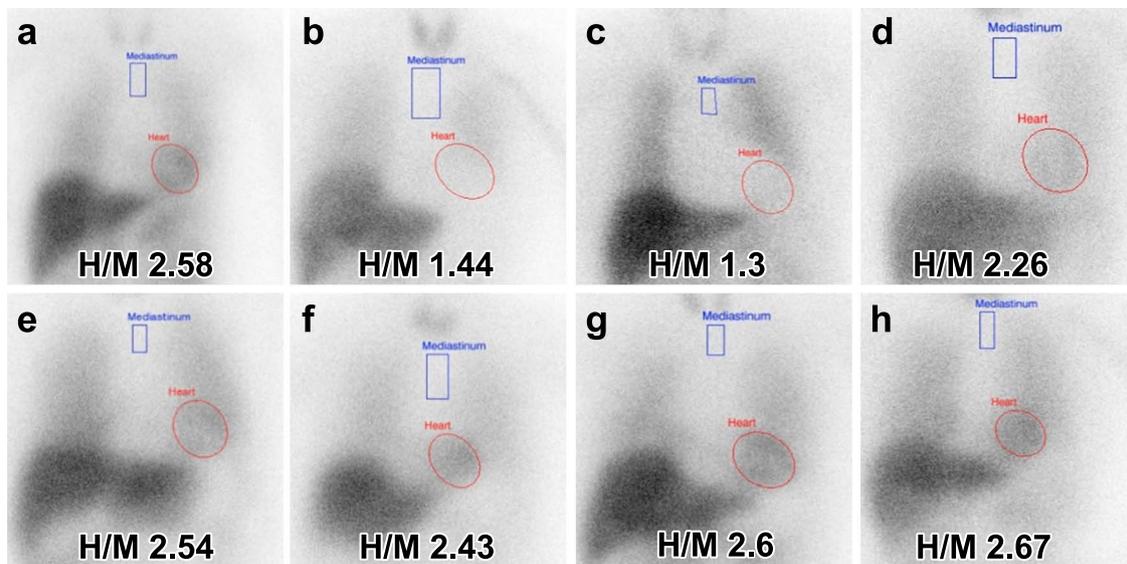


Fig. 2 *meta*-iodobenzylguanidine (MIBG) cardiac scintigraphy in Parkinson's disease and related disorders (anterior planar image in the early phase).

Cardiac MIBG uptake is markedly reduced in Parkinson's disease (b) and dementia with Lewy bodies (c), and the heart/mediastinum (H/M) ratios are less than 2. While, cardiac MIBG uptake is normal in multiple system atrophy (d), progressive supranuclear palsy (e), cortico-basal degeneration (f), essential tremor (g), and Alzheimer disease (h) as well as a control subject (a), and the H/M ratios of these diseases are more than 2. (quoted from ref. 29 with permission).

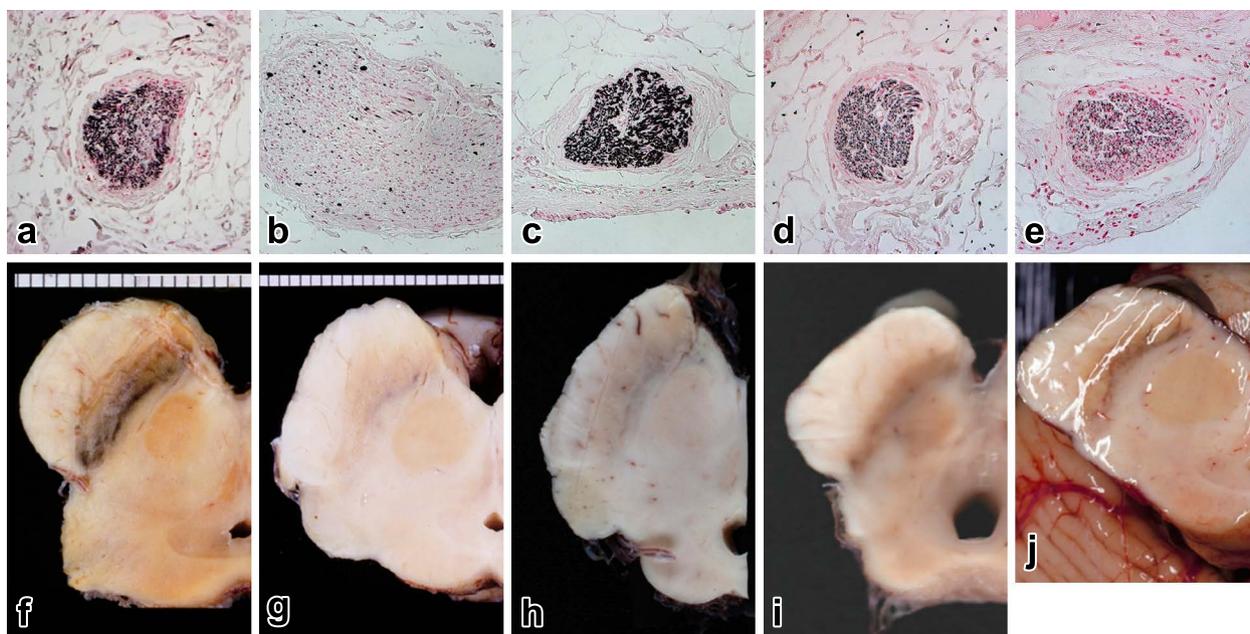


Fig. 3 Tyrosine hydroxylase (TH) immunostaining of epicardial nerve fascicles and macroscopic findings of the midbrain in neurodegenerative parkinsonian syndrome.

TH-immunoreactive nerve fascicles are markedly decreased in Parkinson's disease (b) in contrast to a control subject (a) and the other neurodegenerative parkinsonian syndromes (c, d, e). Depigmentation of the midbrain due to degeneration of melanin containing dopaminergic neurons is observed in neurodegenerative parkinsonian syndromes (g, h, i, j) in contrast to a control subject (f) (quoted from ref. 31 with permission).

