



Movement Disorders

日本語版 Vol.6 No.2 December 2012

INCLUDED IN THIS ISSUE

Full Articles

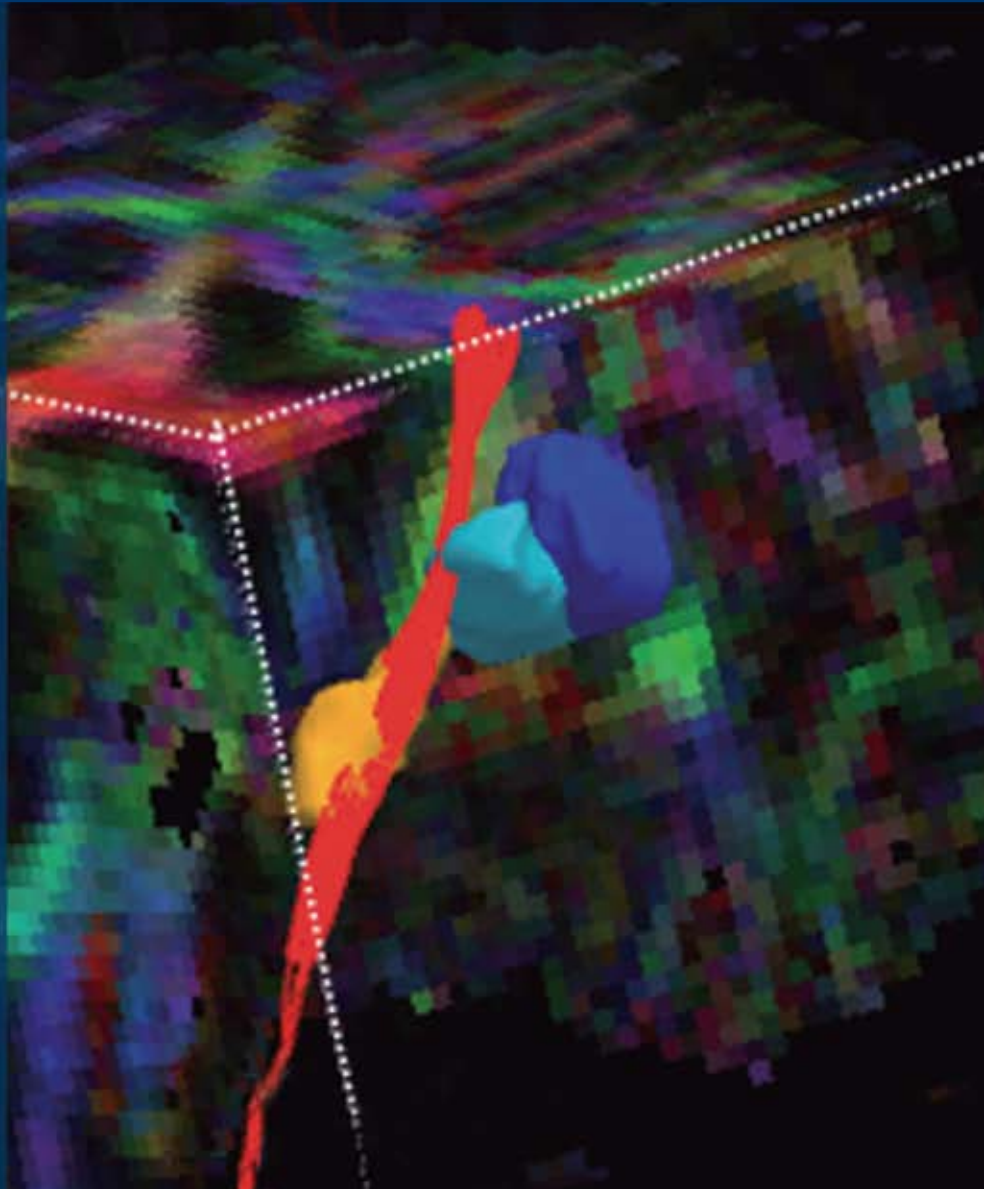
パーキンソン病患者における疼痛の有症率：修正 QUADAS を用いた系統的レビュー

運動症状発現前のパーキンソン病における Lewy 病変と神経変性

Abstracts

脳脊髄液中プロテオーム・パターンはパーキンソン病と多系統萎縮症を鑑別する

他 10 本収載



Movement Disorders

Editors-in-Chief

Jose A. Obeso, MD, PhD

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

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

Associate Editors

Erwan Bézard

Bordeaux, France

Kailash P. Bhatia

London, United Kingdom

David J. Burn

Newcastle, United Kingdom

Steven Frucht

New York, New York, USA

Serge Przedborski

New York, New York, USA

Andrew D. Siderowf

Philadelphia, Pennsylvania, USA

Antonio Strafella

Toronto, Ontario, Canada

Assistant Editors

Manuel Alegre

Pamplona, Spain

Alberto Espay

Cincinnati, Ohio, USA

CME Editor

Kelly Lyons

Kansas City, Kansas, USA

Editorial Office

Julie Nash

Managing Editor, *Movement Disorders*

Phone: 919-267-6831; E-mail: julie@jeditorial.com

International Editorial Board

Maren E. Bodden

Marburg, Germany

Paolo Calabresi

Perugia, Italy

Richard Camicioli

Edmonton, Alberta, Canada

Christopher S. Coffey

Iowa City, Iowa, USA

Ted Dawson

Baltimore, Maryland, USA

Mark Edwards

London, United Kingdom

Alfonso Fasano

Rome, Italy

Susan Fox

Toronto, Ontario, Canada

Marwan Hariz

London, United Kingdom

Nobutaka Hattori

Tokyo, Japan

Robert Hauser

Tampa, Florida, USA

Christine Klein

Luebeck, Germany

Paul Krack

Grenoble, France

Stephane Lehericy

Paris, France

Andres Lozano

Toronto, Ontario, Canada

Colum MacKinnon

Chicago, Illinois, USA

Pablo Martinez-Martin

Madrid, Spain

Mike McDermott

Rochester, New York, USA

Giuseppe Meco

Rome, Italy

Tetsutaro Ozawa

Niigata, Japan

Walter Paulus

Göttingen, Germany

Ron Postuma

Montreal, Quebec, Canada

Ralf Reilmann

Muenster, Germany

Maria Rodriguez-Oroz

San Sebastian, Spain

Webster Ross

Honolulu, Hawaii, USA

Susanne A. Schneider

Luebeck, Germany

W.M. Michael Schüpbach

Paris, France

Andrew Singleton

Bethesda, Maryland, USA

David G. Standaert

Birmingham, Alabama, USA

Fabrizio Stocchi

Chieti, Italy

Josep Valls-Solé

Barcelona, Spain

Bob van Hilten

Leiden, The Netherlands

Jens Volkmann

Kiel, Germany

Daniel Weintraub

Philadelphia, Pennsylvania, USA



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 ©2012 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 2012

ISSN 1881-901X

© 2012 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

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

Wiley-Blackwell

Corporate Sales Associate Director: Kimiyoshi Ishibashi

Assistant Production Manager: Shintaro Ashika

Production Editor: Yukiko Takahashi

Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of the Movement Disorder Society

日本語版

Vol.6 No.2 December 2012

監修: **水野 美邦** 北里大学東病院
神経再生医療学講座客員教授

編集委員: **宇川 義一** 福島県立医科大学医学部
(五十音順) 神経内科学講座教授

梶 龍児 徳島大学医学部神経内科教授

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神経内科

高橋 良輔 京都大学医学研究科臨床神経学教授

野元 正弘 愛媛大学医学部附属病院

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

山本 光利 高松神経内科クリニック

Full Articles

パーキンソン病患者における疼痛の有症率: 修正QUADASを用いた系統的レビュー ————— 2

運動症状発現前のパーキンソン病におけるLewy病変と神経変性 ————— 8

Abstracts

脳脊髄液中プロテオーム・パターンは
パーキンソン病と多系統萎縮症を鑑別する ————— 20

パーキンソン病患者の腹側視覚伝導路における
5-HT_{1A}受容体結合レベルの上昇 ————— 32

三環系抗うつ薬は早期パーキンソン病において
ドパミン補充療法が必要となるまでの期間を延長させる — 22

パーキンソン病における視覚的誤認の検討:
新規の行動パラダイム ————— 34

一次性局所性ジストニアにおける前運動野の硬膜外
刺激療法: ¹⁸F-FDG PET によるオープン臨床試験 ——— 24

認知症を伴わないパーキンソン病患者の精神障害:
発現率は高く、他の非運動症状と併存する ————— 36

REM睡眠行動障害: 運動症状と病態生理 ————— 26

片側顔面痙攣患者の視床におけるグルコース代謝亢進 — 38

未治療の早期パーキンソン病患者における
結腸粘膜下層の α シヌクレイン ————— 28

運動症状発現前のパーキンソン病: 概念と定義 ————— 40

パーキンソン病におけるREM睡眠行動障害と
認知症のリスク: 前向き研究 ————— 30

パーキンソン病患者における疼痛の有症率： 修正 QUADAS を用いた系統的レビュー

Prevalence of Pain in Parkinson's Disease: A Systematic Review Using the Modified QUADAS Tool

*Martijn P.G. Broen, MD, Meriam M. Braaksma, MD, J. Patijn, MD, PhD, and Wim E.J. Weber, MD, PhD

*Section of Movement Disorders, Department of Neurology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

疼痛は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の一症状として、近年ますます活発に研究されている。しかし、PD 患者における疼痛の特徴と有症率に関する研究では、結果に矛盾が認められる。そこで、我々は、文献の系統的レビューを実施した。文献の系統的レビューには、様々なデータベースを用いた。2011年3月15日までに公表された文献を対象とした。修正 (modified) Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) を用いた。これは有症率に関する研究の方法論上の質の判定を目的に、特別にデザインされたツールである。本レビューでは、既定の基準を満たした論文のみを検討した。検索の結果、18件の論文が特定されたが、方法論上の基準に合致した

のは8件のみであった。疼痛の有症率は40～85%の範囲で、平均値は67.6%であった。疼痛が最も高頻度に認められた部位は下肢であり、全PD患者のほぼ半数に筋骨格系疼痛の愁訴があった(46.4%)。疼痛の変動は、「on時」および「off時」に応じて認められた。驚くべきことに、疼痛を伴うPD患者のうち、鎮痛薬を使用していたのはわずか52.4%であり、最も多く使われていたのは非オピオイド薬であった。PD患者には疼痛が発現しやすいと考えられ、医師は、疼痛を一般的なPD症状の1つとして認識する必要がある。疼痛を伴うPD患者の半数は、潜在的に有用な治療の機会を逸していると考えられ、適切な治療により、PD患者の生活の質は改善しうる。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 4, 2012, pp. 480–484

Key Word 疼痛, パーキンソン病, 有症率

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は運動機能が著しく障害される疾患で、特徴的な症状として筋強剛、動作緩慢、姿勢反射障害、安静時振戦がある。これに加え、PDでは非運動症状もみられ、認知障害、行動障害、疼痛などが生じる。Parkinsonは本疾患の症状を初めて報告した人物であるが¹、CharcotはPDと疼痛との関連性を最初に指摘した^{1,2}。PDにおける他の非運動症状と同様³、疼痛は重度の機能障害 (disability) の一因であり⁴、適切な治療により、患者の生活の質は改善すると考えられる⁵。疼痛とPDとの関連性に対する関心は高まっている。しかし、報告さ

れている有症率には大きな幅があり、わずか11%という低い報告から⁶、85%に達したという報告までである⁷。我々は、本分野における既存の知見の概要を示すため、PDにおける疼痛の有症率と特徴に関する文献を系統的にレビューした。

材料および方法

文献検索と論文の選択

系統的な文献検索は、1966年1月～2011年3月に公表された論文を対象とし、データベースとして

Table 1 修正 QUADAS :
有症率に関する研究の質の基準

A	The final sample should be representative of the target population
1	At least 1 of the following should apply for the study (2 points): An entire target population Randomly selected sample Sample stated to represent the target population
2	At least one of the following (2 points): Reasons for nonresponders described, Nonresponders described Comparison of responders and nonresponders Comparison of sample and target population
3	Response rate \geq 90% (2 points) Response rate 70% to 90% (1 point) Response rate \leq 70% (0 point)
B	Quality of data
4	Were the data primary from a prevalence study (2 points) or was it taken from a survey not specifically designed for that purpose (1 point)
5	The same mode of data collection should be used for all subjects (2 points), if not: 1 point
6	The data have been collected directly from the patient by means of a validated questionnaire/interview (3 points) No validated questionnaire/interview patient (2 points) Data have been collected from proxies of retrospectively from medical record (1 point)
C	General description of the method and results should include:
7	Description of target population and setting where patients were found (2 points)
8	Description of stage of disease, sex, age (all 2 points, 1 or 2: 1 point)
9	Final sample size (1 point)
D	Definitions of pain prevalence
10	Prevalence recall periods should be stated (1 point)

Medline, PubMed, Cochrane library を用いた。医学件名標目表 (Medical Subject Headings; MeSH) の用語である「パーキンソン (Parkinson)」および「パーキンソン病 (Parkinson's disease)」と、「疼痛 (pain)」, 「有症率 (prevalence)」, 「生活の質 (quality of life)」および「非運動症状 (non-motor symptoms)」を組み合わせて用い、論文の標題を検索した。次の手順として、関連する論文の要約を分析するとともに、適切な論文それぞれの参考文献一覧を調べて他の関連論文を特定した。PD における疼痛を扱った全文を入手し、英語、フランス語、ドイツ語、オランダ語による論文を検討対象とした。

質の判定

報告されている有症率に関し、研究の質を判定した (疫学的な質の基準に基づく)。我々は、Leboeuf-Yde ら⁸ が公式化した基準を修正し、本レビュー向けに調

整した。これが修正 Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) であり、10 項目の基準により、有症率に関する研究の信頼性を評価する (Table 1)^{9,10}。質のスコアの範囲は 0 ~ 19 ポイントで、方法論上の受容性のカットオフ値を 14 ポイントに設定した (最大総ポイントの 75%)¹¹。すべての研究を 2 名の研究者 (M.P.G.B. および M.M.B.) が別々にレビューし、解釈に違いが生じた場合には、話し合いによる合意を通じて解決した。

データ抽出および分析

疼痛の有症率を推定した後、疼痛の分布、様々な疼痛の種類に関する記載、さらに、「on 時」および「off 時」の影響に言及しているか否か、鎮痛薬の使用について報告があるか否かについて、論文を評価した。加重平均を SPSS 16.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) で算出し、割合 (%) と標準偏差 (standard deviation; SD) を求めた。さらに、全般的な研究の特徴を各論文から抽出した。

結 果

試験および研究の特徴

合計 68 件の研究が特定された。しかし、31 件の研究は PD における疼痛の治療のみを評価し、9 件は疼痛の病態生理に焦点を絞っていた。また、14 件の論文は他の主題について考察し、疼痛と抑うつとの関連性、生活の質への影響、先行研究の評論といった内容を扱っていた。残る 14 件の論文^{6,7,12-23} を検討対象とし、これらの参考文献一覧から、新たに 4 件の論文を追加した²⁴⁻²⁷。我々は 18 件すべての論文をレビューしたが、Koller²⁴ および Brefel-Courbon ら¹³ の論文を除外することとした。Koller²⁴ は、疼痛に明確な焦点を当てておらず、PD の全般的な感覚症状を検討していた。Brefel-Courbon らの研究¹³ は、疼痛の有症率を PD 患者の鎮痛薬処方によって比較しており、一般集団と、疼痛を伴う患者 (2 サンプル) を対象とした。しかし、すべての患者が PD であったか否か、すべての患者が疼痛に対してのみ鎮痛薬を使用したか否か、薬剤処方

Table 2 修正 QUADAS による研究の質

Article/score ^a	A-1	A-2	A-3	B-4	B-5	B-6	C-7	C-8	C-9	D-10	Total
2009 Beiske et al. ¹²	2	2	1	2	2	3	2	2	1	1	18
2008 Defazio et al. ¹⁵	2	0	2	2	2	3	2	2	1	0	17
2008 Negre-Pages et al. ¹⁹	2	2	0	2	2	3	2	2	1	1	17
2008 O'sullivan et al. ²⁰	2	0	0	2	2	1	2	1	1	0	11
2008 Silva et al. ²²	2	0	0	2	2	3	2	2	1	1	15
2008 Stamey et al. ⁶	0	0	0	1	2	1	2	2	1	0	9
2007 Broetz et al. ¹⁴	2	2	0	2	2	3	2	2	1	1	17
2006 Lee et al. ⁷	2	2	1	2	2	3	2	2	1	1	18
2006 Tinazzi et al. ²³	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	17
2005 Giuffrida et al. ¹⁶	2	0	1	2	2	2	2	2	1	0	14
2004 Mott et al. ¹⁸	2	0	0	2	2	2	2	1	1	0	12
2004 Quittenbaum et al. ²¹	2	2	1	2	2	3	2	2	1	1	18
1986 Goetz et al. ¹⁷	1	0	0	2	2	2	1	2	1	0	11
1976 Snider et al. ²⁶	0	2	2	1	2	2	2	2	1	0	14
1970 Zsiboy-Gisinger et al. ²⁷	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	3
1960 Sigwald et al. ²⁵	2	0	2	1	1	0	0	0	1	0	7