認められ、Lewy 小体が存在しない患者では心臓交感神経の変性は認められなかった³⁶⁾。このように、心臓交感神経の変性をとらえる 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。

e. MIBG 心筋シンチグラフィの標準化

MIBG 心筋シンチグラフィの 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 (region of interest; ROI) 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。このため他の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³⁷⁾³⁸⁾。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ている。

3) DAT シンチグラフィ

a. DAT シンチグラフィ

黒質のドパミン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、黒質線条体ドパミン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。

b. 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 Figs. 3f~j のように黒質線条体ドパミン神経が変性するために³¹⁾、線条体の ioflupane 集積が低下する^{39)~42)}。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、血管性パーキンソン症候群 (vascular parkinsonism; VP) では集積正常と低下例が報告されている^{41)~44)}。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が、正常の 50% 程度に低下しており、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。

c. SWEDDs (scan without evidence of dopaminergic deficits)

SWEDDs とは、PD の臨床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ドパミン機能の異常が認められない病態のことである⁴⁵⁾。欧州と米国で行われた抗 PD 薬の三つの臨床試験、CALM-PD⁴⁶⁾、REAL-PET⁴⁷⁾、ELLDOPA⁴⁸⁾ 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 ¹⁸F-dopa PET) が正常、即ち黒質ドパミン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⁴⁵⁾。このうち ELLDOPA 研究では 21/142 (15%) の患者が SWEDDs で、その後 9 ヶ月 (19/19)、48 ヶ月 (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⁴⁵⁾。

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 ヶ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⁴⁹⁾。SWEDDs 患者は DAT シンチグラフィ異常を示す患者に比べて、ベースラインの Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) トータル・運動スコアが低く、静止時振戦が少なく、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った⁴⁹⁾。Fig. 4 は各疾患における DAT シンチグラフィ画像である。ET (Fig. 4a)、薬剤性パーキンソン症候群 (Fig. 4b)、SWEDDs (Fig. 4c)、AD (Fig. 4d) では ioflupane の集積は正常であるが、PD (Fig. 4e)、MSA (Fig. 4f)、PSP (Fig. 4g)、DLB (Fig. 4h) では ioflupane の集積は低下している⁷⁾。

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)⁵⁰⁾。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⁵¹⁾。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⁵²⁾。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 シンチグラフィによる ioflupane の集積とは関連がないと報告されている⁵³⁾⁵⁴⁾。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⁵⁵⁾。

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群との鑑別上重要な症候である。嗅覚障害は 1975 年 Ansari らにより初めて報告されていたが⁵⁶⁾、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⁵⁷⁾ 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^{58)~60)}、MSA, PSP, CBD, VP, ET との鑑別になりうる。本邦では odor stick identification test for Japanese (OSIT-J) 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 例の黒質線条体ドパミン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⁶¹⁾。

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、扁桃核、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

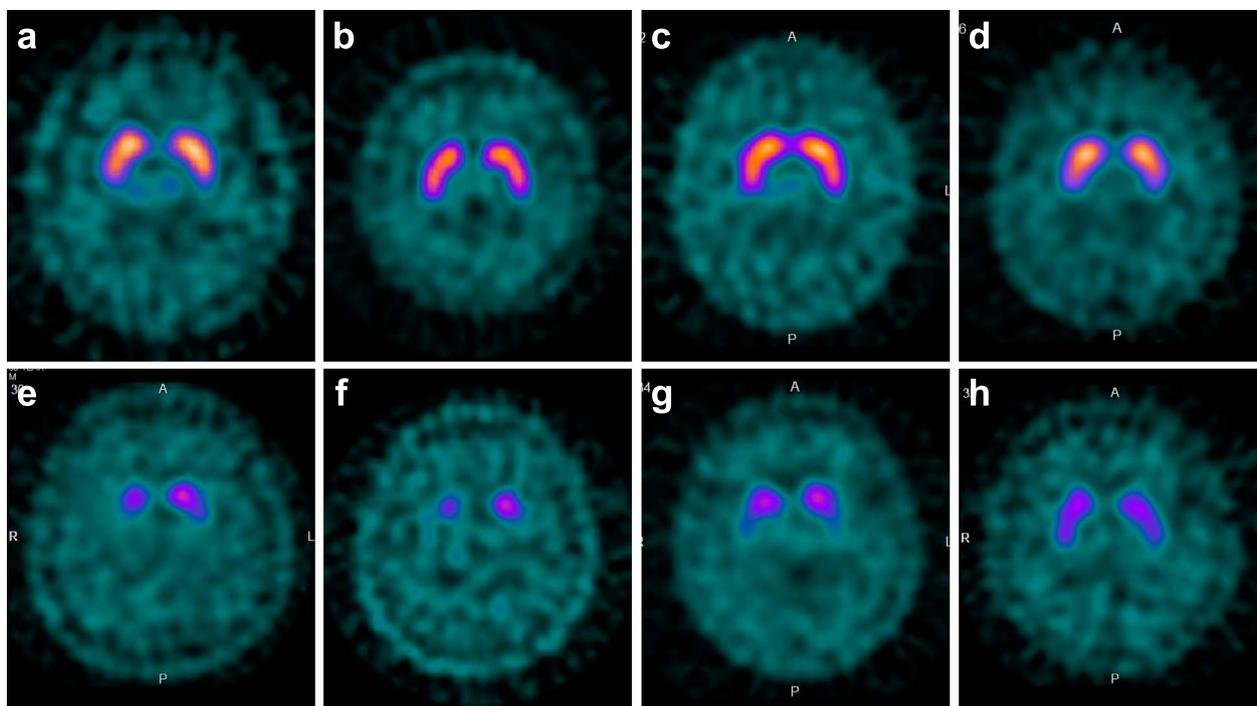


Fig. 4 Dopamine transporter scintigraphy in Parkinson's disease and related disorders.

Striatal ioflupane uptake is well preserved in essential tremor (a), drug-induced parkinsonian syndrome (b), scan without evidence of dopaminergic deficits (SWEDDs) (c), and Alzheimer disease (d), while it is reduced in Parkinson's disease (e), multiple system atrophy (f), progressive supranuclear palsy (g), and dementia with Lewy bodies (h) (quoted from ref. 7 with permission).

クを形成し⁶²⁾、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患者の嗅覚機能は、嗅球⁶³⁾や眼窩前頭野⁶⁴⁾、初期のPD患者では右の梨状葉⁶⁴⁾⁶⁵⁾、進行期のPD患者では右の扁桃体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レボドパを含め、有効な薬物治療はない⁶⁶⁾。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⁶⁷⁾、これをうけて2013年からDonepezil Application for Severe Hyposmic Parkinson Disease (DASH-PD)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、ドネペジル投与群とプラセボ投与群の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⁶⁸⁾。

6) RBD

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。RBDは α -synucleinopathyに高頻度に認められる。PDでは33~60%⁶⁹⁾、DLBでは50~80%⁶⁹⁾、病理学的に確定診断されたDLBでは76%⁷⁰⁾とLewy小体病で多く認められ、さらにMSAでは病歴などによる診断では62~84%、睡眠ポリソムノグラフィ(後述)による診断で79~94%と非常に多く認められる⁷¹⁾。剖検で確認された172例のRBD患者の検討では、170例が神経変性疾患で、このうちLewy小体病(他疾患の合併例を含む)が80%、MSAが11%とその多くは α -synucleinopathyであった⁷²⁾。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。またRBDは病早期あるいは運動症状発症前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⁷³⁾。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の早期症候であるとした⁷⁴⁾。

Iranzo らによる idiopathic RBD (iRBD) 患者 174 例を対象に経過観察を行った研究では、 α -synucleinopathy への移行率は 5 年後には 33%、10 年後には 76%、14 年後には 91% と推定された⁷⁵⁾。RBD は、睡眠ポリソムノグラフィ (睡眠時における脳波、呼吸、脚の筋収縮、顎の筋収縮、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⁷⁶⁾。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⁷⁷⁾。

2. 診断基準

本邦では 1995 年に厚生労働省特定疾患・神経変性疾患調査研究班による PD の診断基準が作成された⁷⁸⁾。これによると、次の 1~5 のすべてを満たすものを PD と診断する。1. 経過は進行性である。2. 自覚症状 (a. 安静時のふるえ、b. 動作が緩慢で拙劣、c. 歩行が緩慢で拙劣) で、いずれか一つ以上がみられる。3. 神経所見 (a. 毎秒 4~6 回の安静時振戦、b. 無動・寡動、c. 歯車現象を伴う筋固縮、d. 姿勢・歩行障害) で、いずれか一つ以上がみられる。4. 抗 PD 剤による治療で、自覚症状、神経所見に明らかな改善がみられる。5. 鑑別所見で、一般検査に特異的な異常はなく、脳画像 (CT, MRI) に明らかな異常はない。脳血管障害性のもの、薬物性のもの、その他の脳変性疾患のいずれでもない、などである。世界的には 1992 年に作成された UK Parkinson's Disease Society Brain Bank の PD 臨床診断基準が広く用いられてきた⁷⁹⁾。Step 1 としてパーキンソニズムがあるかどうかを診断する。運動緩慢があり、加えて筋強剛、4~6 Hz の静止時振戦、姿勢保持障害 (視覚障害、平衡障害、小脳失調、位置覚障害によらない) のうちの一つがあればパーキンソニズムがあるとする。その上で、step 2 として 1~16 の除外基準を満たし、さらに step 3 で一側の症候で発症、静止時振戦の存在、進行性の経過、発症時にみられた症候の左右差が継続している、レボドパによる運動症状の明らかな改善 (70~100% の改善)、5 年以上にわたりレボドパの効果が持続、発症から 10 年以上の経過、の七つのうちの三つ以上あれば臨床的に PD と診断される。その後、PD の病態の解明、画像診断法の進歩などにより新しい診断基準作成への要請が高まって来ていた。このような中 2015 年 MDS により PD の新しい診断基準が報告された。この診断基準では、診断の特異度を最大限に高める (少なくとも 90% 以上) ことを目指した厳格な診断基準 (臨床的に確実な PD : Clinically Established PD) と、感度・特異度の両方が少なくとも 80% 以上となることを目指した実用的な診断基準 (臨床的にほぼ確実な PD : Clinically Probable PD) の二つのレベルから成っている。まずパーキンソニズムがあるかどうか

かの診断を行うが、この基準では、PD の早期には認められない姿勢保持障害は除外された。その上で、四つの支持的基準 (Supportive criteria)、九つの絶対的除外基準 (Absolute exclusion criteria)、10 の相対的除外基準 (Red flags) の組み合わせにより診断される (Table 1)⁸⁰⁾。詳細は原著⁸⁰⁾を参照されたい。

パーキンソン病治療の新たな展開

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手術療法、リハビリテーション、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ドパミンを増加させることで、ドパミンの前駆物質であるレボドパを投与する (ドパミン補充療法)。その他、ドパミンと同様の作用を有するドパミンアゴニスト、ドパミンの放出を促す薬 (アマンタジン)、ドパミンの分解をおこす物質の阻害剤 (セレギリン、エンタカポン)、非ドパミン系のゾニサミド、アデノシン受容体のアンタゴニストであるイストラデフィリン、またアセチルコリンを減少させる薬 (抗コリン剤) などを用いる。脳深部刺激療法 (deep brain stimulation; DBS) 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、手術療法、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 6 年間 (2011 年 1 月から 2017 年 1 月) に六つの新薬が承認された。四つはドパミンアゴニスト (プラミベキソール徐放錠: ミラベックス LA[®]、ロピニロール徐放錠: レキップ CR[®]、アポモルヒネ: アポカイン[®] (皮下注射)、ロチゴチン: 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、後述する持続的ドパミン受容体刺激 (continuous dopaminergic stimulation; CDS) を目指した薬剤である。他の一つは 2013 年 5 月に上市されたアデノシン A_{2A} 受容体阻害剤であるイストラデフィリン (ノウリアスト[®]) で、非ドパミン系に働く新しい機序を有し、レボドパ治療中の患者の off 時間の短縮と、on 時の症状を改善する。もう一つは 2016 年 9 月 1 日に上市された空腸投与用レボドパ・カルビドパ水和物配合剤 (デュオドパ[®] 配合経腸溶液) で、ゲル状にしたレボドパを空腸上部から持続投与することにより、運動合併症を治療あるいは予防しようとする薬剤である。その他、2014 年 7 月に承認されたレボドパ・カルビドパ・エンタカポン配合剤 (スタレボ[®]) は、COMT 阻害剤の

Table 1 Movement Disorder Society (MDS) Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease (PD).