^a 太字表示の研究は、質の基準を満たす。

が薬剤摂取および疼痛と相関したか否かは、不明である。したがって、16件の論文を修正 QUADAS で評価した。16件すべての研究の質を Table 2 に示す。8件の論文が14ポイントを上回った (37%)^{7,12,14,15,19,21-23}。代表性 (representativeness)、データ収集、有効率 (70%未満) に関する欠点の組み合わせが、要求スコア (> 14ポイント) 未達成の主要原因であった。研究8件の全般的特徴を Table 3 に示す。すべて後向き研究であった。また、1件 (Tinazziら²³) を除くすべての研究が、検証済みの質問票を使用していた。4件の研究は、PD患者群と対照群とを比較していた^{14,15,19,21}。

疼痛の有症率と疼痛の分布

疼痛の有症率は8件の研究で報告され^{7,12,14,15,19,21-23}、有症率は40～85%、加重平均値67.6% (SD = 11.5) であった。3件の研究は^{7,12,19}、患者に対し、疼痛がPDに関連すると思うか否かを質問しており、その結果、PD関連疼痛の有症率は57.6% (SD = 6.2) であった。4件の論文は^{7,15,19,23}、様々な疼痛部位を報告している。我々は、これらを頸部/肩部、上肢、下肢、背部の疼痛に分類した。最も高い頻度で報告されたのは下肢の疼痛で、47.2% (SD = 21.5) に認められた。背部痛はPD患者集団の14.3% (SD = 2.0)、上肢の疼痛は13.8% (SD = 7.4)、頸部/肩部の疼痛は12.4% (SD

= 3.9) で報告された。

疼痛の種類

Ford^{28,29} が以前に報告した5種類の疼痛に関し、論文をレビューした。すなわち、筋骨格系疼痛、神経根-ニューロパチー性疼痛、ジストニア性疼痛、中枢性ニューロパチー性疼痛、アカシジアである。研究の半数では^{12,15,22,23}、疼痛はこれに沿って分類されていた。ただし、残りの4件の論文では、疼痛が他の方法で分類され、その大半では、ジストニア性疼痛または筋骨格系疼痛の下位区分のみが提示されていた。また、3件の論文^{7,12,19} は、PD関連と思われる疼痛を対象に、様々な種類の疼痛を検討していた。筋骨格系疼痛が想起される頻度が最も高く、PD患者の46.4% (SD = 18.0)^{12,15,21-23}、PD関連疼痛を報告する患者の最高55.6% (SD = 12.2) に達した^{7,12,19}。次に高頻度であったのはジストニア性疼痛であり、疼痛を伴う患者およびPD関連疼痛を伴う患者の両方で19.6% (SD = 9.2) に認められた。続いて、神経根性疼痛^{12,15,22,23}、中枢性ニューロパチー性疼痛^{12,15,23} であり、それぞれPD患者の9.1% (SD = 6.3) および5.6% (SD = 2.6) に認められた。アカシジアに関する報告は一貫性を欠いており、結果の十分な比較は困難であった。しかし、アカシジアの不快感が明らかなPD患者は、少数にすぎ

Table 3 研究の特徴

	Number of PD patients	Population	Pain prevalence (%)	Quality score	Distribution of pain	Pain dimension	Pain medication	On/off fluctuations
2009 Beiske et al. ¹²	176	Outpatient	83	18	NR	R	R	NR
2008 Defazio et al. ¹⁵	402	Outpatient	69.9	17	R	R	NR	NR
2008 Negre-Pages et al. ¹⁹	450	Outpatient	61.8	17	R	R	R	R
2008 Silva et al. ²²	50	Outpatient	56	15	NR	R	R	R
2007 Broetz et al. ¹⁴	101	Inpatient and outpatient	74	17	NR	R	R	NR
2006 Lee et al. ⁷	123	Outpatient	85	18	R	R	NR	NR
2006 Tinazzi et al. ²³	117	Outpatient	40	17	R	R	NR	NR
2004 Quittenbaum et al. ²¹	57	Outpatient	68.4	18	NR	R	NR	NR

NR = 定量的データなし, R = 定量的データあり

ないと考えられる。

「on 時」および「off 時」における疼痛の変動

論文 8 件のうち 6 件^{12,14,15,19,22,23} は、「on 時」と「off 時」における疼痛の変動に言及しているが、うち 2 件のみが定量的な結果を報告している^{19,22}。Silva ら²² は、抗パーキンソン病治療薬投与中に疼痛の有意な改善を認め (28.6%)、疼痛は「off 時」に増加した。さらに、Negre-Pages ら¹⁹ は、「off 時」の疼痛悪化と、抗パーキンソン病治療薬投与による改善を指摘している (特に PD 関連疼痛)。これとは逆に、Broetz ら¹⁴ は、疼痛と 1 日あたりの「off 時間数」との間に関連性を認めていないが、定量的データは示さなかった。Defazio ら¹⁵ および Tinazzi ら²³ は、ドパミン欠乏とは別の機序が疼痛に寄与するという仮説を提唱している。この仮説を示唆する根拠として、非ジストニア性疼痛のレボドパへの反応が明らかに不良であることと、疼痛と運動合併症との間に関連がないことを挙げている。

薬物療法

5 件の論文が鎮痛薬の使用に言及している^{7,12,14,19,22}。疼痛を伴う PD 患者のうち、52.4% (SD = 14) が何らかの種類の鎮痛薬を使用した。わずか 3 件の研究^{7,12,19} が、世界保健機関 (World Health Organization; WHO) の薬剤分類に十分なデータを提示していた³⁰。この分類によると、患者の 37.6% (SD = 15.4) が非オピオイド系鎮痛薬、13.5% (SD = 6.2) が弱または強オピオイド、11.8% (SD = 1.3) が補助鎮痛薬 (coanalgesics,

主に抗うつ薬や抗痙攣薬) を使用していた。

考 察

有症率

PD における疼痛の有症率には大きなばらつきがあり、40 ~ 85% の範囲であった^{7,23}。このばらつきの原因として、方法論上の不一致、(慢性) 疼痛の定義の相違、PD 関連疼痛および非 PD 関連疼痛の区別の欠如、専門的な三次医療機関での被験者募集のバイアス (recruitment bias) が考えられる。また、これに関連し、疼痛は一般集団によくみられる症状であり、加齢に伴って増加する³¹。地域社会ベースの研究では、高齢者における疼痛の有症率は約 70% であり³²⁻³⁴、背部および下肢が疼痛 (大部分は関節痛) 部位として最も多いことが示唆されている^{35,36}。少数の研究でのみ^{12,14,19,21}、PD 患者集団と高齢者集団 (慢性疾患を伴うまたは伴わない) とが比較されている。これらの研究の大部分では、PD 患者集団で有意に高い疼痛強度および疼痛有症率が認められている^{12,14,19}。この知見に加え、疼痛を伴う PD 患者の 57.6% が自分の疼痛を PD 関連であると考えていることから、PD 患者の疼痛発生原因 (origin) は、非 PD 疾患を伴うまたは伴わない高齢者とは異なるという仮説が支持される。また、Djaldetti ら³⁷ および Tinazzi ら³⁸ は、PD 患者は疼痛の有無を問わず、熱性疼痛の閾値が低く、疼痛誘発反応に異常がある可能性を認めている。この知見から、PD 患者には疼痛が発現しやすいことが示唆される。

疼痛の分布と種類

大部分の疼痛が下肢に生じるという観察所見は、Bouhassira ら³⁹の報告と一致する。Bouhassira らは、ニューロパチーの特徴を伴う慢性疼痛は主に下肢に生じることを報告した。しかし、我々のデータと、非 PD 患者を対象とした研究との比較は困難であり、その理由は不均一性にある。一般集団では、背部が最も頻度の高い疼痛部位として報告されている^{40,41}。したがって、おそらく、PD 患者は、非 PD 患者に比べ、下肢の疼痛をより多く報告する傾向にあると考えられる。この知見も、疼痛発生原因 (origin) における PD 患者と非 PD 患者との違いについて、有用な情報を提供するであろう。

疼痛の種類を判定し、PD 関連疼痛と非 PD 関連疼痛とを鑑別するには、優れた分類体系が必要である。Quinn ら⁴²は、疼痛が motor fluctuation またはドパミン補充療法により引き起こされると考え、この仮説に基づく分類体系を作成した。一方、その数年後に Ford^{28,29} が作成した分類体系は、疾患の影響に基盤を置かず、患者による疼痛の描写を用いることで、疼痛を 5 群 (筋骨格系疼痛, 神経根 - ニューロパチー性疼痛, ジストニア性疼痛, 中枢性ニューロパチー性疼痛, アカシジア) に分類している。近年, Chaudhuri および Schapira⁴³ は、両者の分類の特徴を見事に取り入れ、疼痛の種類を PD 関連疼痛 (motor fluctuation, ジスキネジア関連疼痛, 中枢性疼痛) と PD に直接関連しない二次性疼痛 [例: 筋骨格系疼痛, 四肢 (limb) 疼痛] に分類した。しかし、両カテゴリーは重複する可能性があり、このことは、優れた分類体系の構築が困難であることを示している。しかし、様々な疼痛の種類を評価することは、PD の影響と他の要因 (例: 年齢の寄与) との鑑別に役立つと考えられる。

薬物療法

疼痛を伴う PD 患者のうち、半数のみが何らかの種類の鎮痛薬を使用しているが、PD 患者には鎮痛薬投与が有用であると思われる^{13,14,22}。鎮痛薬の使用が少ない 1 つの説明として、大半の研究では、間欠性疼痛と慢性疼痛との区別の欠如が挙げられている。しかし、慢

性疼痛の場合でさえ、多くの患者は鎮痛薬を使用していなかった⁷。Brefel-Courbon ら¹³の大規模研究では、間欠的および慢性的な薬剤処方が PD 患者で検討され、鎮痛薬の処方率は PD 患者の 82% に認められた [慢性的な鎮痛薬の使用 (33%) を含む]。ただし、薬剤の処方は必ずしも患者の服薬を意味せず、鎮痛薬には、疼痛以外の適応症に使用される可能性のあるものが含まれていた。鎮痛薬の使用が少なかった別の説明として、これまでに示唆されている PD と他の疾患における疼痛発生原因 (origin) の違いも関与する可能性がある^{37,38}。患者は疼痛治療を試みたが、無効を理由に中止した可能性がある。この説明は、Negres-Pages ら¹⁹の知見と一致する。Negres-Pages らの研究において、PD 関連疼痛を伴う患者で報告された鎮痛薬の消費は、非 PD 関連疼痛および PD 以外の慢性疼痛を呈する疾患よりも少なく、この所見は、疼痛強度の指標が PD 関連疼痛のほうが高かったにもかかわらず認められた。PD における疼痛発生原因 (origin) は、なお十分に理解されていない。したがって、他の種類の疼痛管理法 (ドパミン作動薬の調節, 理学療法等) が本来の望ましい選択肢であり、これらを、従来型鎮痛薬の定期投与の導入前に実施すべきであった可能性もある。今後さらに、鎮痛薬の PD における効果とその影響 (例: 生活の質への影響) を検討および評価する必要がある。

結論および今後の方向性

本研究は、PD における疼痛の有症率に関する初めての系統的レビューであり、修正 QUADAS をツールとして用いた。疼痛は PD 患者の 67.6% に認められる。最も頻度の高い疼痛部位は下肢であり、筋骨格系由来の疼痛が患者のほぼ半数で認められた。疼痛を報告する PD 患者のうち、何らかの種類の鎮痛薬を使用していたのは半数のみであった。PD 患者は疼痛を発現しやすいと考えられるため、医師は、疼痛を一般的な PD 症状の 1 つとして認識する必要がある。PD における疼痛の発生原因 (origin) を明らかにし、鎮痛薬使用の有用性を確立することが、今後目指すべき研究目標である。前向き研究を行い、明確な疼痛分類 (慢性疼痛と間欠性疼痛, PD 関連疼痛と非 PD 関連疼痛の

鑑別が可能)を使用することが、優れた治療法の開発に役立つであろう。現在のところ、半数もの疼痛を伴うPD患者が、潜在的に有用な治療の機会を逸していると考えられ、適切な治療により、PD患者の生活の質は改善しうる。

REFERENCES

- Horwitz NH. Lectures on the diseases of the nervous system. Jean Martin Charcot. Lectures on the localisation of cerebral and spinal diseases. Jean Martin Charcot. Neurosurgery 1995;37:1022-1025.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:223-236; discussion 222.
- Truong DD, Bhidayasiri R, Wolters E. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2008;266:216-228.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-245.
- Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009;373:2055-2066.
- Stamey W, Davidson A, Jankovic J. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease. *J Clin Rheumatol* 2008;14:253-254.
- Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:462-469.
- Leboeuf-Yde C, Lauritsen JM. The prevalence of low back pain in the literature. A structured review of 26 Nordic studies from 1954 to 1993. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995;20:2112-2118.
- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437-1449.
- Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PN, Kleijnen J. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:9.
- Walker BF. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord* 2000;13:205-217.
- Beiske AG, Loge JH, Ronningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain* 2009;141:173-177.
- Brefel-Courbon C, Grolleau S, Thalamos C, et al. Comparison of chronic analgesic drugs prevalence in Parkinson's disease, other chronic diseases and the general population. *Pain* 2009;141:14-18.
- Broetz D, Eichner M, Gasser T, Weller M, Steinbach JP. Radicular and nonradicular back pain in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord* 2007;22:853-856.
- Defazio G, Berardelli A, Fabbrini G, et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol* 2008;65:1191-1194.
- Giuffrida R, Vingerhoets FJ, Bogousslavsky J, Ghika J. [Pain in Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:407-418.
- Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986;1:45-49.
- Mott S, Kenrick M, Dixon M, Bird G. Pain as a sequela of Parkinson disease. *Aust Fam Physician* 2004;33:663-664.
- Negre-Pages L, Regragui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord* 2008;23:1361-1369.
- O'sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord* 2008;23:101-106.
- Quittenbaum BH, Grahn B. Quality of life and pain in Parkinson's disease: a controlled cross-sectional study. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:129-136.
- Silva EG, Viana MA, Quagliato EM. Pain in Parkinson's disease: analysis of 50 cases in a clinic of movement disorders. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:26-29.
- Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:822-825.
- Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:957-959.
- Sigwald J. Pain manifestations in Parkinson's disease and paresthesias caused by neuroleptics. *Sem Hop Paris* 1960;40-41:2222-2225.
- Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 1976;26:423-429.
- Zsiboy-Gisinger MA. [Pain in Parkinson's syndrome]. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1970;13:165-169.
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998;5:63-72.
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(Suppl 1):S98-S103.
- Macdonald N. Canada and the WHO Cancer Pain Relief Program. *J Palliat Care* 1986;1:31.
- Loge JH, Kaasa S. Short form 36 (SF-36) health survey: normative data from the general Norwegian population. *Scand J Soc Med* 1998;26:250-258.
- Roy R, Thomas M. A survey of chronic pain in an elderly population. *Can Fam Physician* 1986;32:513-516.
- Scudds RJ, Robertson JM. Pain factors associated with physical disability in a sample of community-dwelling senior citizens. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M393-M399.
- Thomas E, Peat G, Harris L, Wilkie R, Croft PR. The prevalence of pain and pain interference in a general population of older adults: cross-sectional findings from the North Staffordshire Osteoarthritis Project (NorStOP). *Pain* 2004;110:361-368.
- Badley EM, Tennant A. Changing profile of joint disorders with age: findings from a postal survey of the population of Calderdale, West Yorkshire, United Kingdom. *Ann Rheum Dis* 1992;51:366-371.
- March LM, Brnabic AJ, Skinner JC, et al. Musculoskeletal disability among elderly people in the community. *Med J Aust* 1998;168:439-442.
- Djalalietti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:2171-2175.
- Tinazzi M, Del Vesco C, Defazio G, et al. Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: a study with CO₂ laser evoked potentials. *Pain* 2008;136:117-124.
- Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380-387.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
- Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999;354:1248-1252.
- Quinn NP, Koller WC, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. *Lancet* 1986;1:1366-1369.
- Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464-474.