まずパーキンソンニズムとは運動緩慢に加え、静止時振戦あるいは筋強剛の一方ないし両方との組み合わせで定義される。全ての重要な症候は MDS-UPDRS に記載されている通りに診察する必要がある。パーキンソンニズムがあると判断された場合：

臨床的に確実なパーキンソン病 (Clinically Established PD) は以下の条件を要する：

1. 絶対的除外基準 (Absolute exclusion criteria) の項目がない
2. 少なくとも二つの支持的基準 (Supportive criteria) の項目がある
3. 相対的除外基準 (Red flags) の項目がない

臨床的にはほぼ確実なパーキンソン病 (Clinically Probable PD) は以下の条件を要する：

1. 絶対的除外基準の項目がない
2. 相対的除外基準の項目があるが、同数以上の支持的基準の項目がある、すなわち相対的除外基準が1項目ある場合、支持的基準が1項目以上必要である相対的除外基準が2項目ある場合、支持的基準が2項目以上必要である相対的除外基準が3項目以上ある場合、このカテゴリーの適用外である

支持的基準 (Supportive criteria)

1. ドパミン補充療法による明確で劇的な効果が認められる。この基準を満たすためには、初回治療において、患者の運動機能は正常ないしほぼ正常に近いレベルまで改善したことが確認される必要がある。初回治療に対する効果についての明確な記録がない場合、以下を劇的な効果とみなす
 - a. 用量の増量による著明な改善、あるいは減量による著明な増悪がみられる。用量を変更しても軽度の変化でとどまる場合には不十分。これを客観的 (治療の変更により UPDRS パート III のスコアが30%を超える変化) あるいは主観的 (信頼できる患者または介護者より著明な変化が見られたことが確認できる) に記録できる
 - b. 明らかでかつ著明な on と off の変動が見られる。予測可能な薬効減弱時の off がいずれかの時点で認められなくてはならない
2. レボドパ誘発性のジスキネジアが認められる
3. 診察 (過去あるいは現在の診察) により確認される上肢あるいは下肢の静止時振戦が認められる
4. 嗅覚消失、あるいは MIBG 心筋シンチグラフィにおける心臓交感神経の脱神経が認められる

絶対的除外基準 (Absolute exclusion criteria) : これらの所見が存在する場合には PD を除外する

1. 診察上、以下の明らかな小脳症状を認める：小脳性歩行、四肢の運動失調、小脳性の眼球運動障害 (例えば持続性注視誘発眼振、粗大矩形波眼球運動、測定過大の衝動性眼球運動)
2. 下方への垂直性核上性眼球運動障害、または下方への衝動性眼球運動が選択的に遅い
3. 発症5年以内に行動障害型前頭側頭型認知症や原発性進行性失語の診断基準を満たす症候が見られる
4. パーキンソン症状が3年を超えて下肢に局限する
5. ドパミン受容体遮断薬あるいはドパミン枯渇薬の投与歴があり、その投与量および投与期間が薬剤性パーキンソンニズムとして矛盾しない
6. 少なくとも中等度の重症度にもかかわらず高用量のレボドパによる客観的な効果がない、観察可能な反応がみられない
7. 明らかな皮質性感覚障害 (皮膚書字覚障害、一次性的感覚障害を伴わない立体覚障害)、明らかな四肢の観念運動失行、進行性の失語を認める
8. 機能画像でドパミン系の節前機能が正常である
9. パーキンソン症状を起こしうることが知られている他の病態があり、その患者の症状と関連づける事が妥当であると判断される、あるいは評価担当の専門医が十分な診断的評価に基づき、PD 以外の別の症候群である可能性が高いとの判断している

相対的除外基準 (Red flags)

1. 発症5年以内に、常時車椅子を必要とするような歩行障害の急速な進行
2. 5年以上運動症状の進行が全くみられない (ただし治療により症状が安定している場合は除く)
3. 早期の球症状の出現：発症5年以内に、重度の発声障害、構音障害 (発語内容はほぼ常に理解できない) あるいは重度の嚥下障害 (軟食、経鼻胃管あるいは胃瘻による栄養が必要)
4. 吸気時の呼吸障害：日中あるいは夜間の吸気性喘鳴や頻回の深い吸気*
5. 以下の発症5年以内の重度の自律神経障害：
 - a. 起立性低血圧 - 起立3分以内に少なくとも収縮期 30 mmHg あるいは拡張期 15 mmHg の血圧低下が見られ、自律神経障害を来しうる脱水、薬剤あるいは他の疾患が存在しない
 - b. 発症5年以内の重度の尿閉あるいは尿失禁 (女性の場合、長期間持続するあるいは少量の腹圧性尿失禁は除く)、これは単なる機能的尿失禁ではない。男性では尿閉の原因は前立腺疾患ではなく、勃起障害を伴う必要がある
6. 発症3年以内の姿勢保持障害による反復性 (年2回以上) の転倒
7. 発症10年以内にしては不釣り合いな首下がり (ジストニア性) あるいは手足の拘縮
8. 罹病期間が5年に達しても、以下のよく見られる非運動症状を全く認めない、睡眠障害 (睡眠維持困難による不眠、日中の過度の傾眠、レム睡眠行動異常症の症状)、自律神経障害 (便秘、日中の尿意切迫、症候性の起立性低血圧)、嗅覚低下、精神障害 (うつ、不安、幻覚)
9. 他に説明のつかない錐体路徴候、すなわち錐体路障害による脱力あるいは明らかな病的反射亢進 (軽度の反射の左右差および足底反射での伸展のみの場合は除く)
10. 両側対称性のパーキンソン症状：患者あるいは介護者が、発症時に左右差のない両側の症状があったと報告し、かつ診察でも左右差が認められない

基準の適応 (Criteria Application) :

1. Movement Disorder Society の基準で定義されるパーキンソン症状があるか？

はい いいえ

「いいえ」であれば、「臨床的にほぼ確実なパーキンソン病」、「臨床的に確実なパーキンソン病」のいずれとも診断できない。

「はい」の場合：

2. 絶対的除外基準のいずれかを満たすか？

はい いいえ

「はい」であれば、「臨床的に確実なパーキンソン病」、「臨床的に確実なパーキンソン病」のいずれとも診断できない。

「いいえ」の場合：

3. 相対的除外基準の該当項目数

4. 支持的基準の該当項目数

5. 支持的基準が2項目以上あり、かつ、相対的除外基準は存在しないか？

はい いいえ

「はい」であれば、「臨床的に確実なパーキンソン病」の基準を満たす。

「いいえ」の場合：

6. 相対的除外基準が3項目以上あるか？

「はい」であれば、「臨床的にほぼ確実なパーキンソン病」とは診断できない。

「いいえ」の場合：

7. 相対的除外基準の該当項目数は、支持的基準の該当項目数以下か？

はい いいえ

「はい」であれば、「臨床的にほぼ確実なパーキンソン病」の基準を満たす。

エンタカポンとレボドパ・カルビドパ配合剤との合剤である。また 2015 年 12 月にセレギリンの単独使用が保険適応になった。さらに本邦承認薬だが、2015 年 1 月に米国 FDA で、11 月に EMA で承認され既に臨床使用されている IPX066 (Rytary[®]) は、レボドパ/DCI の通常型と持続型 (sustained release; CR) を一つのカプセルに入れることで、効果の発現が早くかつ効果の持続を長くしたレボドパ製剤である。以下主な新薬について解説する。