運動症状発現前のパーキンソン病における Lewy 病変と神経変性

Lewy Pathology and Neurodegeneration in Premotor Parkinson's Disease

Kelly Del Tredici, MD, PhD and Heiko Braak, MD

Clinical Neuroanatomy Section, Department of Neurology, Center for Biomedical Research, University of Ulm, Ulm, Germany

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における最も著明な運動症状は、安静時振戦、歯車様筋強剛、運動減少 (hypokinesia) / 運動緩慢 (bradykinesia), 姿勢反射障害である。疫学データおよび臨床データでは、これら以外にも様々な愁訴 (非運動症状) が、慢性進行

性神経変性疾患の経過に伴って、患者の生活の質を少なからず低下させることが示されている。本論文では、Lewy 病変関連の神経変性について、神経病理学および解剖学的所見をレビューし、特定の非運動性前駆症状との関連性に言及する。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 5, 2012, pp. 597–607

Key Word

α シヌクレイン, 自律神経系, 腸神経系, 偶発的 Lewy 小体病, Lewy 小体病, 神経変性, ニューロン間伝達, パーキンソン病, Lewy 神経突起 / Lewy 小体, PARS, 運動前 (運動症状発現前) パーキンソン病, 孤発性パーキンソン病, 脊髄, 上頸神経節

孤発性パーキンソン病と α シヌクレイン封入体 (Lewy 病変)

孤発性パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は、最も発現頻度の高い Lewy 小体病 (Lewy body disorder; LBD) であり、病変は中枢神経系および末梢神経系に生じる¹。剖検時の PD 診断には、黒質の細胞脱落の証拠だけでなく、Lewy 病変 (Lewy pathology; LP), すなわち、ミスフォールド (misfold) した α シヌクレイン蛋白質凝集体を含有する不溶性のニューロン内封入体の存在が要件となる²⁻⁵。この蛋白質症 (proteinopathy) の基礎にある内因性および外因性病原因子は完全には理解されていないが、生理学的な細胞クリアランス機構の障害⁶⁻⁸が、本症に特徴的な病変を形成させている可能性が高い。こうした病変として、未熟な Lewy 神経突起 (Lewy neurite; LN)⁹、軸索または樹状突起内の糸状または紡錘形 LN¹⁰、神経細胞体内の粒子状凝集体、未熟な小体 (pale body) および

Lewy 小体 (Lewy body; LB)¹¹⁻¹³ が挙げられる。

LN は、大部分の部位では LB に先立って発現する¹⁴⁻¹⁹。LN 発現時には、細胞骨格構成成分が消費されるため、somatopetal および / または somatofugal な輸送が障害され、軸索および細胞機能が妨げられる可能性がある (Figure 1A)^{9,20}。軸索輸送が障害されると、神経細胞体内の α シヌクレインレベルが上昇し、LB 形成が促進または誘発される可能性がある。迷走神経背側運動核の節前投射ニューロン、青斑核の投射ニューロン、前脳基底部のコリン作動性大細胞性核の投射ニューロンでは、著しく長い LN が生じる¹⁹。病変生成部位のニューロンが消失すると、 α シヌクレイン免疫反応性 LB および神経メラニン顆粒がマクロファージで検出されるようになり、ニューロン外のリポフスチン色素顆粒および / または神経メラニン遺残物が神経網に認められる^{15,21}。LB は、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) で細胞死後にみられる線維性かつ好銀性 (Gallyas 染色陽性) ゴーストタングルに比べると、は

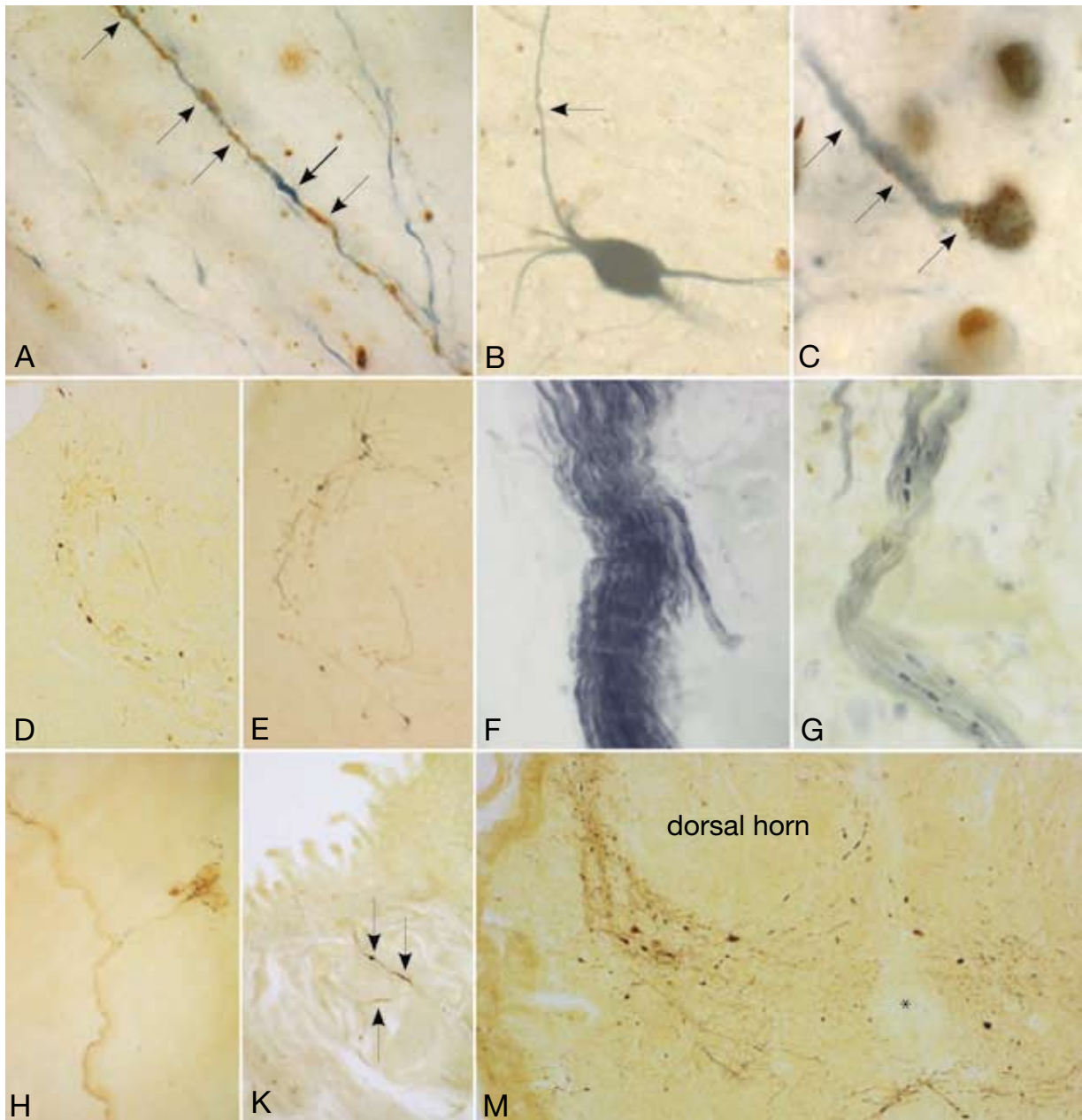


Figure 1 (A) 上小脳脚レベルの脳幹カテコールアミン作動性経路における萎縮軸索。Lewy 神経突起 (褐色, 細い矢印) が TH 免疫反応弱陽性の軸索部分 (明るい青色) と交互に認められる。太い矢印は, 正常な TH 免疫反応性を伴う唯一の領域を示す。Syn-1 および TH の二重免疫反応。100 μ m 切片。(B, C) 青斑核における TH 免疫反応陽性の投射ニューロン。(B) 正常なメラニン化神経細胞であり, 高い TH 免疫反応性が認められる。矢印は, 正常径の樹状突起を示す。(C) 病理学的異常を伴う melanoneuron。粒子状 (または点状, 褐色) の凝集 α シヌクレインが細胞体および腫脹した近位樹状突起に認められる (矢印)。TH 免疫反応の低下に注目されたい (青色)。Syn-1 および TH の二重免疫反応。100 μ m 切片。(D, E) 神経病理学的病期 3 の脊髄後角。64 歳男性。(D) 第 10 胸髄。Lewy 小体と Lewy 神経突起が第 I 層の大型ニューロンに認められる (medial pain system)。(E) 仙髄の第 I 層ニューロン。(D) および (M) と同一の患者。Syn-1 免疫反応。100 μ m 切片。(F, G) 左室の交感神経性心外膜神経束。(F) 対照被験者 (男性, 72 歳)。高い TH 免疫反応性に注目されたい。(G) 神経病理学的病期 3 の非運動相の症例 (女性, 70 歳)。対照的に, TH 免疫反応は大きく低下している。侵された軸索の狭窄と軸索瘤にも注目されたい。TH 免疫反応。100 μ m。(H, K) 腸神経系。(H) 胃アウエルバッハ神経叢の病変。病期 2, 運動前相の症例 (男性, 65 歳)。(K) 空腸マイスナー神経叢の Lewy 神経突起 (矢印)。神経病理学的病期 3, 運動前相の症例 (男性, 79 歳)。Syn-1 免疫反応。100 μ m。この患者の空腸腸間膜にも LP がみられた。(M) 第 3 仙髄。(D) および (E) と同一の患者。アスタリスク (*) は中心管の位置を示す。側角の副交感神経節前ニューロンの関与に注目されたい。この神経は左結腸曲部以降の大腸を支配する。ILBD および PD における便秘は, 下行結腸の壁内神経叢の LP だけでなく, 仙髄の関連回路内の LP による影響も受ける可能性がある。Syn-1 免疫反応。100 μ m。

るかに不安定である。

ニューロン内リポフスチンおよび神経メラニンと α シヌクレインとの関係について、病因としての影響または毒性相互作用の可能性は、依然不明である²²⁻²⁴。神経細胞は、LNおよび多数のLBが存在していても、数十年間は生存可能である。これらの所見は偶発的Lewy小体病 (incidental Lewy body disease; ILBD) で認められていることから、LPが本質的に病因の役割を果たしているのか、または、正常な加齢に伴う非病原性の副産物なのかという議論が生じている^{18,25-33}。しかし一方で、 α シヌクレイン凝集体は、軸索変性、細胞体樹状突起および細胞の機能障害と関連し、具体的には、生体の生存に必要なとされる神経伝達物質関連酵素のLN/LB内への隔離、細胞質チロシンヒドロキシラーゼ (tyrosine hydroxylase; TH) およびコリンアセチルトランスフェラーゼ免疫反応性の抑制または喪失等に関与する (Figure 1B, 1C)^{9,34-36}。病変を伴う神経細胞の部分的な機能低下であっても、LPに関与する可能性がある³⁷。神経細胞の早すぎる消失が、PDの病的過程の到達点であるか³⁸⁻⁴⁴、細胞の完全性が損なわれることで、ニューロン死の一因となる神経変性は促進される。今後、PDにおけるLPの研究では、解剖学的に同じ機能系に属する構造・回路内の神経系部位を検討することで、 α シヌクレインに起因する神経変性のより深い知識が得られ、解剖学的に無関係な部位のLPを個別に調べるよりも、有用であると考えられる。

神経伝達物質の特異性だけでは、LP発現ニューロンとLP未発現ニューロンとを区別することはできない。LP発現神経細胞は、 α シヌクレインが発現し、不相応に長く径の小さい無髄または髄鞘に乏しい軸索を有する投射ニューロンである^{15,19,45-48}。一方、髄鞘の径が大きな投射ニューロンや、軸索の短い神経細胞は、LPを伴わない。また、病変を伴う投射ニューロンには、リポフスチン色素または神経メラニン顆粒がみられるのに対し、 α シヌクレイン未発現の神経細胞やどちらのタイプの色素も欠く神経細胞は、保護されている⁴⁹。ただし、髄鞘形成がまばらな軸索を有する投射ニューロンがすべてLPを伴うわけではなく^{22,50}、よく知られた例外として、Guddenの背側被蓋核の投射

ニューロン、視床下部弓状核および脳室周囲核のドーパミン作動性ニューロンがある。同じことが言えるものの、程度がより軽く、晩期症例に当てはまるものとして、黒質の大細胞性垂核および下オリブ核がある^{19,51}。これらの細胞集団のプロファイルを詳細に検討すれば、内因性の神経保護機構に関する手がかりが得られる可能性がある。

おそらく多系統萎縮症以上に、PDはまさに多系統疾患であり、自律神経系疾患でもある^{21,31,52-59}。非常に多彩な早期非運動症状を伴うが⁶⁰⁻⁶⁷、依然として、これらは国際的に確立された臨床病期分類基準には取り入れられておらず、今後の導入が待たれる⁶⁸。免疫組織化学 (immunohistochemical; IHC) の手法および神経病理学的な病期分類は、PDで報告されている複雑な臨床病型を近似するにすぎない。我々は、この状況を踏まえ、PDにおける障害の連続的つながりを仮定し、いわゆる「臨床前」病期1~3 (SternおよびSiderowfの運動前相または非運動相)⁶⁹と、それに続く「臨床」病期4~6 (すなわち、PDの運動相) を設定した^{15,48}。各病期間 (および2つの疾患相間) の移行は流動的である。

運動前 (運動症状発現前) PD または早期PDとしてのILBD

LPは、臨床的に明らかなPD運動症状を伴わない個体の剖検時に発見される場合があり、これを偶発的LPと呼ぶが、ヒト神経系のあらゆる部分に認められる^{16,70-80}。ただし、LPは必ずしも高齢者にみられるわけではなく⁸¹、ILBD (神経学的症状を伴わない個体における偶発的LN/LBを、PDの前駆マーカーとする)は、LBDの臨床前 (すなわち運動前) 相を表す用語として使用される^{18,19,31,33,37,48,61,67,69-91}。

ILBDの病態でもLPの所見が認められ、投射ニューロンの種類および神経系内の存在部位は、臨床的に明らかなその後の進行PDにおけるLPと同じである^{15,19,72}。この知見は、ILBDをPDの神経病理学的病期分類システムに含めることに関し、1つの理論的根拠を与えるものであるが^{15,48}、疾患進行の速度 (すな

わち、ある神経病理学的病期の持続期間) および臨床所見は患者ごとに異なる^{33,92}。しかし、このような変動性は驚くには当たらず、Hoehn and Yahr (HY) 分類でさえ、各臨床病期間の進行について、患者個別の時間ではなく、群平均を提示している⁹³。神経画像検査が、ある患者の臨床型の重症度を予測できないのと同じように、LPの神経病理学的評価は、いわば剖検時のわずか1枚の「スナップショット」であり、疾患進行速度については何の情報も示さない。あまりにも大きな患者間変動が、症状の混在状況や代償機構には存在し、これらはLP関連神経変性の速度を左右しうる。

スクリーニングおよび神経病理学的な病期分類を、後向き研究コホートの一連の剖検症例で実施した結果、LPが各脳部位で同時に発現するわけではないことが明らかになっている^{15,19}。タウオパチーや他のシヌクレイノパチーに関する病期分類法を開発する際の慣例として、当初検討されたのは脳のみであった。脳において、LPはほぼ常に、前部嗅覚関連構造 (anterior olfactory structure)、迷走神経の下部脳幹背側運動核、および脊髄の様々な部位 (本部位は可能性が非常に高い) から発現し始める^{5,15,73,80,83,94-97}。複数の切片(100 μ m厚)が、迷走神経の背側運動核と延髄下位の中間網様帯を通る部分、そして関与が知られている他の脳部位から採取され、多数の性別および年齢をマッチさせた対照群において検討されている (偶発的LPの存在に関する選択バイアスを避けるため)⁸³。このような異例の切片厚を用いた脳連続切片の検討は、大部分の施設では日常的に行われていないため、最近指摘されたように、これが脳幹内における病期分類結果の不一致の原因となった可能性がある^{5,95}。

疾患過程は迷走神経の背側運動核から始まり (神経病理学的病期 1)、神経軸に沿って尾側 - 吻側方向に進行し (病期 2 ~ 6)、下位脳幹の基底部ならびに中脳および前脳を通り、最終的には大脳皮質に至る^{5,15,19,95}。しかし、合致したエビデンスとして、仙髄と胸髄^{73,80,90}、末梢神経系、とりわけ自律神経系も、早期に侵されることが示されている。具体的には、末梢部の迷走神経^{80,91}、交感神経幹、傍脊椎および椎前神経節^{21,57,58,80,90,91}、顎下腺^{90,91}、消化管の壁内神経叢^{16,53,55,90}、膀胱前立腺神

経叢、前立腺および/または膀胱^{77,90}、副腎髄質^{58,76}、伝導系を含む心臓交感神経^{72,78,98,99}が挙げられている。

なお未解決の議論として、PDの病的過程が脳に至るまでに (1) 嗅覚関連構造 (olfactory structure) のみ、(2) 末梢自律神経系 (例: 腸管への末梢迷走神経遠心路)、または (3) 交感神経系 (例: 末梢自律神経節と胸髄または仙髄を介する) を経るか否かは、明らかでない。2つの研究^{80,90}によると、ILBDのコホートにおいて、脊髄や末梢に病変が認められ、脳にLPがみられない症例は存在しなかった。一方では、散発的な報告として、ILBDにおいてLPが心臓交感神経¹⁰⁰、副腎髄質⁷⁶、または心臓交感神経と星状神経節¹⁰¹に局限したことが示されており、病的過程が末梢および/または複数の自律神経系部位から始まる可能性も完全には除外できない。

運動前相における Lewy 病変の分布

嗅覚系

LPは通常、神経病理学的病期 1以降¹⁵に、嗅索の前嗅核 (anterior olfactory nucleus; aon) に認められる^{40,83,102-104}。病変は、横断的および縦断的に検討された症例で報告されているが、それらの症例では、脳の他のいかなる好発部位にもLPは認められていない^{19,105,106}。この所見は、PDの出発部位は前嗅核ではないかという推論を後押ししている^{102,107}。「嗅球のみ」に病変を伴う症例の存在は、鼻部から侵入した病原体が中枢神経系への侵入 (逆行性軸索輸送、副交感神経および交感神経系経路に沿った経シナプス伝達による) 前に腸管腔に到達し、壁内神経叢ニューロンにおけるαシヌクレインのミスフォールディングと凝集を誘発する可能性を除外しない¹⁰⁷⁻¹¹⁵。

aonおよび嗅球では、特に内網状層において、僧帽細胞喪失とLP発現が認められる^{40,94}。神経病理学的病期 3以降は、より遠位の (すなわち、二次的な) 嗅覚関連部位 (嗅結節、梨状皮質および扁桃周囲皮質、内側嗅内野) にLPが認められるが、これらの部位の病変が非嗅覚領域に拡がることはない^{15,19}。嗅上皮に