a. イストラデフィリン

新規作用機序をもつ薬剤で、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有する。アデノシン A_{2A} 受容体は、線条体から淡蒼球外節に投射し間接路を形成する GABA 作動性の線条体出力細胞に特異的に発現している。アデノシン A_{2A} 受容体を刺激すると間接路神経細胞の活動性を高め、結果的には運動を抑制する。従ってイストラデフィリンでアデノシン A_{2A} 受容体を遮断することにより、間接路神経細胞の活動性を低下させ、運動を促進させることにより抗 PD 作用を現す。レボドパで治療中の PD における wearing off の改善に適応があり、20 mg 1 日 1 回内服で 1.31 時間の off 時間の短縮効果があり、40 mg 1 日 1 回内服で on 時の UPDRS part III スコアを 5.7 改善した⁸¹⁾。

b. レボドパ・カルビドパ・エンタカポン配合剤

レボドパ合剤 (レボドパ・カルビドパ) とエンタカポンとの合剤である。エンタカポンは、末梢でレボドパを分解する COMT を阻害し、レボドパの消失を遅らせ、脳内への移行を維持することができる。これにより進行期 PD 患者の wearing off 時の on 時間を 1.4 時間延長することができる。一方早期 PD 患者に対するジスキネジア発症予防効果は得られなかった (Stride-PD 試験)⁸²⁾。成人には、レボドパ・カルビドパ・エンタカポンとして 1 回 50 mg/5 mg/100 mg ~ 200 mg/20 mg/200 mg の間で 1 回 1 または 2 錠を経口投与する。なお、症状により用量及び投与回数調節するが、1 日総レボドパ量として 1,500 mg、総カルビドパ量として 150 mg、総エンタカポン量として 1,600 mg を、投与回数は 1 日 8 回を超えないようにする。

c. 空腸投与用レボドパ・カルビドパ水和物配合剤

経胃瘻空腸内レボドパ持続投与療法は CDS を実現するために開発された治療法で、この際に用いる薬剤が空腸投与用レボドパ・カルビドパ水和物配合剤 (デュオドパ[®] 配合経腸溶液) である。Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) により挿入された腸管チューブを通して薬剤が持続的に空腸に注入されることにより、安定したレボドパの血中濃度が保たれる。携帯型ポンプには、本剤 100 ml (レボドパ 2,000 mg, カルビドパ 500 mg) が充填されたカセットが装着されており、通常 1 カセットで 1 日使用量をまかなえる。海外で行われた進行期 PD 患者 71 例を対象とした無作為化二重盲検ダブルダミー比較試験の結果、12 週間後デュオドパ[®] 群がレボドパ経口内服群と比較して、1.91 時間の off 時間の短縮と日常生活に支障となるジスキネジアのない on 時間を 1.86 時間延長させた⁸³⁾。

d. IPX166

運動合併症の重要な発現要因は、レボドパ (速放錠) の半減期が 60~90 分と短いことである。これを回避するため、海外でレボドパ徐放錠が開発されたが、レボドパ速放錠と比べて、吸収が遅く不安定で、効果発現が遅いなどの欠点があり、あまり浸透していない。IPX066 はカプセルの中にレボドパ/カルビドパの速放性コアと徐放性コアを組み合わせた製剤で、従来のレボドパ速放錠と同等に効果発現が速く、なおかつ効果持続時間も優っている。米国で行われた無作為化二重盲検比較試験によると、IPX066 投与群はレボドパ速放錠投与群と比較して平均 1.17 時間の off 時間短縮効果が認められている⁸⁴⁾。

2) 現在治験中あるいは上市予定の PD の薬剤

ロピニロール塩酸塩貼付剤 (フェーズ 3) は、ロピニロールを貼付剤にした薬剤である。MAOB 阻害剤では、rasagiline (フェーズ 3 終了)、safinamide (フェーズ 3) があるが、後者は α -aminoamide の誘導体で MAOB 阻害作用のほか、ドパミン再取り込み阻害作用やグルタミン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。新しいアデノシン A_{2A} 受容体阻害剤のフェーズ 2 が 2016 年 10 月に開始された。

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、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 では黒質ドパミン神経細胞の変性脱落に伴う線条体ドパミン神経終末の減少、線条体のドパミン量の減少により運動症状が、非ドパミン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、黒質ドパミン神経細胞が 50% 程度に減少し、ドパミン神経終末のドパミン量が 20% 以下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、代償機構が働くためと考えられている⁸¹⁾。代償機構は、線条体でのドパミン代謝回転の増加、ドパミン受容体の感受性の亢進、線条体・淡蒼球の enkephalin 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⁸⁵⁾。このようなことから、早期にドパミン補充療法を行い、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 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⁸⁶⁾。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。このような効果はレボドパにおいても示唆されており、ELLDOPA 研究でレボドパ投与群(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投与群に比し有意に運動スコアの悪化が軽度であったこと⁴⁸⁾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、レボドパ、ドパミンアゴニストまたは MAOB 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

レボドパ、ドパミンアゴニストまたは MAOB 阻害剤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する。①高齢者(概ね65歳以上)や認知症を合併し幻覚・妄想などの精神症状発現のリスクがある場合には、原則的にはレボドパで開始し、改善が不十分なときにはレボドパを増量あるいはドパミンアゴニストまたは MAOB 阻害剤を追加する。②発症が概ね60歳以下など、運動合併症のリスクが高い場合にはドパミンアゴニストまたは MAOB 阻害剤で開始し、改善が不十分なときにはドパミンアゴニストの増量、さらにレボドパを追加する。③その他の抗 PD 剤については、抗コリン剤、アママンタジン、ゾニサミド(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

治療に難渋することがある。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。原則的には薬物治療を行うが、薬物治療抵抗性の場合には手術療法も考慮する。

2) 運動合併症の発症機序 (Fig. 5)