おける LP 検出の試みは、成功していない^{116,117}。嗅糸については (α シヌクレインのミスフォールディングと凝集を誘発する病原体が体外由来であれば、嗅糸が侵されるはずである) 検討されておらず、これは、本構造が篩板を通り、解剖学的標本の作製が困難であるためである。ただし、現在入手可能なエビデンスによると、PD における嗅覚関連病変には勾配があり、嗅球の比較的遠位の構造から、*aon* およびより中枢に位置する嗅覚関連構造へと向かう傾向が、逆方向よりも強く認められる^{104,118}。

PD における嗅覚系内の LP の勾配については、なお議論が続いている¹¹⁹。その一方で、他の非運動症状の存在下では、嗅覚障害に関する嗅覚検査が予測的診断ツールとして有用であることが広く認められており^{74,103,120,121}、運動前相の検出では、他領域の事前スクリーニングとの併用が優先されている^{67,69,88,122,123}。

橋延髄接合部

神経病理学的病期 2 では、中枢神経系病変が、下部縫線核、網様体の巨大細胞性核、青斑核 - 下青斑核複合体 (A6 ~ A7 細胞群) 内に発現する^{15,19}。これらの各下位脳幹核は、延髄上辺縁部および体性運動中枢 (扁桃体の中心副核や脚橋被蓋核など) からの入力を受けるだけでなく¹²⁴、まばらな髄鞘をもつ下行性軸索 (特にストレス下において、疼痛の中継核を阻害したり、運動前および運動ニューロンの興奮性を調節したりする) の起始部となっている^{19,124,125}。青斑核 - 下青斑核複合体は、睡眠覚醒を制御する主要な覚醒状態促進核であるほか^{124,126}、ヒト脳のノルアドレナリン作動性神経支配の主要起点であり、大脳皮質のあらゆる部位 (海馬体、内嗅皮質と隣接する内側側頭皮質、帯状回、新皮質など) に広汎な投射を送る¹²⁶。したがって、覚醒、注意、認知機能、自発性だけでなく、気分にも影響を及ぼす¹²⁷。

抑うつ症状は、他の愁訴 (例: 疲労、疼痛) と臨床的に重複しうる。しかし、青斑核 - 下青斑核複合体内の LP は、TH (ノルアドレナリン代謝の律速酵素) の同部位での抑制とともに、認知障害、注意障害、覚醒 / 睡眠障害 (運動前相と運動相の両疾患相で発現) の一

部だけでなく、抑うつや不安といった早期愁訴 (PD 関連運動症状の発現に先行しうる) にも関与することが考えられる (Figure 1A, 1C)^{31,64,67,128-132}。

脊髄および末梢交感神経節

脊髄後角の第 I 層における LP は、症候性 PD および ILBD の人に認められる (Figure 1D, 1E)¹³³。下部頸髄を起始部とし、第 I 層の病変は尾側に向かうほど増加し、下部胸髄、腰髄および仙髄で最も顕著となる。これとは対照的に、脊髄三叉神経核の第 I 層、脊髄の第 II 層、および第 I 層に入力する脊髄節神経細胞では、進行期になっても、病変がみられない¹⁹。

Medial pain system の無髄または髄鞘に乏しい小径求心性線維 (疼痛性感覚刺激を伝達) は、後根を通して脊髄に達し、ここで後角第 I 層の投射ニューロンとシナプスを形成する^{47,134-138}。これらの同じ投射細胞は、青斑核^{124,136,137}、橋網様体、下部縫線核、視床下部室傍核からも脊髄上投射を受け、さらに交感神経および副交感神経の節前投射ニューロンを制御する¹²⁴。第 I 層後角の神経細胞は、橋腰髄の中間外側細胞柱 (IML および IMM) 核の脊髄交感神経節前ニューロンと青斑核を活性化するか^{136,138,139}、交感神経性の出力は疼痛性刺激の影響を受ける^{137,139}。

側角の IML および IMM 核には、交感神経鎖の末梢傍脊椎神経節および脊椎前神経節の節後神経細胞に投射する節前ニューロンが含まれる。交感神経節前ニューロンでは、粒子状の α シヌクレイン凝集体および LN/LB が認められる^{59,133}。上頸神経節、星状神経節、腹腔神経節、上腸間膜神経節では、節後多極ニューロンに、早期および晚期 PD において病変が認められる。

患者に過去にさかのぼって質問すると、疼痛性感覚の愁訴 (痛み、しびれ、チクチク感、灼熱感と表現される) が初期非運動相にしばしばあったことを打ち明ける。ニューロパチー性の疼痛は、古典的運動症状の前駆症状 (第 I 相ニューロン内の障害を示す) である可能性がある^{47,63,64,137,140,141}。運動相において、疼痛は抑うつと有意に相関する^{136,142}。ILBD の第 I 層病変に関連しうるニューロパチーの検出において、疼痛評価プロトコルがどの程度有効であるかについては、今

後の検討課題である¹⁴³。

心臓の TH 欠乏

前駆期の症例では TH 欠乏現象が認められるが、これは脳に限定されるものではない^{36,85}。心臓の機能的神経画像検査では、その背景に心臓のノルアドレナリン作動性 / カテコールアミン作動性神経支配の減弱があることが明らかにされており⁷⁷、自律神経障害を伴う PD 患者の交感神経機能障害の指標となりうる事が報告されている¹⁴⁴⁻¹⁴⁷。剖検による研究でも、ILBD の心臓における TH 欠乏が確認されている^{18,62,72,78,85,99,100}。

心臓交感神経の軸索における TH 免疫反応性の低下および / または消失は、神経線維内の病的変化、または神経細胞における TH ダウンレギュレーションのいずれかを示していると考えられる (Figure 1F, 1G)。TH が欠乏した交感神経軸索は、心房および心室の心筋、心臓伝導系のすべての構成要素に認められる可能性がある^{98,99}。異常に変化した軸索束内の心臓神経線維の一部は、大部分の TH 免疫標識神経突起がなお無傷である時期に、LP 発現を遠位から開始する。ただし、疾患の経過の後期になると、この状況は逆転する (すなわち、TH 免疫反応神経突起の減少がより顕著となり、近位神経線維および神経細胞体に LP がみられる)。この知見もまた、シヌクレイノパチーが神経保護ではなく、本質的に病因としての役割を担うことを示している。

近年、有リスク者での PD 早期発見を目的とした、簡便で有効かつ安全 (非侵襲的) なバイオマーカー開発の試みにおいて^{67,69}、心電図を用いた研究が睡眠時随伴症の REM 睡眠障害患者を対象に実施されている。これらの研究では、対照群では再現されない、交感神経性心拍変動の低下が検出されている¹⁴⁸⁻¹⁵¹。こうした未治療者や、心臓交感神経支配はわずかに残存するが、重大な自律神経障害 (すなわち、起立性低血圧 / 臥位高血圧) のみられない PD 患者は、他の群に比べ、心血管関連疾患のリスクが低いようである^{100,101,152}。最新の研究では、PD において、夜間血圧低下の消失 (すなわち「non-dipping」) が高血圧性疾患 (すなわち、本態性高血圧症) の併存と無関係であることが示されている^{153,154}。

消化管

PD および ILBD における消化管を検討した剖検例の症例対照試験では、外分泌腺である顎下腺の血管周囲間質の神経および関連神経回路に LP が認められている^{90,91}。現在までのところ、唾液減少や唾液異常は、運動前 PD のリスクを伴うコホートで報告されていない。しかし、唾液分泌低下が PD で認められており¹⁵⁵⁻¹⁵⁸、早期運動相で既にみられる可能性が非常に高い¹⁵⁹。

LP は非運動相と運動相でみられ、剖検時、マイスナー (粘膜下) 神経叢およびアウエルバッハ (筋層間) 神経叢の壁内神経節の細胞体および軸索内に認められる (Figure 1H, 1K)^{16,21,53,55,57,58,90,160,161}。注目すべき知見として、いくつかの研究グループは、病変の吻側 - 尾側方向の勾配を報告している。病変は遠位食道・胃から小腸・大腸に向かって拡がり、病変が最も高度であったのは上部消化管、最も軽度であったのは下部消化管の結腸直腸部であった^{90,162}。消化管病変が、中枢神経系病変がない状況下でも発現するか否かは、依然不明である。これまでのところ、消化管に病変が認められた ILBD では、嗅球 (aon)、下部脳幹核、顎下腺、および / または脊髄ならびに末梢自律神経節にも病変が認められている^{16,80,90,91}。

腸の神経細胞数は、他のすべての自律神経系ニューロンの数を上回る。消化管の機能は、副交感神経の迷走神経出力によって促進されるのに対し、交感神経アンタゴニストは、それらの作用を調整または阻害する¹⁶³⁻¹⁶⁶。第 10 脳神経が食道から左結腸曲までを支配するのにに対し、残りの結腸部分は、脊髄の仙髄部から副交感神経支配を受ける (Figure 1M)。迷走神経の節前線維終末部は、腸管運動ニューロンと直接シナプスを形成する。胃および小腸から得た接線方向の組織切片では、LN がマイスナー粘膜下神経叢から始まり、粘膜の筋層へと突出し、さらに固有層に達するのが観察されている^{16,19}。特に VIP (血管作動性腸管ポリペプチド, vasoactive intestinal polypeptide) 作動性ニューロンには LP が発現しやすい^{55,58}。ただし、LP (または「Lewy 様」) 病変を伴うニューロンが、最終的に早期細胞死に至るのか¹⁶⁷、また、別の種類の腸管神経細胞も関与するののかについて^{168,169} は、今後の IHC 研究

で明らかにする必要がある。

運動症状発現前の疾患初期には、上部および下部消化管のあらゆるレベルで運動障害がみられる可能性がある。具体的には、嚥下障害、流涎、胃内容排出遅延、とりわけ便秘〔すなわち、結腸の相性 (phasic) 収縮、推進性 (propulsive) 収縮または移動性 (migratory) 収縮の低下、不完全な排出/排便〕が挙げられる^{60,67,75,165,170-174}。小腸のLPが³、酵素 (消化酵素) の産生と分泌、吸収 (栄養素または経口投与薬)、または望ましくない体重減少に何らかの影響を及ぼすか否かは不明である^{169,171}。結腸粘膜に由来する体液の再吸収についても、影響の有無は不明である。

神経病理学的な病期分類：有用性と今後の方向性

PDの神経病理学的な病期分類は、切片材料 (cross-sectional material) を用い、後向きに行われている¹⁵。びまん性LBD症例やLewy小体型認知症症例は常に除外されている^{15,48,175}。ただし、PDにおける認知症 (Parkinson's disease dementia; PDD) など、認知症を伴う症例は、病期分類の対象となった¹⁵。その後、さらに追加して脳の病期分類が行われた結果、我々が得た当初の印象が裏付けられ、病的過程は感受性のあるすべての脳領域に同時に発生するのではなく、むしろ連続的に発生すると考えられた¹⁷⁶。さらに、厚い連続切片の検討では、シヌクレイノパチーが神経軸に沿って吻側-尾側方向に (すなわち「上から下に」) 進行すると結論付けるための論理的根拠が認められなかった。すなわち、皮質病変を伴う症例では、常に脳幹に病変が認められた¹⁵。病期分類不能の脳〔例：LPを伴う扁桃体型 (amygdala variant with LP)〕では、一般に、AD関連の神経原線維変化がより多く認められる^{5,176-181}。

PDの病期分類システムでは、解剖学的な接続性、色素沈着、髄鞘の状態、LPの有無、青斑核と黒質におけるニューロンの脱落が重視される^{5,15,19,33,48,95}。黒質におけるニューロンの脱落は病期3で観察される場合がある。黒質の細胞脱落は、すべてのLBD病期分類

プロトコールにおいて神経病理学的基準の1つとなっている³。この黒質の細胞脱落は、神経病理学的病期が進むほど高度となり、すべてではないものの、多くの顕著な疾患関連運動症状に関与する。我々の研究グループが開発した病期分類システムは、他のプロトコールとは異なり、軸索および/またはニューロンの障害 (LPに起因) に対し、黒質および青斑核の投射ニューロンの脱落と同じ重みを与えている。現在では、さらに、無髄軸索^{45,46} および神経細胞間の物理的接触^{108,115,182,183} が、重要な病理学的役割を果たす可能性が非常に高いことが知られている。

2003年に我々は、PDにおいて、病的変化した α シヌクレインが腸神経系から脳幹へ経ニューロン伝達されるという説を提唱した。さらに我々は、プリオン様物質、またはミスフォールド/凝集 α シヌクレイン分子の伝播機構が、選択的感受性を伴う相互接続神経細胞におけるLPの拡散を誘発および持続させるという仮説を立てた¹⁰⁸。過去10年間には、 α シヌクレインの細胞間移動が人工的に誘発可能であることを示す実験データが急増している¹⁸²⁻¹⁸⁷。トンネルナノチューブ、エキソソーム、または他の輸送メカニズムを用い、ニューロン間輸送および動員された病原性 α シヌクレイン分子種がPDの神経変性に果たす役割について、*in vitro* および動物モデルで探索が進められている。我々としては、シナプスが輸送発生部位としての可能性が最も高いことから、経シナプス伝達モデルを支持したいと考える。経シナプス伝達現象は、LPが、確立されたニューロン接続に沿って系統的に進展するという概念とも矛盾しないであろう^{15,108,109}。

素因、環境および既存併発疾患における個人差は、運動相への移行時期と疾患進行速度に影響すると考えられる。現在のところ、1件の大規模な剖検対照・前向き研究 (健常被験者を含む) が実施され、全身剖検に基づき、臨床・病理学的関関が検討されている^{89,90}。これにより、神経病理学的な病期分類およびスクリーニング法の再現性が検証されているだけでなく^{15,80,81,87,106,175,188}、脊髄および末梢神経系内の病的過程の程度が脳病変との関連において追跡されている^{5,16,73,80,91,133}。剖検実施率は世界的に低下しているが、

今後、この種の剖検対照長期研究はさらに必要となり、これにより、運動前相および運動相における自律神経障害、疼痛、嗅覚障害、疲労、気分および認知機能変化の病理解剖学的基盤の理解が可能となるであろう。疾患進行速度の個人差や症状群の個人間のばらつきについても、同じことが言えるであろう^{97,181,189-196}。

謝 辞

故 William R. Markesbery, MD (University of Kentucky, Lexington, KY) に哀悼の意を表す。著者らは、Ms. Siegrid Baumann, Ms. Simone Feldengut (IHC) および Mr. David Ewert (グラフィック処理) の卓越した技術支援、John E. Duda, MD (Philadelphia, PA) の有用な考察に対し、感謝の意を表す。

REFERENCES

- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007;68:284-386.
- Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388:839-840.
- Dickson DW. α -Synuclein and the Lewy body disorders. *Curr Opin Neurol* 2001;14:423-432.
- Norris EH, Giasson BI, Lee VM. α -Synuclein: normal function and role in neurodegenerative diseases. *Curr Top Dev Biol* 2004;60:17-54.
- Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009;8:1150-1157.
- Martinez-Vincente, Cuervo AM. Autophagy and neurodegeneration: when the cleaning crew goes on strike. *Lancet Neurol* 2007;6:352-361.
- Pan T, Kondo S, Le W, Jankovic J. The role of autophagy-lysosome pathway in neurodegeneration associated with Parkinson's disease. *Brain* 2008;131:1969-1978.
- Lehman NL. The ubiquitin proteasome system in neuropathology. *Acta Neuropathol* 2009;118:329-347.
- Kanazawa T, Adachi E, Orimo S, Nakamura A, Mizusawa H, Uchihara T. Pale neurites, premature α -Synuclein aggregates with centripetal extension from axon collaterals. *Brain Pathol* 2012;22:67-78.
- Braak H, Braak E, Yilmazer D, et al. Amygdala pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 1994;88:493-500.
- Dale GE, Probst A, Luthert P, Martin J, Anderton BH, Leigh PN. Relationships between Lewy bodies and pale bodies in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 1992;83:525-529.
- Irizarry MC, Growdon W, Gómez-Isla T, et al. Nigral and cortical Lewy bodies and dystrophic nigral neurites in Parkinson's disease and cortical Lewy body disease contain α -synuclein immunoreactivity. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;15:112-116.
- Kuusisto E, Parkkinen L, Alafuzoff I. Morphogenesis of Lewy bodies: dissimilar incorporation of α -synuclein, ubiquitin, and p62. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:1241-1253.
- Braak H, Sandmann-Keil D, Gai W, Braak E. Extensive axonal Lewy neurites in Parkinson's disease: a novel pathological feature revealed by alpha-synuclein immunocytochemistry. *Neurosci Lett* 1999;265:67-69.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-210.
- Braak H, de Vos RAI, Bohl J, Del Tredici K. Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006;396:67-72.
- Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, et al. Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. *Brain Pathol* 2007;17:24-30.
- Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 2008;131:642-650.
- Braak H, Del Tredici K. Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2009;201:1-119.
- Duda JE, Giasson BI, Mabon ME, Lee VMY, Trojanowski JQ. Novel antibodies to synuclein show abundant striatal pathology in Lewy body disease. *Ann Neurol* 2002;52:205-210.
- den Hartog Jager WA, Bethlem J. The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous systems in idiopathic paralysis agitans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:283-290.
- Hirsch EC, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature* 1988;334:345-347.
- Porta EA. Pigments in aging: an overview. *Ann N Y Acad Sci* 2002;959:57-65.
- Sulzer D, Mosharov E, Tallozy Z, Zucca FA, Simon JD, Zecca L. Neuronal pigmented autophagic vacuoles: lipofuscin, neuromelanin, and ceroid as macroautophagic responses during aging and disease. *J Neurochem* 2008;106:24-36.
- Duda JE, Lee VMY, Trojanowski JQ. Neuropathology of synuclein aggregates. *J Neurosci Res* 2000;61:121-127.
- Chung KKK, Dawson VL, Dawson TM. The role of the ubiquitin-proteasomal pathway in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2001;24:7-14.
- Lee HG, Zhu X, Takeda A, Perry G, Smith MA. Emerging evidence for the neuroprotective role of α -synuclein. *Exp Neurol* 2006;200:1-7.
- Trojanowski JQ, Lee VM. Parkinson's disease and related neurodegenerative synucleinopathies linked to progressive accumulations of synuclein aggregates in the brain. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;7:247-251.
- Greffard S, Verny M, Bonnet AM, Seilhean D, Hauw JJ, Duyckaerts C. A stable proportion of Lewy body bearing neurons in the substantia nigra suggests a model in which the Lewy body causes neuronal death. *Neurobiol Aging* 2010;31:99-103.
- Halliday GM, McCann H. Human-based studies on α -synuclein deposition and relationship to Parkinson's disease symptoms. *Exp Neurol* 2008;209:12-21.
- Dickson DW, Fujishiro H, Orr C, et al. Neuropathology of non-motor features of Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord* 2009;15(Suppl 3):S1-S5.
- Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2010;133:1755-1762.
- Halliday GM, Lees AJ, Stern M. Milestones in Parkinson's disease—clinical and pathologic features. *Mov Disord* 2011;26:1015-1021.
- Saha AR, Hill J, Utton MA, et al. Parkinson's disease alpha-synuclein mutations exhibit defective axonal transport in cultured neurons. *J Cell Sci* 2004;117:1017-1024.
- Del Tredici K, Duda JE. Peripheral Lewy pathology in Parkinson's disease and incidental Lewy body disease: four cases. *J Neurol Sci* 2011;310:100-106.
- Dugger BN, Dickson DW. Cell type specific sequestration of choline acetyltransferase and tyrosine hydroxylase within Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 2010;120:633-639.
- Beach TG, Adler CH, Sue LL, et al. Reduced striatal tyrosine hydroxylase in incidental Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 2008;115:445-451.
- Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:5976-5980.
- Gai WP, Blumbergs PC, Geffen LB, Blessing WW. Age-related loss of dorsal vagal neurons in Parkinson's disease. *Neurology* 1992;42:2106-2111.
- Pearce RK, Hawkes CH, Daniel SE. The anterior olfactory nu-

- cleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995;10:283-287.
41. Jellinger KA. Morphological substrates of dementia in parkinsonism: a critical update. *J Neural Transm Suppl* 1997;51:57-82.
 42. McRitchie DA, Cartwright HR, Halliday GM. Specific A10 dopaminergic nuclei in the midbrain degenerate in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 1997;144:202-213.
 43. Henderson JM, Carpenter K, Cartwright H, Halliday GH. Loss of thalamic intralaminar nuclei in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: clinical and therapeutic implications. *Brain* 2000;123:1410-1421.
 44. Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Arch Neurol* 2003;60:337-341.
 45. Braak H, Del Tredici K. Poor and protracted myelination as a contributory factor to neurodegenerative disorders. *Neurobiol Aging* 2004;25:19-23.
 46. Orimo S, Uchihara T, Kanazawa T, Itoh Y, Wakabayashi K, Kakita A. Unmyelinated axons are more vulnerable to degeneration than myelinated axons of the cardiac nerve in Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011;37:791-802.
 47. Reichling DB, Levine JD. Pain and death: neurodegenerative disease mechanisms in the nociceptor. *Ann Neurol* 2011;69:13-21.
 48. Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rüb U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: the staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006;21:2042-2051.
 49. Braak H, Del Tredici K, Gai WP, Braak E. Alpha-synuclein is not a requisite component of synaptic boutons in the adult human central nervous system. *J Chem Neuroanat* 2001;20:245-252.
 50. Matzuk MM, Saper CB. Preservation of hypothalamic dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1985;18:552-555.
 51. Braak H, Thal DR, Del Tredici K. Nerve cells immunoreactive for p62 in select hypothalamic and brainstem nuclei of controls and Parkinson's disease cases. *J Neural Transm* 2011;118:809-819.
 52. Forno LS, Sternberger LA, Sternberger NH, Strefling AM, Swanson K, Eng LF. Reaction of Lewy bodies with antibodies to phosphorylated and non-phosphorylated neurofilaments. *Neurosci Lett* 1986;64:253-258.
 53. Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol* 1988;76:217-221.
 54. Oyanagi K, Wakabayashi K, Ohama E, et al. Lewy bodies in the lower sacral parasympathetic neurons of a patient with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 1990;80:558-559.
 55. Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: an immunohistochemical study of Lewy body-containing neurons in the enteric nervous system. *Acta Neuropathol* 1990;79:581-583.
 56. Jellinger KA. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol* 1991;14:153-197.
 57. Takeda S, Yamazaki K, Miyakawa T, Arai. Parkinson's disease with involvement of the parasympathetic ganglia. *Acta Neuropathol* 1993;86:397-398.
 58. Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997;38(Suppl 2):2-7.
 59. Wakabayashi K, Takahashi H. The intermediolateral nucleus and Clarke's column in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 1997;94:287-289.
 60. Korczyn A. Autonomic nervous system disturbances in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990;53:463-468.
 61. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006;59:591-596.
 62. Goldstein DS, Sharabi Y, Karp BI, et al. Cardiac sympathetic denervation preceding motor signs in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2007;17:118-121.
 63. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DW, et al. Non-motor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord* 2008;23:101-106.
 64. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008;15(Suppl 1):14-20.
 65. Löhle M, Storch A, Reichmann H. Beyond tremor and rigidity: non-motor features of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2009;116:1483-1492.
 66. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord* 2010;25:2493-2500.
 67. Lang AE. A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Mov Disord* 2011;26:775-783.
 68. Chaudhuri KR. The debate of motor versus non-motor aspects of Parkinson's disease: time for marriage. *Basal Ganglia* 2011;1:47-48.
 69. Stern MB, Siderowf AD. Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted? *Mov Disord* 2010;25(Suppl 1):S89-S93.
 70. Forno LS. Concentric hyalin intraneuronal inclusions of Lewy type in the brain of elderly persons (50 incidental cases): relationship to parkinsonism. *J Am Geriatr Soc* 1969;17:557-575.
 71. Forno LS, Norville RL. Ultrastructure of Lewy bodies in the stellate ganglion. *Acta Neuropathol* 1976;34:183-197.
 72. Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, et al. Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. *Neurology* 1999;52:1269-1271.
 73. Klos KJ, Ahlskog JE, Josephs KA, et al. Alpha-synuclein pathology in the spinal cords of neurologically asymptomatic aged individuals. *Neurology* 2006;66:1100-1102.
 74. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, et al. Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord* 2006;21:2062-2067.
 75. Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, et al. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord* 2007;22:1581-1586.
 76. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, et al. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:354-362.
 77. Minguez-Castellanos A, Chamorro CE, Escamilla-Sevilla F, et al. Do α -synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders? A cohort study. *Neurology* 2007;68:2012-2018.
 78. Fujishiro H, Frigerio R, Burnett M. Cardiac sympathetic denervation correlates with clinical and pathologic stages of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1085-1092.
 79. Ikemura M, Saito Y, Sengoku Y, et al. Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67:945-953.
 80. Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, Tolnay M. α -Synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006;12:284-295.
 81. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Lewy body-related α -synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:742-749.
 82. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-752.
 83. Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Bohl JRE, Braak H. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:413-426.
 84. DelleDonne A, Klos KJ, Fujishiro H, et al. Incidental Lewy body disease and preclinical parkinson disease. *Arch Neurol* 2008;65:1074-1080.
 85. Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, et al. Evidence that incidental Lewy body disease is presymptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008;115:437-444.
 86. Frigerio R, Fujishiro H, Maraganore DM, et al. Comparison of risk factor profiles in incidental Lewy body disease and Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009;66:1114-1119.
 87. Markesbery WR, Jicha GA, Liu H, Schmitt FA. Lewy body pathology in normal elderly subjects. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68:816-822.
 88. Stephenson R, Siderowf A, Stern MB. Premotor Parkinson's disease: clinical features and detection strategies. *Mov Disord* 2009;24(Suppl 2):S665-S670.
 89. Adler CH, Connor DJ, Hentz JG. Incidental Lewy body disease:

- clinical comparison to a control cohort. *Mov Disord* 2010;25:642–646.
90. Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated α -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010;119:689–702.
 91. Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2010;119:703–713.
 92. Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally-followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008;115:409–415.
 93. Goetz CG, Power W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004;19:1020–1028.
 94. Beach TG, White CK, 3rd, Hladik CL, et al. Olfactory bulb alpha-synucleinopathy has high specificity and sensitivity for Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2009;117:169–174.
 95. Dickson DW, Uchikado H, Fujishiro H, Tsuboi Y. Evidence in favor of Braak staging of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(Suppl 1):S78–S82.
 96. Kingsbury AE, Bandopadhyay R, Silveira-Moriyama L, et al. Brain stem pathology in Parkinson's disease: an evaluation of the Braak staging model. *Mov Disord* 2010;25:2508–2515.
 97. Korczyn A, Gurevich T. Parkinson's disease: before the motor symptoms and beyond. *J Neurol Sci* 2010;289:2–6.
 98. Okada Y, Ito Y, Aida J, Yasuhara M, Ohkawa S, Hirokawa K. Lewy bodies in the sinoatrial nodal ganglion: clinicopathological studies. *Pathol Int* 2004;54:682–687.
 99. Ghebremedhin E, Del Tredici K, Langston JW, Braak H. Diminished tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the cardiac conduction system and myocardium in Parkinson's disease: an anatomical study. *Acta Neuropathol* 2009;118:777–784.
 100. 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.
 101. Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Kuroda N, Orimo S. Incidental Lewy body disease restricted to the heart and stellate ganglion. *Mov Disord* 2009;24:2299–2301.
 102. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder? *Q J Med* 1999;92:473–480.
 103. Hawkes CH. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord* 2003;18:364–372.
 104. Hubbard PS, Esiri MM, Reading M, McShane R, Nagy Z. Alpha-synuclein pathology in the olfactory pathways of dementia patients. *J Anat* 2007;211:117–124.
 105. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, et al. Incidence and extent of Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67:1072–1083.
 106. Beach TG, Adler CH, Lue L, et al. Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment, and motor dysfunction. *Acta Neuropathol* 2009;117:613–634.
 107. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;33:599–614.
 108. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 2003;110:517–536.
 109. Saper CB, Wainer BH, German DC. Axonal and transneuronal transport in the transmission of neurological disease: potential role of system degenerations, including Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1989;23:389–398.
 110. Morrison LA, Sidman RL, Fields BN. Direct spread of reovirus from the intestinal lumen to the central nervous system through vagal autonomic nerve fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:3852–3856.
 111. McBride PA, Schulz-Schaeffer WJ, Donaldson M, et al. Early spread of scrapie from the gastrointestinal tract to the central nervous system involves autonomic fibers of the splanchnic and vagus nerves. *J Virol* 2001;75:9320–9327.
 112. Phillips RJ, Walter GC, Wilder SL, Baronowski EA, Powley TL. Alpha-synuclein immunopositive myenteric neurons and vagal preganglionic terminals: autonomic pathway implicated in Parkinson's disease? *Neuroscience* 2008;153:733–750.
 113. Jang H, Boltz D, Sturm-Ramirez K, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:14063–14068.
 114. Goedert M, Clavaguera F, Tolnay M. The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 2010;33:317–325.
 115. Pan-Montojo F, Anichtchik O, Dening Y, et al. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. *PLoS One* 2010;5:e8762.
 116. Duda JE, Shah U, Arnold SE, Lee VM, Trojanowski JQ. The expression of alpha, beta-, and gamma-synucleins in olfactory mucosa. *Exp Neurol* 1999;160:515–522.
 117. Witt M, Borman K, Gudziol V, et al. Biopsies of olfactory epithelium in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;15:93–105.
 118. Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:2431–2445.
 119. Doty RL. The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable? *Ann Neurol* 2008;63:7–15.
 120. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters ECh, Berendsde HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:173–181.
 121. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with the risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;63:167–173.
 122. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Moller JC, et al. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* 2005;128:126–137.
 123. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir. Potential early markers of Parkinson's disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006;66:845–851.
 124. Samuels ER, Szabadi E. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its role in the regulation of arousal and autonomic function. Part I: principles of functional organisation. *Curr Neuroparmacol* 2008;6:235–253.
 125. Benarroch EE. The locus coeruleus norepinephrine system: functional organization and potential clinical significance. *Neurology* 2009;73:1699–1704.
 126. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Rev* 2003;42:33–84.
 127. Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:211–223.
 128. Santamaria J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986;36:1130–1133.
 129. Gonera EG, Van't Hof M, Berger HJC, Van Weel C, Horstink NWIM. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:871–876.
 130. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: control study. *Mov Disord* 2000;15:669–677.
 131. Leentjens A, Van den Akker M, Metsemakers JFM, Lousberg R, Verhey FRJ. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003;18:414–418.
 132. Lehmkne MR. Depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008;15(Suppl 1):21–25.
 133. Braak H, Sastre M, Bohl JRE, de Vos RAI, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol* 2007;113:421–429.
 134. Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Ann Rev Neurosci* 2003;26:1–30.
 135. Tracey I. Nociceptive processing in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 2005;15:478–487.
 136. Ford B. Parkinson's disease: pain in Parkinson's disease: the hidden epidemic. *Nat Rev Neurol* 2009;2:242–243.
 137. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(Suppl 1):S98–S103.

138. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain—a clinical perspective. *Nat Clin Prac Neurol* 2006;2:95–106.
139. Scherder E, Wolters E, Polman C, Serfeant J, Swaab D. Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: its relation to the medial and lateral pain systems. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:1047–1056.
140. Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:957–959.
141. Defazio G, Beradelli A, Fabrini G, et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol* 2008;65:1191–1194.
142. Ehrt U, Larsen JP, Aarsland D. Pain and its relationship to depression in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:269–275.
143. Rolke R, Baron R, Maier C, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on neuropathic pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123:231–243.
144. Braune S, Reinhardt M, Bathmann J, Krause T, Lehmann M, Lücking CH. Impaired cardiac uptake of meta-[¹²³I]iodobenzylguanidine in Parkinson's disease with autonomic failure. *Acta Neurol Scand* 1998;97:307–314.
145. Goldstein DS, Holmes C, Li ST, Bruce S, Metman LV, Cannon RO, 3rd. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann Intern Med* 2000;133:338–347.
146. 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.
147. Matsui H, Nishinaka K, Oda N, Kamatsu K, Kubori T, Uda H. Does cardiac metiodobenzylguanidine (MIBG) uptake in Parkinson's disease correlate with major autonomic symptoms? *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:284–288.
148. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. *Mov Disord* 2009;24:2225–2232.
149. Postuma RB, Lanfranchi PA, Blais H, Gagnon JF, Montplaisir. Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2010;14:2304–2310.
150. Valappil RA, Black JE, Broderick MJ, et al. Exploring the electrocardiogram as a potential tool to screen for premotor Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2296–2303.
151. Schenk CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology* 1996;46:383–393.
152. Lagi A, Spini S. Clinostatic hypertension and orthostatic hypotension. *Clin Cardiol* 2010;33:E10–E15.
153. Sommers S, Aral-Becher B, Jost W. Nondipping in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011;2011:897586.
154. Schmidt C, Berg D, Herting B, et al. Loss of nocturnal blood pressure fall in various extrapyramidal syndromes. *Mov Disord* 2009;24:2136–2142.
155. Bateson MC, Gibberd FB, Wilson RSE. Salivary symptoms in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1973;29:274–275.
156. Edwards LL, Quigley EM, Harned RK, Hofmann R, Pfeiffer RF. Characterization of swallowing and defecation in Parkinson's disease. *Am J Gastroenterol* 1994;1:15–25.
157. Bagheri H, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, et al. A study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:213–215.
158. Tumilasci OR, Cersósimo MG, Belforte JE, Micheli FE, Benarroch EE, Pazo JH. Quantitative study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:660–667.
159. Cersósimo MG, Tumilasci OR, Raina GB, et al. Hyposialorrhea as an early manifestation of Parkinson disease. *Auton Neurosci* 2009;150:150–151.
160. Qualman SJ, Haupt HM, Yang P, Hamilton SR. Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's. *Gastroenterology* 1984;87:848–856.
161. Shannon KM, Deshavarzian A, Mutlu E, et al. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 Jul 15. doi: 10.1002/mds.23838.
162. Poucler H, Lebouvier T, Coron E, et al. A comparison between rectal and colonic biopsies to detect Lewy pathology in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012;45:305–309.
163. Costa M, Brookes SJH, Henning GW. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut* 2000;47:15–19.
164. Travaglini RA, Hermann GE, Browning KN, Rogers RC. Brainstem circuits regulating gastric function. *Ann Rev Physiol* 2006;68:279–305.
165. Benarroch EE. Enteric nervous system: functional organization and neurologic implications. *Neurology* 2007;69:1953–1957.
166. Cersósimo MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord* 2008;23:1065–1075.
167. Drolet RE, Cannon JR, Montero L, Greenamyre JT. Chronic rotenone exposure reproduces Parkinson's disease gastrointestinal neuropathology. *Neurobiol Dis* 2009;36:96–102.
168. Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, et al. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet* 1995;346:861–864.
169. Anlauf M, Schäfer MK, Eiden L, Weihe E. Chemical coding of the human gastrointestinal nervous system. Cholinergic, VIPergic, and catecholaminergic phenotypes. *J Comp Neurol* 2003;459:90–111.
170. Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Environmental, life-style, and physical precursors of the clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Neurol* 2003;250(Suppl 3):III30–III39.
171. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:107–116.
172. Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation—critique and recommendations by *Movement Disorders Task Force on Rating Scales for Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2009;24:635–646.
173. Savica R, Cartin JM, Grossardt BR, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 2009;73:1752–1758.
174. Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010;289:69–73.
175. Kosaka K, Tsuchiya K, Yoshimura M. Lewy body disease with and without dementia: a clinicopathological study of 35 cases. *Clin Neuropathol* 1988;7:299–305.
176. Braak H, Müller CM, Rüb U, Ackermann H, et al. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease—where does it end? *J Neural Transm Suppl* 2006;70:89–97.
177. Lopez OL, Becker JT, Kaufer DI, et al. Research evaluation and prospective diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2002;59:43–46.
178. Parkkinen L, Soinen H, Alafuzoff I. Regional distribution of alpha-synuclein pathology in unimpaired aging and Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:363–367.
179. Geddes JW. α -Synuclein: a potent inducer of tau pathology. *Exp Neurol* 2005;58:186–190.
180. Uchikado H, Lin WL, DeLucia MW, Dickson DW. Alzheimer disease with amygdala Lewy bodies: a distinct form of alpha-synucleinopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:685–697.
181. Halliday GM, Holton JL, Revesz R, Dickson DW. Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol* 2011;122:187–204.
182. Lee HJ, Patel S, Lee SJ. Intravesicular localization and exocytosis of α -synuclein and its aggregates. *J Neurosci* 2005;25:6016–6024.
183. Desplats P, Lee H-L, Bae E-J, et al. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of α -synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:13004–13005.
184. Lee HJ, Suk JE, Patrick C, et al. Direct transfer of alpha-synuclein from neuron to astroglia causes inflammatory responses in synucleinopathies. *J Biol Chem* 2010;285:9262–9272.
185. Lee SJ, Desplats P, Sigurdson C, Tsigelny I, Masliah E. Cell-to-cell transmission of non-prion protein aggregates. *Nat Rev Neurol* 2010;6:702–706.
186. Hansen C, Angot E, Bergström AL, et al. α -Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells. *J Clin Invest* 2011;121:715–725.
187. Dunning CJ, Reviews JF, Steiner JA, Brundin P. Can Parkinson's dis-

- ease pathology be propagated from one neuron to another? *Prog Neurobiol* 2011 Nov 18. doi no.: 10.1016/j.pneurobio.2011.11.003.
188. Mikolaenko I, Pletnikova O, Kawas CH, et al. Alpha-synuclein lesions in normal aging, Parkinson disease, and Alzheimer disease: evidence from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:156–162.
 189. Siddiqui MF, Rast S, Lynn MJ, Auchus AP, Pfeiffer RF. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a comprehensive symptom survey. *Parkinsonism Rel Disord* 2002;8:277–284.
 190. Wolters EC, Braak H. Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *J Neural Transm* 2006;70(Suppl):309–319.
 191. Chaudhuri KR, Healy DG, Shapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:235–245.
 192. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007;22:1623–1629.
 193. Gaig C, Tolosa E. When does Parkinson begin? *Mov Disord* 2009;24(Suppl 2):S656–S664.
 194. van Rooden SM, Visser M, Verbaan D, Marinus J, van Hilten JJ. Patterns of motor and non-motor features in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:846–850.
 195. Frigerio R, Fujishiro H, Ahn TB, et al. Incidental Lewy body disease: do some cases represent a preclinical stage of dementia with Lewy bodies? *Neurobiol Aging* 2011;32:857–863.
 196. van Rooden SM, Colas M, Martinez-Martin P, et al. Clinical subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:51–58.

Abstract

脳脊髄液中プロテオーム・パターンはパーキンソン病と多系統萎縮症を鑑別する

Cerebrospinal Fluid Proteomic Patterns Discriminate Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy

*Noriko Ishigami, MD, Takahiko Tokuda, MD, PhD, Masaya Ikegawa, MD, PhD, Mika Komori, MD, PhD, Takashi Kasai, MD, PhD, Takayuki Kondo, MD, PhD, Yumiko Matsuyama, PhD, Takashi Nirasawa, PhD, Herbert Thiele, PhD, Kei Tashiro, MD, PhD, and Masanori Nakagawa, MD, PhD

*Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kamigyo-ku, Kyoto, Japan

パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) と多系統萎縮症 (multiple system atrophy ; MSA) との鑑別診断は、疾患早期において、時に困難である。我々は、パーキンソン症状関連疾患患者のプロテオームのプロファイリング法を開発した。この方法では、質量分析により、電磁ビーズで濃縮した脳脊髄液中ペプチド / 蛋白質を検討し、続いて多変量統計解析を行った。脳脊髄液は、PD 診断患者 37 例、MSA 診断患者 32 例、他の神経疾患と診断された患者 26 例 (対照) から採取した。脳脊髄液検体は、2つの患者コホート (第1コホートおよび第2コホート) から入手した。脳脊髄液中ペプチド / 蛋白質の精製には C8 コート電磁ビーズを用い、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析法でスペクトルを得た。主成分分析およびサポートベクトルマシン法により、データの次元数を削減し、疾患の鑑

別に役立つ特性を選択した。PD, MSA および対照の脳脊髄液中プロテオーム・プロファイルは、主成分分析により相互に鑑別可能であった。サポートベクトルマシン法の識別器 (classifier) の構築により、3群を効果的に分類でき、相互検証法で算出した分類精度は高かった。本モデルの精度は、第1コホートおよび第2コホートをそれぞれ学習 (training) データおよび検証 (validation) データとした場合ならびにその逆において、良好に維持された。受信者動作特性 (ROC) 曲線を検討したところ、 m/z 6250 のピークが MSA と PD の鑑別において最も重要であることが明らかになった (特に疾患早期の場合)。プロテオーム・パターンの分類により、特に疾患早期において、PD と MSA の臨床診断精度を高めることができる。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 7, 2012, pp. 851–857

Key Word パーキンソン病, 多系統萎縮症, プロテオミクス, 脳脊髄液, バイオマーカー

Table 1 患者背景と臨床データ
(第1コホートと第2コホート)

Diagnosis	Number of cases	Sex (F/M)	Mean age (\pm SD) at LP (y)	Duration of disease (n)	
				<3 years	\geq 3 years
First cohort					
PD (total)	26	11/15	66.3 \pm 11.2	13	13
H&Y 1–2	11	5/6	69.5 \pm 11.8	7	4
H&Y 3–4	15	6/9	63.9 \pm 10.5	6	9
MSA (total)	23	6/17	62.4 \pm 7.5	15	8
Probable	7	2/5	60.6 \pm 8.5	4	3
Possible	16	4/12	63.2 \pm 7.1	11	5
Controls	26	12/14	63.4 \pm 12.4	—	—
Second cohort					
PD (total)	11	4/7	64.6 \pm 11.7	—	—
MSA (total)	9	5/4	56.1 \pm 7.7	—	—

略語: PD = パーキンソン病, MSA = 多系統萎縮症, H&Y = Hoehn and Yahr 分類, LP = 腰椎穿刺

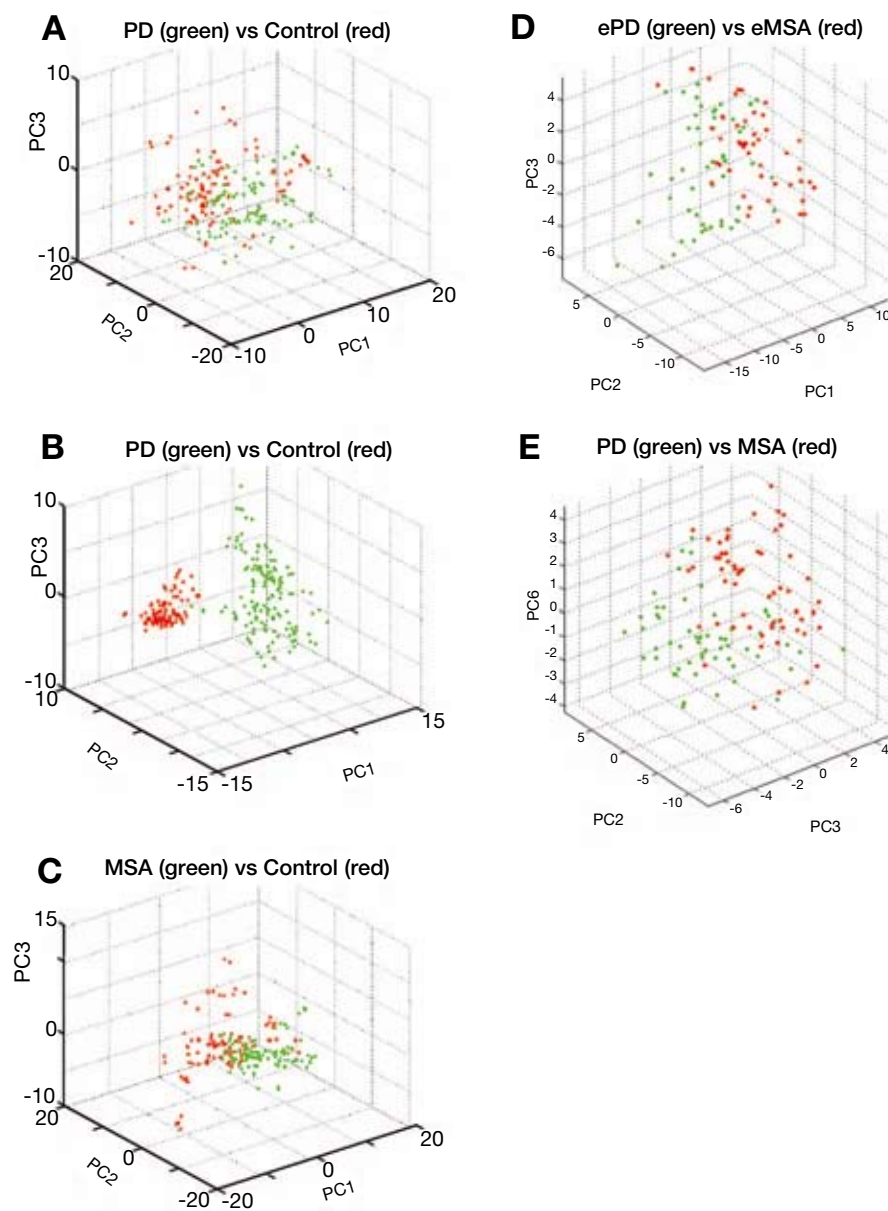


Figure 1 脳脊髄液中プロテオーム・プロファイルに関する主成分分析。提示した2群の鑑別に関し (A~E), スコアをプロット (PC = 主成分)。A: PD (緑色) 対 対照 (赤色), 第1コホート, B: PD (緑色) 対 対照 (赤色), 第1コホートと第2コホートの統合データセット, C: MSA (緑色) 対 対照 (赤色), 第1コホート, D: 早期 PD (ePD, 緑色) 対 早期 MSA (eMSA, 赤色), 第1コホート, E: PD (緑色) 対 MSA (赤色), 第2コホート

Abstract

三環系抗うつ薬は早期パーキンソン病においてドパミン補充療法が必要となるまでの期間を延長させる

Tricyclic Antidepressants Delay the Need for Dopaminergic Therapy in Early Parkinson's Disease

*Katrina L. Paumier, PhD, Andrew D. Siderowf, MD, MSCE, Peggy Auinger, MS, David Oakes, PhD, Lalitha Madhavan, MD, PhD, Alberto J. Espay, MD, MSc, Fredy J. Revilla, MD, and Timothy J. Collier, PhD, for the Parkinson Study Group Genetics Epidemiology Working Group

*Department of Neurology, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, USA

本試験では、早期パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) 患者集団において、抗うつ薬により、ドパミン補充療法が必要となるまでの期間が延長するか否か、運動障害および身体能力障害 (disability) の程度が変化するか否かを検討した。臨床症状発現前の試験では、抗うつ薬が細胞の生存と可塑性に関するシグナル伝達経路を調節することが示されており、抗うつ薬がPD関連の抑うつ治療と疾患進行の遅延に役立つ可能性が示唆されている。患者レベルのメタアナリシスを行い、各種臨床試験 (FS1, FS-TOO, ELLDOPA, QE2, TEMPO, PRECEPT) の実薬群およびプラセボ群の患者 2,064 例を検討した。抑うつの重症度は試験開始時に判定し、抗うつ薬の使用は各来院時に投薬記録で確認した。Kaplan-Meier 生存曲線および時間依存性 Cox 比例ハザードモデルを用い、抑うつ重症度および抗うつ

薬使用と転帰の主要評価項目 (ドパミン補充療法開始までの時間) との関連性を評価した。また、ANCOVA を用い、転帰の副次的評価項目 [運動障害および身体能力障害 (disability) の程度] との関連性を評価した。運動障害および身体能力障害 (disability) の程度は、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) のスコアの試験開始前から最終来院時までの年間変化として示した。試験開始前の抑うつ状態で補正後、ドパミン補充療法の開始は、抗うつ薬非使用患者と比較して三環系抗うつ薬使用患者において遅延した。UPDRS スコアに関し、抗うつ薬使用患者と非使用患者との間に有意差は認められなかった。三環系抗うつ薬の使用に伴い、ドパミン補充療法の開始の必要性が遅延する。全般的な UPDRS スコアに変化はなかったことから、この遅延は対症的効果によるものではないことが示唆される。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 7, 2012, pp. 880–887

Key Word パーキンソン病, 抑うつ, 抗うつ薬, 疾患修飾, 後向き試験

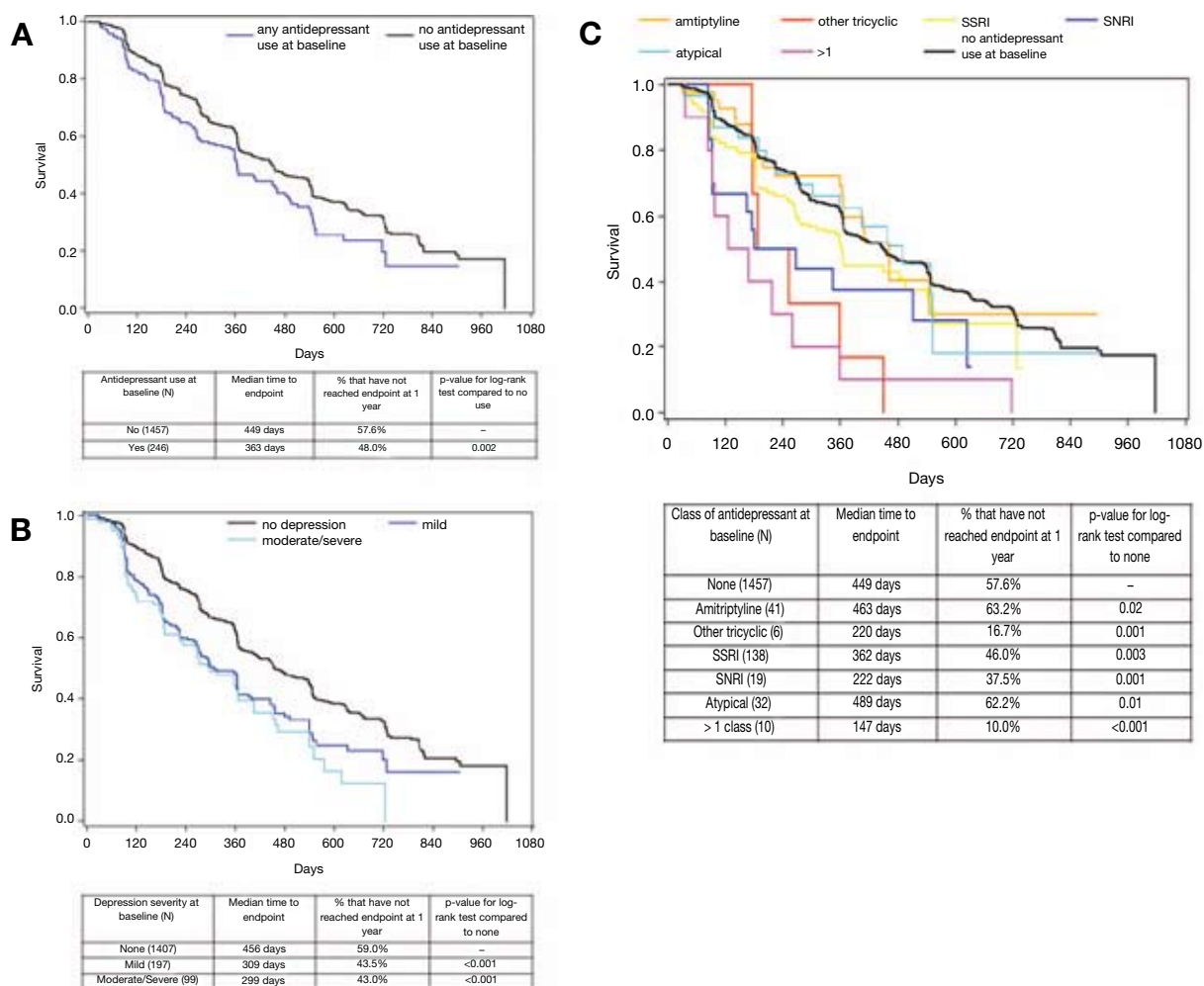


Figure 1 評価項目に達するまでの時間（中央値）に関する Kaplan-Meier 生存曲線。抗うつ薬使用と抑うつ重症度に基づく。A：抗うつ薬使用患者（青色）と非使用患者（黒色）の生存曲線。B：試験開始前の抑うつ重症度〔なし（黒色）、軽度（青色）、中等度/重度（青緑色）〕に基づく生存曲線。曲線は未加工データ（評価項目に達するまでの日数）に基づいており、交絡因子で補正していない。C：様々な種類の抗うつ薬の使用患者〔三環系抗うつ薬（赤色）、アミトリプチリン（オレンジ色）、非定型抗うつ薬（青緑色）、SSRI（黄色）、SNRI（青色）、2種類以上の抗うつ薬（ピンク色）〕と抗うつ薬非使用患者（黒色）の生存曲線。