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。レボドパの血中半減期は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レボドパは線条体にあるドパミン神経の終末部に取り込まれ、ここで aromatic amino acid decarboxylase (AADC) によりドパミンに変換されシナプス小胞に蓄えられる。ドパミン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 により余分なドパミンは再取り込みされるため、シナプス間隙のドパミン濃度は一定に保たれる (Fig. 5a)。従って、ドパミン受容体には CDS となる。しかしドパミン神経が変性脱落すると、レボドパはセロトニン神経などに取り込まれ、AADC によりドパミンに変換される (Fig. 5b, c)。しかしセロトニン神経などには D2 自己受容体や DAT がいないため、レボドパから変換されたドパミンは、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、レボドパが供給されるとシナプス間隙のドパミン濃度は高くなり、また供給が途絶えると急激にシナプス間隙のドパミン濃度が低下する。このようにシナプス後部のドパミン受容体は、血中レボドパ濃度に依存したドパミンにより間欠的に刺激(間欠的ドパミン受容体刺激)される (Fig. 5c)。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ドパミン濃度の変動が繰り返されると、その刺激を受けるドパミン受容体、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⁸⁷⁾。最近の動物実験の結果から、生理的状态では高頻度刺激で長期増強(long term potentiation; LTP)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、レボドパ治療により生理的状态に戻る。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⁸⁷⁾。

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レボドパなどによる間欠的ドパミン受容体刺激である。また早期 PD 患者にレボドパ合剤を 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

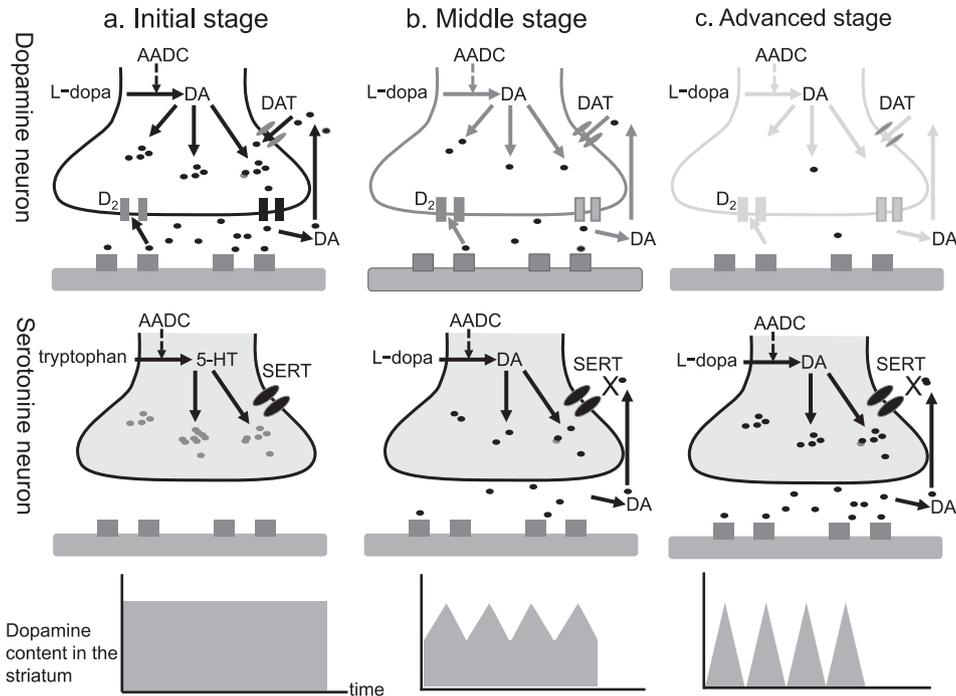


Fig. 5 The pathophysiology of motor fluctuation.

Refer to the text. AADC: aromatic amino acid decarboxylase, DA: dopamine, DAT: dopamine transporter, D_2 : D_2 autoreceptor, HT: hydroxytryptamine, SERT: serotonin transporter.

に運動合併症が増加しており、レボドパ投与量は発症要因の一つと考えられる⁴⁸⁾。同様に早期 PD 患者にレボドパ・カルビドパ・エンタカポンを投与した STRIDE PD 研究⁸²⁾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、レボドパ高用量、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、レボドパ高用量、女性、UPDRS Part III (運動症状を評価) 高得点であった⁸⁸⁾。ジスキネジアは体重あたり 4 mg のレボドパを超えると増加し、6 mg から 8 mg 以上ではプラトーになる⁸⁸⁾。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、 D_1 受容体が関与している事より、 D_1 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) 運動合併症の薬物治療

前述の通り、運動合併症を起こす大きな要因は、レボドパの半減期が短いことである。線条体にあるドパミンニューロン終末部におけるドパミン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、レボドパの分割投与、血中半減期の長い薬剤の投与、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方法で、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 (プラミベキソール徐放錠、ロピニロール徐放錠)、貼付剤 (ロチゴチン貼付剤)、持続皮下注 (アポモ

ルヒネ持続皮下注)、腸管注入 (レボドパの持続注入 (デュオドパ[®])) などである。実際早期 PD 患者に、半減期の 60~90 分と短いレボドパ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⁸⁹⁾⁹⁰⁾。徐放錠については、ロピニロール徐放錠は、進行期の患者においてロピニロール速放錠に比し off 時間を 20% 以上減少させた患者の割合を増加させ⁹¹⁾、またレボドパを 600 mg 未満で 3 年以内服用患者において、レボドパ投与群より有意にジスキネジアの出現を低下させた⁹²⁾。貼付剤については、レボドパとロチゴチン貼付剤の併用群は、レボドパ単独治療群に比し早朝の off のない患者の割合を有意に増加させた⁹³⁾。レボドパ/カルビドパの持続注入 (デュオドパ[®]) については、最適な治療をしたにもかかわらず off 時間が 3 時間を超える重度の運動合併症を有する患者 324 例にレボドパの持続注入を導入したところ、54 週間後 off 時間は 4.4 時間減少、日常生活に支障となるジスキネジアを伴わない on 時間は 4.8 時間 (62.9%) 増加し、日常生活に支障となるジスキネジアを伴う on 時間は 0.4 時間 (22.5%) 減少した⁹⁴⁾。

5) 手術療法

a. 手術療法

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 DBS があるが、最近には主に DBS が用いられている。

b. 脳深部刺激療法

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ており、約 7,000 人の患者に実施されている。DBS の適応基準は、① PD である (レボドパに反応すること)、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 うつなどの精神症状や認知症がない、⑤ 原則的には 70 歳以下 (75 歳前後でも行うケースもあり) 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。レボドパ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⁾。

c. 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 研究) が報告された⁹⁵⁾。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、運動症状、ADL のスコア、レボドパ誘発の運動合併症、生活に支障となるジスキネジアのない on 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⁹⁶⁾。早期 DBS については今後さらに検討される課題であろう。

5. 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、① ドパミンに関連する補酵素群 (AADC, TH, GCH: guanosine triphosphate cyclohydrolase I)⁹⁷⁾、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)⁹⁸⁾、③ 神経細胞死を抑制する分子 (neurturin, 細胞死抑制遺伝子、 α -synuclein 阻害剤など)⁹⁹⁾、④ 劣勢遺伝性 PD で欠損した遺伝子 (*parkin* など)¹⁰⁰⁾、などがある。

2) 再生医療

PD の再生医療としては、ドパミンを作る細胞そのものを補充する方法と、ドパミン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、pluripotential stem cell (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 Lund 大学で行われて以降、欧米を中心に行われて来た⁹⁸⁾⁹⁹⁾。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^{101)~103)}。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¹⁰⁴⁾ ため 2003 年以降は中止されていた。しかし欧州では、より選択的にドパミン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¹⁰⁵⁾、2013 年に 10 年ぶりとなる移植が施行された¹⁰⁶⁾。

本邦では iPS 細胞の移植治療応用が計画されている¹⁰⁷⁾。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。

本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体
講演料：エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、大日本住友製薬株式会社、日本メジフィジクス株式会社

文 献

- 1) Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Whittingham and Rowland; 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. 東京: 医学書院; 2011.
- 3) Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591-1601.
- 4) LeHéricy S, Sharman MA, Dos Santos CL, et al. Magnetic resonance imaging of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:822-830.
- 5) Ohtsuka C, Sasaki M, Konno K, 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) Castellanos G, Fernández-Seara MA, Lorenzo-Betancor O, et al. Automated neuromelanin imaging as a diagnostic biomarker for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:945-952.
- 7) 織茂智之. パーキンソン病の最近の検査, 治療. *日老医誌* 2016;53:195-209.
- 8) Wieland DM, Wu J-I, Brown LE, et al. Radiolabeled adrenergic neuron blocking agents: adrenomedullary imaging with [¹³¹I]iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1980;21:349-353.
- 9) 廣澤弘七郎, 田中 健, 久田欣一ら. 心臓における交感神経系診断用放射性医薬品 ¹²³I-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;28:461-476.
- 10) Minardo JD, Tuli MM, Moch BH, 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.
- 11) Schofer J, Spielmann R, Schuchert A, et al. 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.
- 12) Merlet P, Valette H, Dubobis-Randé J-L, et al. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med* 1992;33:471-477.
 - 13) Mantysaari M, Kuikka J, Mustonen J, et al. Noninvasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic patients using ¹²³I-metaiodobenzylguanidine. *Diabetes* 1992;41:1069-1075.
 - 14) 高野弘基, 吉村菜穂子. ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ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.
 - 15) Hakusui S, Yasuda T, Yanagi T, et al. A radiological analysis of heart sympathetic functions with *meta*-[¹²³I]iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. *J Auton Nerv Syst* 1994;49:81-84.
 - 16) 織茂智之, 小沢英輔, 中出荘十. パーキンソン病における ¹²³I-metaiodobenzylguanidine 心筋シンチグラフィ. *医のあゆみ* 1996;179:949-950.
 - 17) Yoshida M, Fukumoto Y, Kuroda Y, et al. Sympathetic denervation of myocardium demonstrated by ¹²³I-MIBG scintigraphy in pure progressive autonomic failure. *Eur Neurol* 1997;38:291-296.
 - 18) Yoshita M, Hayashi M, Hirai S. Decreased myocardial accumulation of ¹²³I-metaiodobenzyl guanidine in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun* 1998;19:137-142.
 - 19) Yoshita M. Differentiation of idiopathic Parkinson's disease from striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy using iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *J Neurol Sci* 1998;155:60-67.
 - 20) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, et al. ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:189-194.
 - 21) Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, et al. Cardiac uptake of [¹²³I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 1999;53:1020-1025.
 - 22) Taki J, Nakajima K, Hwang E-H, 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.
 - 23) 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.
 - 24) Watanabe H, Ieda T, Katayama T, et al. Cardiac ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:781-783.
 - 25) Yoshita M, Taki J, Yamada M. A clinical role for [¹²³I]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.
 - 26) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, et al. [¹²³I]MIBG myocardial scintigraphy differentiates corticobasal degeneration from Parkinson's disease. *Intern Med* 2003;42:127-128.
 - 27) Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamas C, et al. Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:890-897.
 - 28) Orimo S, Suzuki M, Inaba A, et al. ¹²³I-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.
 - 29) 織茂智之. パーキンソン病の画像診断. *カレントセラピー* 2015;33:20-25.
 - 30) Orimo S, Amino T, Itoh Y, et al. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 2005;109:583-588.
 - 31) 織茂智之. DaT-scan があれば MIBG 心筋シンチグラフィはいらぬか. 「不要」とする立場から. *Frontier in Parkinson Disease* 2015;8:20-24.
 - 32) Takahashi M, Ikemura M, Oka T, et al. Quantitative correlation between cardiac MIBG uptake and remaining axons in the cardiac sympathetic nerve in Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:939-944.
 - 33) Tijero B, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, 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.
 - 34) Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease linked to *SNCA* duplication. *Acta Neuropathol* 2008;116:575-577.
 - 35) Orimo S, Amino T, Yokochi M, et al. Preserved cardiac sympathetic nerve accounts for normal cardiac uptake of MIBG in PARK2. *Mov Disord* 2005;20:1350-1353.
 - 36) Orimo S. Pathological background of reduced cardiac MIBG uptake. In: Iwase S, Hayano J, Orimo S, editors. *Clinical assessment of autonomic nervous system*. Tokyo: Springer; 2016.
 - 37) Okuda K, Nakajima K, Hosoya T, et al. Semi-automated algorithm for calculating heart-to-mediastinum ratio in cardiac Iodine-123 MIBG imaging. *J Nucl Cardiol* 2011;18:82-88.
 - 38) Nakajima K, Okuda K, Matsuo S, 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.
 - 39) Booij J, Tissingh G, Boer GJ, et al. [¹²³I]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.
 - 40) Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, et al. Combined ¹²³I-FP-CIT and ¹²³I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm* 2005;112:677-692.
 - 41) Cummings JL, Henchcliffe C, Schaier S, et al. The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration. *Brain* 2011;134:3146-3166.
 - 42) Bajaj N, Hauser RA, Grachev ID. Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (¹²³I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1288-1295.
 - 43) Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, 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.
- 44) Brigo F, Matinella A, Erro R, et al. [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.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET Study. *Ann Neurol* 2003;54:93-101.
- 48) 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.
- 49) Marek K, Seibyl J, Eberly S, et al. Longitudinal follow-up of SWEDD subjects in the PRECEPT Study. *Neurology* 2014;82:1791-1797.
- 50) Alonso-Cánovas A, López-Sendón JL, Buisán J, et al. Sonography for diagnosis of Parkinson disease from theory to practice: a study on 300 participants. *J Ultrasound Med* 2014;33:2069-2074.
- 51) Walter U, Dressler D, Wolters A, et al. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:48-54.
- 52) van de Loo S, Walter U, Behnke S, et al. Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1087-1092.
- 53) Doepp F, Plotkin M, Siegel L, et al. Brain parenchyma sonography and 123 I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord* 2008;23:405-410.
- 54) Bor-Seng-Shu E, Pedrosa JL, Felicio AC, et al. Substantia nigra echogenicity and imaging of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:477-481.
- 55) Okawa M, Miwa H, Kajimoto Y, 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;46:1527-1531.
- 56) Ansari KA, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis* 1975;28:493-497.
- 57) Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- 58) 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.
- 59) Hawkes CH, Shephard BC. Olfactory evoked responses and identification tests in neurological disease. *Ann N Y Acad Sci* 1998;855:608-615.
- 60) Muller A, Mungersdorf M, Reichmann H, et al. Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci* 2002;9:521-524.
- 61) Sommer Y, Hummel T, Cormann K, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord* 2004;19:1196-1202.
- 62) Royet JP, Plailly J. Lateralization of olfactory processes. *Chem Senses* 2004;29:731-745.
- 63) Wang J, You H, Liu JF, et al. Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. *Am J Neuroradiol* 2011;32:677-681.
- 64) Wu X, Yu C, Fan F, et al. Correlation between progressive changes in piriform cortex and olfactory performance in early Parkinson's disease. *Eur Neurol* 2011;66:98-105.
- 65) Wattendorf E, Welge-Lüssen A, Fiedler K, et al. Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2009;29:15410-15413.
- 66) Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13(Suppl 3):S225-S228.
- 67) Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, 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.
- 68) 深井陽子, 服部高明, 坂本昌己ら. 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.
- 69) Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130:2770-2788.
- 70) Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2011;77:875-882.
- 71) Palma JA, Fernandez-Cordon C, Coon EA, et al. Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clin Auton Res* 2015;25:69-75.
- 72) Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med* 2013;14:754-762.
- 73) 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.
- 74) 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.
- 75) Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One* 2014;9:e89741.
- 76) Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire: validation study of a Japanese version. *Sleep Med* 2009;10:1151-1154.
- 77) Berg D, Postuma R, Adler CH, et al. MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2015;30:1600-1611.