Abstract

一次性局所性ジストニアにおける前運動野の硬膜外刺激療法： ^{18}F -FDG PET によるオープン臨床試験

Epidural Premotor Cortical Stimulation in Primary Focal Dystonia: Clinical and ^{18}F -Fluoro Deoxyglucose Positron Emission Tomography Open Study

*Stefania Lalli, MD, PhD, Sylvie Piacentini, PhD, Angelo Franzini, MD, Andrea Panzacchi, MD, Chiara Cerami, MD, Giuseppe Messina, MD, Francesca Ferré, PsyD, Daniela Perani, MD, and Alberto Albanese, MD

*Department of Neurology I, IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milan, Italy

本試験の目的は、前運動野の硬膜外刺激療法の有効性及び安全性を一次性局所性ジストニア患者で評価することである。患者7例を選択した(6例は頸部ジストニア, 1例は右上肢ジストニア)。患者2例には持続性筋収縮がみられ、頭位はほぼ固定された状態であった。電極の埋め込みは、頸部ジストニア患者は両側、上肢ジストニア患者は一側とした。神経学的および神経心理学的評価は、手術前(試験開始時)、1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後、12ヵ月後に実施した。Burke-Fahn-Marsden Scale (BFMS) および Toronto Western Spasmodic

Torticollis Rating Scale (TWSTRS) による評価も、同じ時点で実施した。安静時 ^{18}F -フルオロデオキシグルコース (FDG) PET は、手術前および手術12ヵ月後に施行した。有害事象は認められなかった。BFMS および TWSTRS による評価において、術後、全般的改善が認められたが、ほぼ姿勢固定状態にあった頸部ジストニア患者では、効果が低かった。術前の神経画像検査では、感覚運動野に有意な両側性代謝亢進が認められたが、術後は抑制されていた。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 4, 2012, pp. 533–538

Key Word ジストニア, パーキンソン病, 振戦, DAT SCAN

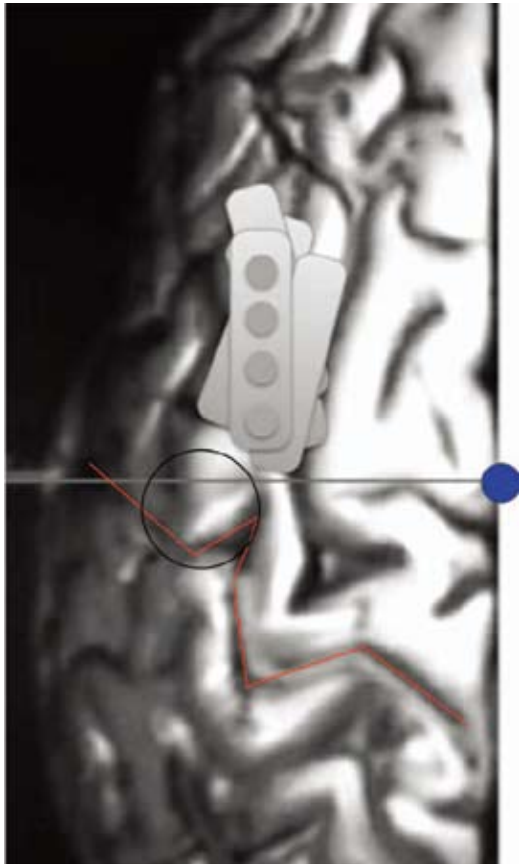


Figure 1 埋め込んだすべての4極平板電極 (RESUME) を投影する図 (左側大脳半球の前運動野表面)。青色の点は交連間の中点 (intercommissural midpoint), 黒色の円は手に関する隆起皮質領域 (knob), 赤色の線は中心溝を示す。

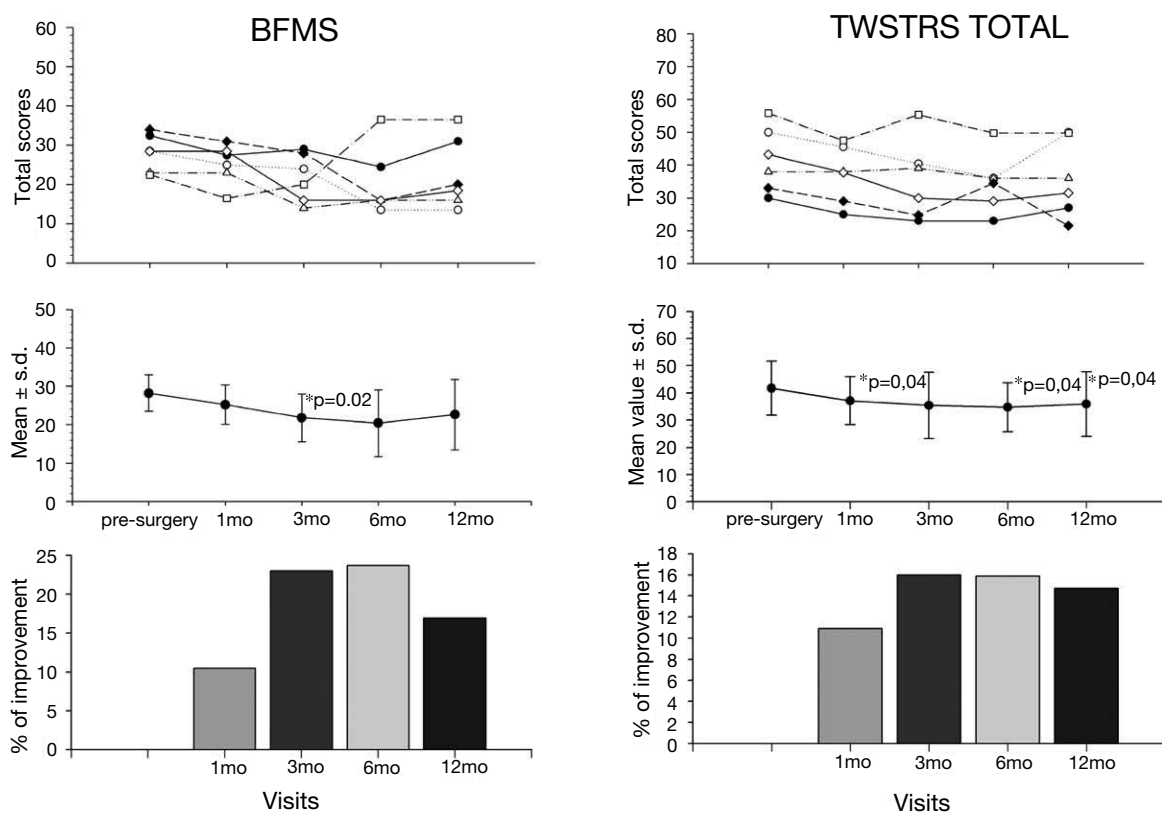


Figure 2 頸部ジストニア患者のBFMS（左側）およびTWSTRS（右側）に基づく転帰。患者別の総スコアを上段，平均スコアを中段，試験開始前と比べた平均改善率を下段に示す。BFMS = Burke-Fahn-Marsden Scale, TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

Abstract

REM 睡眠行動障害：運動症状と病態生理

REM Sleep Behavior Disorder: Motor Manifestations and Pathophysiology

Isabelle Arnulf, MD, PhD

Sleep disorders unit, Pitié-Salpêtrière Hospital, Pierre and Marie Curie University, Inserm U975, CRICM, Paris, France

REM 睡眠行動障害 (rapid eye movement sleep behavior disorder; RBD) 患者では、正常ならあるはずの筋弛緩を伴わない REM 睡眠中、暴力的な夢の内容の行動化がみられる。RBD は、非常に多くのシヌクレイノパチー患者に認められるが (患者の 60 ~ 100%)、他の神経変性疾患の患者ではまれである。RBD の検出には、インタビューおよびビデオ、睡眠モニタリングを併用する。異常行動により、患者本人および共に就寝するパートナーは、外傷および睡眠障害のハイリスクにさらされる。RBD は通常、メラトニンおよびクロナゼパムにより軽減される。RBD に伴う四肢運動は、主に小規模の、痙攣様、高速、仮性幻覚性、反復性であり、手を握るような運動時には手首の脱力がみられる。一方で、体幹の痙攣と、暴力的 (格闘的) および非暴力的な複雑行動 (文化的に獲得されたもの) も観察される。注目すべき点として、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) および多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) 患者では、パーキンソニズムが RBD 関連の複雑

行動時に消失する。このことから、上位運動ニューロン経路は、REM 睡眠中、大脳基底核を迂回していることが示唆される。経時的研究によると、特発性 RBD 患者はその後、PD、Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies ; DLB)、MSA を発症しやすく (MSA は比較的まれ)、5 年以内の発症率は 46% であることが示されている。発症までの期間には、付随して非運動症状 [嗅覚および色覚の低下、起立性低血圧、視空間機能の変化、損害回避 (harm avoidance) の亢進] の発現と検査結果の異常 (被殻ドパミン取り込みの低下、脳波検査における徐波化) がみられる。特発性 RBD 患者は、もともとドパミントランスポーターイメージング、経頭蓋超音波検査、嗅覚検査、色覚検査において、患者背景に異常が認められる場合には、PD および DLB を発症するリスクが高く、発症までの期間も短い。これらの患者は、神経保護薬の検討において、非常に特異的な標的集団になると考えられる。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 6, 2012, pp. 677–689

Key Word パーキンソン病, REM 睡眠, REM 睡眠行動障害, 青斑下核

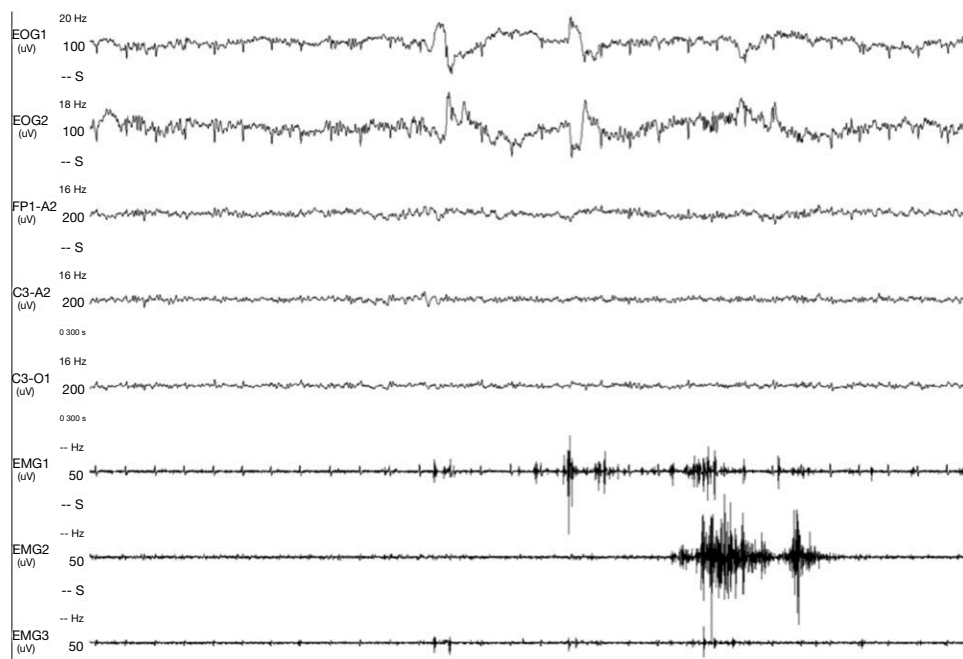


Figure 1 RBD 患者 1 例の REM 睡眠中のポリソムノグラム (30 秒間)。眼電図 (EOG) では、急速眼球運動が逆位相の鋭い「ふれ」として認められる。脳波図 (EEG) (FP1-A2, C3-A2, C3-O1) は REM 睡眠に典型的な所見を示し、 θ 波と α 波が混合している。頤筋の筋電図 (EMG) (EMG1) では、完全に平坦な波形 (正常 REM 睡眠中の筋弛緩の所見) の代わりに、筋活動亢進が図の左側に認められる。また、一方の前腕 (EMG2) に異常な筋活動が認められる (患者はこのとき手を上げている)。

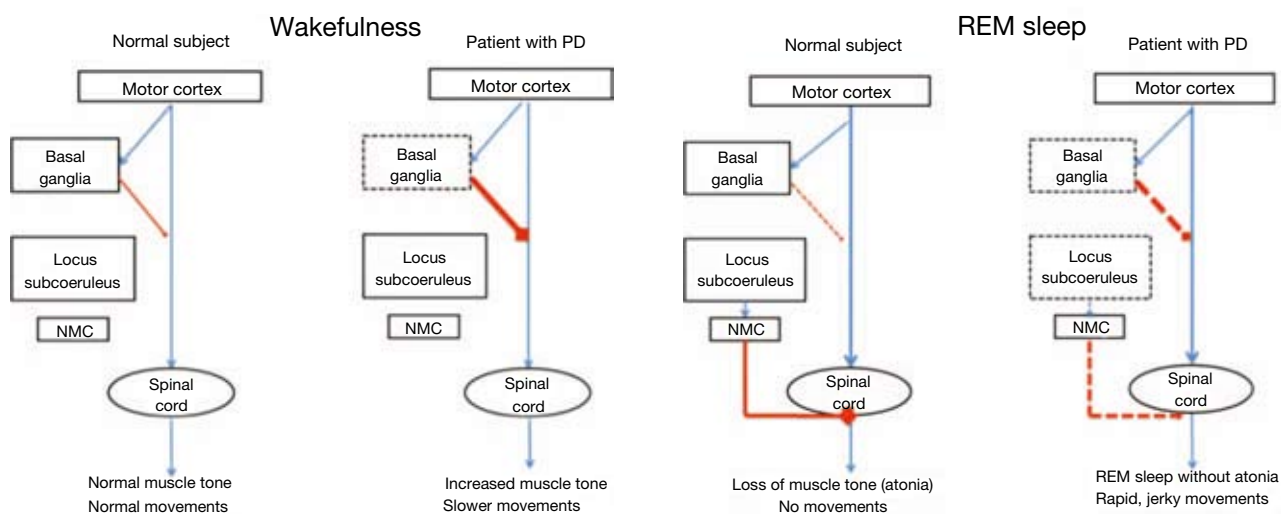


Figure 2 推定に基づく概略図。REM 睡眠中の筋弛緩の系と、錐体路および錐体外路の運動系との相互作用を示す。正常被験者 (左図) と PD 患者 (右図) の覚醒時 (上図) と REM 睡眠時 (下図) について示す。抑制性経路は赤色 (変化している場合は点線)、促進性経路は青色で示す。NMC = 延髄の大細胞核 (magnocellularis nucleus)

Abstract

未治療の早期パーキンソン病患者における結腸粘膜下層のαシヌクレイン

Alpha-Synuclein in Colonic Submucosa in Early Untreated Parkinson's Disease

*Kathleen M. Shannon, MD, Ali Keshavarzian, MD, Ece Mutlu, MD, Hemraj B. Dodiya, MS, Delia Daian, Jean A. Jaglin, RN, and Jeffrey H. Kordower, PhD