- 78) 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班(班長:柳澤信夫). 特定疾患神経変性疾患調査研究班パーキンソン病診断基準 1995 年度研究報告書. 1996. p. 22-27.
- 79) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
- 80) Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591-1601.
- 81) Mizuno Y, Hasegawa K, Kondo T, et al. Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: a randomized, controlled study. *Mov Disord* 2010;25:1437-1443.
- 82) Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: The STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010; 68:18-27.
- 83) Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13:141-149.
- 84) Hauser RA, Hsu A, Kell S, et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2013;12:346-356.
- 85) Schapira AH, Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: A need for reappraisal? *Ann Neurol* 2006; 59:559-562.
- 86) Olanow CW, Hauser RA, Jankovic J, 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;23:2194-2201.
- 87) Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, et al. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap. *Lancet Neurol* 2010;9:1106-1171.
- 88) Olanow WC, Kieburtz K, Rascol O, et al. Factors predictive of the development of levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:1064-1071.
- 89) Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1931-1938.
- 90) Hauser RA, Rascol O, Kocczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007;22:2409-2417.
- 91) Stocchi F, Giorgi L, Hunter B, et al. PREPARED: Comparison of prolonged and immediate release ropinirole in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:1259-1265.
- 92) Watts RL, Lyons KE, Pahwa R, et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:858-866.
- 93) Rizos A, Martinez-Martin P, Odin P, et al. EUROPAR and the IPDMS non-Motor PD Study Group. Characterizing motor and non-motor aspects of early-morning off periods in Parkinson's disease: An international multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:1231-1235.
- 94) Hubert H, Fernandez MD, David G, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Mov Disord* 2015;30:500-509.
- 95) Schüpbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368:610-622.
- 96) Mestre TA, Espay AJ, Marras C, et al. Subthalamic nucleus-deep brain stimulation for early motor complications in Parkinson's disease-the EARLYSTIM trial: early is not always better. *Mov Disord* 2014;29:1751-1756.
- 97) Eberling JL, Jagust WJ, Christine CW, et al. Results from a phase I safety trial of hAADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology* 2008;70:1980-1983.
- 98) Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, 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.
- 99) Marks WJ Jr, Ostrem JL, Verhagen L, et al. Safety and tolerability of intraputamenal 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.
- 100) Mochizuki H, Hayakawa H, Migita M, 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 U S A* 2001;98:10918-10923.
- 101) Lindvall O, Rehnström S, Brundin P, 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;46:615-631.
- 102) Lindvall O, Brundin P, Widner H, et al. Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. *Science* 1990;247:574-577.
- 103) Freed CR, Breeze RE, Rosenberg NL, 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.
- 104) Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for treatment of severe Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2001;344:710-719.
- 105) Moore SF, Guzman NV, Mason SL, et al. 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;4:671-676.
- 106) Barker RA, Drouin-Ouellet J, Parmar M. Cell-based therapies for Parkinson disease—past insights and future potential. *Nat Rev Neurol* 2015;11:492-503.
- 107) 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.

Abstract**New development of diagnosis and treatment for Parkinson's disease**Satoshi Orimo, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Kanto Central Hospital

New methods for the diagnosis and new treatments for Parkinson's disease (PD) were explained. As imaging tools, neuromelanin imaging using brain MRI, *meta*-iodobenzylguanidine (MIBG) cardiac scintigraphy, dopamine transporter scintigraphy, and transcranial sonography were introduced. Olfactory dysfunction and REM sleep behavior disorders (RBD), which are important non-motor symptoms, and the new Clinical Criteria for PD launched by Movement Disorder Society (MDS) were also described. Investigative new medications and new anti-PD medications, which recently became available in Japan, were introduced. I explained the rationale of early treatment, strategy of initial treatment, the significance of continuous dopaminergic stimulation, strategy of treatment for advanced PD, and deep brain stimulation as a surgical treatment together with promising new treatments including gene therapy and cell transplantation.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:259-273)

Key words: MIBG cardiac scintigraphy, dopamine transporter scintigraphy, olfactory function, REM sleep behavior disorder, continuous dopaminergic stimulation