*Departments of Neurological Sciences, Rush Medical College, Chicago, Illinois, USA

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の診断は、進行した中枢神経系ドパミン欠乏による運動症状に依存する。現在、疾患バイオマーカーの確立が早急に求められている。臨床病理学的なエビデンスにより、αシヌクレイン凝集 (PD の病理学的特徴) が PD 患者の消化管ニューロンで検出可能であることが示唆されている。本試験では、αシヌクレイン病変を、遠位 S 状結腸の軟性 S 状結腸鏡検査 (前処置なし) で採取した標本において検出できるか否かを検討した。早期 PD 患者を対象とした。3-ニトロチロシン (酸化ストレスのマーカー) も検討した。ドパミン作動性薬剤の投与を受けていない早期 PD 患者 10 例 (男性 7 例, 年齢中央値 58.5 歳, 罹病期間中央値 1.5 年) に対し、前処置なしの軟性 S 状結腸鏡検査と遠位 S 状結腸生検を実施した。αシヌクレインおよび 3-ニトロチロシンの免疫組織化学検査は、生検標本と組織保管施設から得た対照標本 (健常

被験者 23 例と炎症性腸疾患患者 23 例) を対象に実施した。PD 患者 10 例中 9 例のサンプルが本試験に適格であった。検討したすべての PD 患者において、結腸粘膜下層の神経線維にαシヌクレイン染色が認められた。対照サンプルではこの染色パターンが認められなかった。ただし、少数の対照サンプルでは、円形細胞に薄いαシヌクレイン染色が認められた。3-ニトロチロシン染色は PD 患者の 87% に認められたが、PD に特異的な所見ではなかった。本試験の結果、PD 患者のαシヌクレイン染色パターンは、健常被験者および炎症性腸疾患患者とは明確に異なることが示唆された。この染色パターンは、炎症性腸疾患患者にはみられないことから、炎症または酸化ストレスによるものではないことが示唆された。3-ニトロチロシン免疫染色所見はすべての群に共通して認められたことから、結腸粘膜下層における酸化ストレスの存在が示唆された。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 6, 2012, pp. 709–715

Key Word パーキンソン病, αシヌクレイン, 結腸, 生検

Table 1 被験者の背景

	Parkinson's disease (n = 10)	Controls (n = 23)	Crohn's disease (n = 10)	Ulcerative colitis (n = 13)
Age, median (range)	59 (46–79)	54 (36–71)	47 (27–72)	43 (21–62)
Sex (male), n (%)	7 (70%)	12 (52%)	5 (50%)	4 (31%)

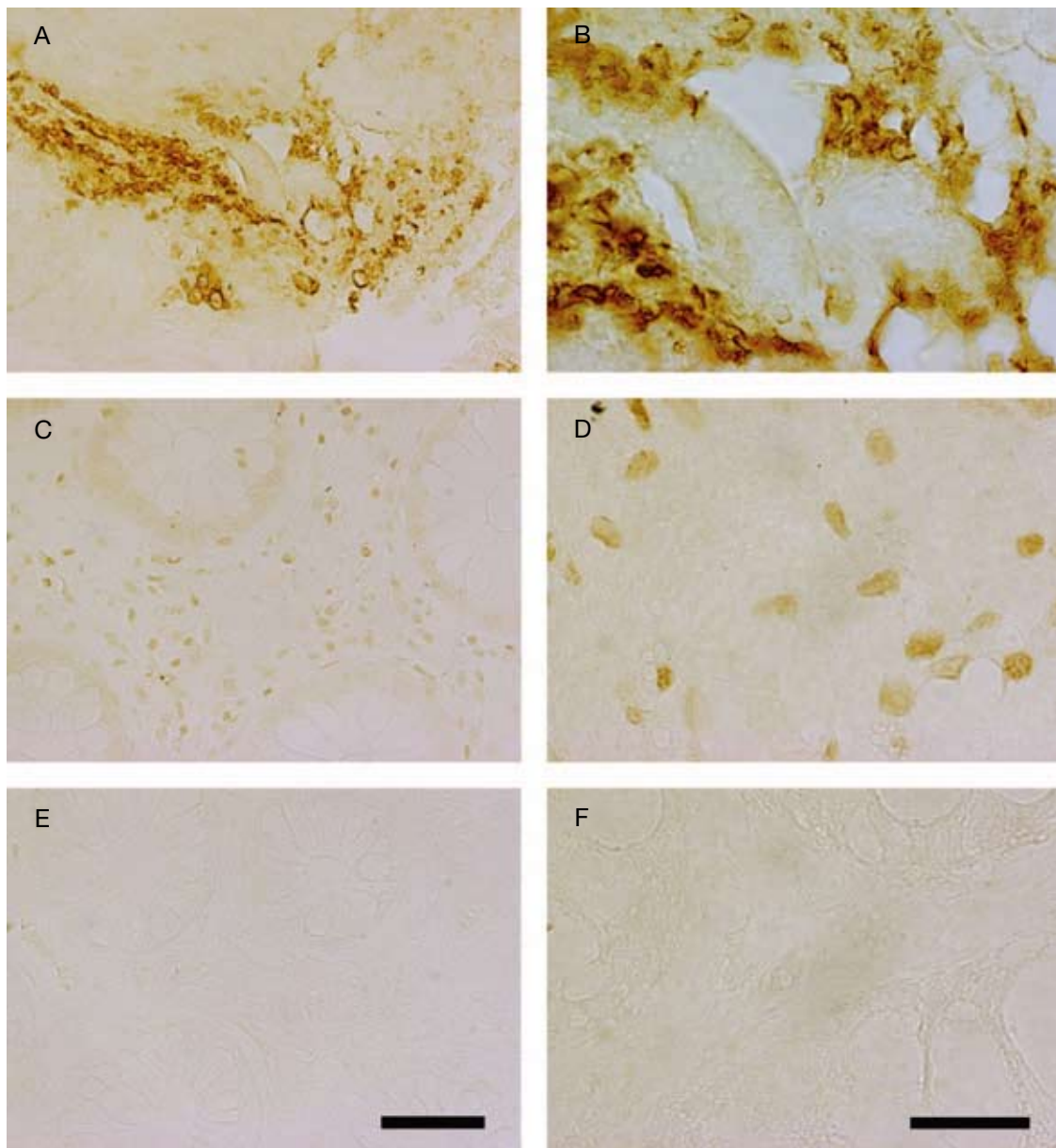


Figure 1 結腸における α シヌクレインの免疫組織化学的所見。倍率は40倍 (A, C, E) および120倍 (B, D, F)。PD患者では神経線維の染色が認められる (A, B)。炎症性腸疾患患者の一部では、起源不明の円形細胞に免疫染色パターンが認められる (C, D)。健常被験者および大半の炎症性腸疾患患者では、 α シヌクレインの免疫染色は認められない (E, F)。Eのスケールバーは50 μ m (A, C, Eに適用), Fのスケールバーは20 μ m (B, D, Fに適用)。

Abstract

パーキンソン病における REM 睡眠行動障害と認知症のリスク：前向き研究

Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Risk of Dementia in Parkinson's Disease: A Prospective Study

* **Ronald B. Postuma, MD, MSc, Josie-Anne Bertrand, MPs, Jacques Montplaisir, MD, PhD, Catherine Desjardins, MPs, Mélanie Vendette, MSc, Silvia Rios Romenets, MD, Michel Panisset, MD, and Jean-François Gagnon, PhD

*Department of Neurology, McGill University, Montreal General Hospital, Montreal, Québec, Canada

**Centre d'Études Avancées en Médecine du Sommeil, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, Québec, Canada

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における最も影響の大きい非運動症状の 1 つとして認知症がある。PD における認知症に関し、確立されている予測因子はほとんどない。多くの横断的研究によると、REM 睡眠行動障害 (rapid eye movement sleep behavior disorder; RBD) を伴う PD 患者では、神経心理学的検査に基づく認知機能がより大きく低下している。しかし、いずれの前向き研究でも、RBD により、PD における認知症の発症が予測できるか否かは、評価されていない。本研究では、認知症を伴わない PD 患者を、既報の横断的研究の前向き追跡調査に登録した。すべての患者が試験開始時にポリソムノグラフィ検査を受けた。平均 4 年間の追跡調査期間中、認知症の発症率を、試験開始時に RBD を伴う患者群および伴わない患者群において評価した。回帰分析を用い、年齢、性別、罹病期間、追跡調査期間で補正した。適格患者 61 例のうち、45 例 (74%) が評価され、42 例が完全解析 (full analysis)

の対象となった。患者 27 例が試験開始時に RBD を伴い、15 例には RBD がみられなかった。初回の評価から 4 年後、RBD を伴う患者の 48% が認知症を発症したが、RBD のみられなかった患者では 0% であった ($p = 0.014$, 補正後)。認知症を発症した PD 患者 13 例すべてにおいて、試験開始時の検査で軽度の認知機能低下が認められた。試験開始時における REM 睡眠中の筋弛緩不全 (atonia loss) により、認知症の発現を予測できた [REM 睡眠 tonic 期の割合 (%), 認知症あり: 73.2 ± 26.7 , 認知症なし: 40.8 ± 34.5 , $p = 0.029$]。試験開始時の RBD により、幻覚および認知機能変動 (cognitive fluctuation) の新規発現も予測できた。今回の前向き研究の結果、RBD は認知症の発症リスク上昇と関連することが明らかになった。この知見から、RBD が、比較的びまん性で複雑な PD サブタイプのマーカーである可能性が示された。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 6, 2012, pp. 720–726

Key Word REM 睡眠行動障害, パーキンソン病, 認知症

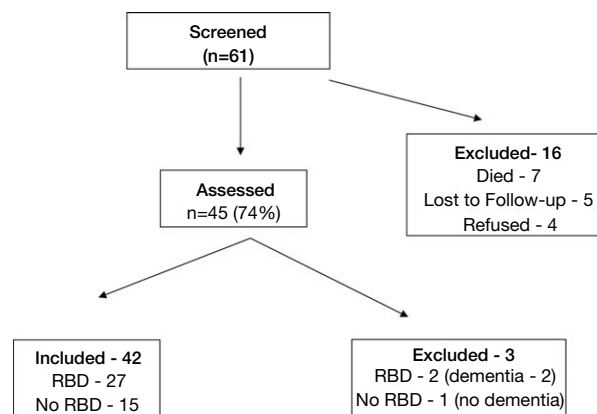


Figure 1 患者症例の流れ

Table 1 患者背景と転帰 (試験開始時の RBD の有無別)

Demographics/Outcomes	No RBD (n = 15)	RBD (n = 27)	P Value
Age	67.5 ± 10.6	70.5 ± 7.4	0.340
Sex (M/F) (%)	11/4 (73)	23/4 (85.2)	0.430
Disease duration (at follow-up)	9.5 ± 4.8	9.7 ± 4.3	0.920
Duration of follow-up	4.1 ± 1.4	3.9 ± 1.4	0.530
Levodopa dose (mg)	633 ± 333	406 ± 331	0.083
Baseline % tonic REM	21.8 ± 26.3	67.0 ± 29.0	0.011
Baseline % phasic REM	13.9 ± 15.3	27.8 ± 19.0	0.038
Use of dopamine agonist (%)	6 (40)	8 (30)	0.620
UPDRS Part III	26.2 ± 16.2	34.1 ± 16.5	0.340
Dementia (%)	0 (0)	13 (48)	0.014
MCI (%)	4 (27)	7 (26)	0.870
Dementia or MCI (%)	4 (27)	20 (74)	0.025
MoCA	26.3 ± 2.3	20.1 ± 6.2	0.027
MMSE	28.8 ± 1.8	24.4 ± 5.0	0.009
Visual hallucinations (%)	1 (7)	12 (44)	0.049
Mayo fluctuations score	0.20 ± 0.78	1.27 ± 1.43	0.012
Mayo score ≥ 3 (%)	0 (0)	6 (23)	0.390*

p 値は回帰分析について示す [年齢, 性別, 試験開始時の罹病期間, PD サブタイプ (無動 - 筋強剛型 対 振戦優位型), 追跡調査期間で補正]。REM 睡眠 tonic 期の割合 (%) および REM 睡眠 phasic 期の割合 (%) を除き, 他の全項目は追跡調査時の検討結果である。

略語: M = 男性, F = 女性

* 値が 0 であったため, ロジスティック回帰分析を実施できなかった。結果は線形回帰分析による。

Table 2 認知症状態に基づく各種マーカーの値

Markers	RBD With Dementia (n = 13)	RBD Without Dementia (n = 14)	P Value	All Nondemented (n = 29)	P Value (to Dementia)
Age (baseline)	73.1 ± 5.3	68.1 ± 8.4	0.037	67.8 ± 9.4	0.026
Sex (M/F)	11/2	12/2	1.0	25/4	1.000
Disease duration (years)	11.1 ± 4.5	8.4 ± 3.9	0.12	9.0 ± 4.9	0.190
Duration of follow-up	4.0 ± 1.3	3.7 ± 1.6	0.64	3.9 ± 1.7	0.850
UPDRS	40.3 ± 12.2	29.0 ± 18.3	0.18	26.1 ± 16.2	0.120
% tonic REM	73.2 ± 26.7	61.3 ± 30.8	0.83	40.8 ± 34.5	0.029
% phasic REM	27.1 ± 19.5	28.4 ± 19.3	0.81	20.6 ± 18.4	0.097
RBD-HK score (follow-up)	55.4 ± 15.2 (n = 9)	41.2 ± 14.9 (n = 13)	0.029	28.9 ± 19.5	0.003
RBD started before PD (%)	6 (50) (n = 12)	7 (54) (n = 13)	1.0	N/A	
MoCA	14.4 ± 5.5	24.6 ± 3.4	<0.001	25.4 ± 3.0	<0.001
MMSE	21.1 ± 5.5	27.4 ± 1.5	0.012	28.1 ± 1.8	<0.001
Visual hallucinations (%)	11 (85)	1 (7)	0.059	2 (7)	0.009
Mayo fluctuations score	2.4 ± 1.2 (n = 12)	0.67 ± 0.49	<0.001	0.24 ± 0.69	<0.001
Mayo score ≥ 3 (%)	6 (50) (n = 12)	0 (0)	0.004	0 (0)	<0.001

略語: M = 男性, F = 女性, N/A = データなし

Abstract

パーキンソン病患者の腹側視覚伝導路における 5-HT_{1A} 受容体結合レベルの上昇

Increased Levels of 5-HT_{1A} Receptor Binding in Ventral Visual Pathways in Parkinson's Disease

* **Philippe Huot, MD, PhD, FRCPC, DABPN, Tom H. Johnston, PhD, Naomi P. Visanji, PhD, Tayyeba Darr, BSc, Donna Pires, RVT, Lili-Naz Hazrati, MD, PhD, FRCPC, Jonathan M. Brotchie, PhD, and Susan H. Fox, MB ChB, MRCP(UK), PhD

*Toronto Western Research Institute, Toronto Western Hospital, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada

**Division of Neurology, University of Toronto, Movement Disorder Clinic, Toronto, Ontario, Canada

幻視は、進行したパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者によくみられる症状である。幻視の病態生理には、セロトニン作動性神経伝達の亢進が関与すると考えられる。非定型抗精神病薬クロザピンおよびクエチアピンは、5-HT_{2A} および 5-HT_{1A} 受容体に親和性をもち、PD 患者の幻視に有効性を発揮する。5-HT_{2A} 受容体の増加は、幻視を伴う PD 患者の腹側視覚伝導路に認められるが、本試験では、5-HT_{1A} 受容体も PD 患者の幻視に関与するという仮説を立てた。オートラジオグラフィ法による結合解析を ³H-WAY-100,635 および NAN-190 を用いて実施した。幻視を伴う PD 患者 6 例、幻視を伴わない PD 患者 6 例、年齢をマッチさせた対照被験者 5 例の脳切片を検討した。すべての PD 患者に L-ドパ投与歴があった。検討した脳領域は、眼窩前頭皮質、下外側側頭皮質、運動皮質、線条体、淡蒼球、黒質、視床であった。5-HT_{1A} 受容体結合レベルは、

幻視を伴う PD 患者群および伴わない PD 患者群いずれの腹側視覚伝導路においても、対照群に比べて著明に上昇していた (0 対 11 nmol/mg, 0 対 100 nmol/mg, ともに $p < 0.05$)。幻視を伴う PD 患者群の 5-HT_{1A} 受容体結合レベルについて、幻視を伴わない PD 患者群または対照群と比較したところ、いずれの脳領域においても有意差は認められなかった ($p > 0.05$)。腹側視覚野における 5-HT_{1A} 受容体レベルの全体的な異常が、L-ドパ投与を受けた全 PD 患者群に認められた。しかし、5-HT_{1A} 受容体結合レベルに関し、幻覚を伴う PD 患者と幻覚を伴わない PD 患者との間に差はみられず、5-HT_{1A} 受容体レベルの変化は、PD 患者の幻視に特異的に寄与するわけではないと考えられた。しかし一方で、5-HT_{1A} 受容体の増加は解剖学的に離散して分布しており、特に腹側視覚野に認められたことから、ある程度、幻視の素因として役割を果たしていることが示唆される。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 6, 2012, pp. 735–742

Key Word パーキンソン病, セロトニン, 5-HT_{1A} 受容体, L-ドパ, 幻視

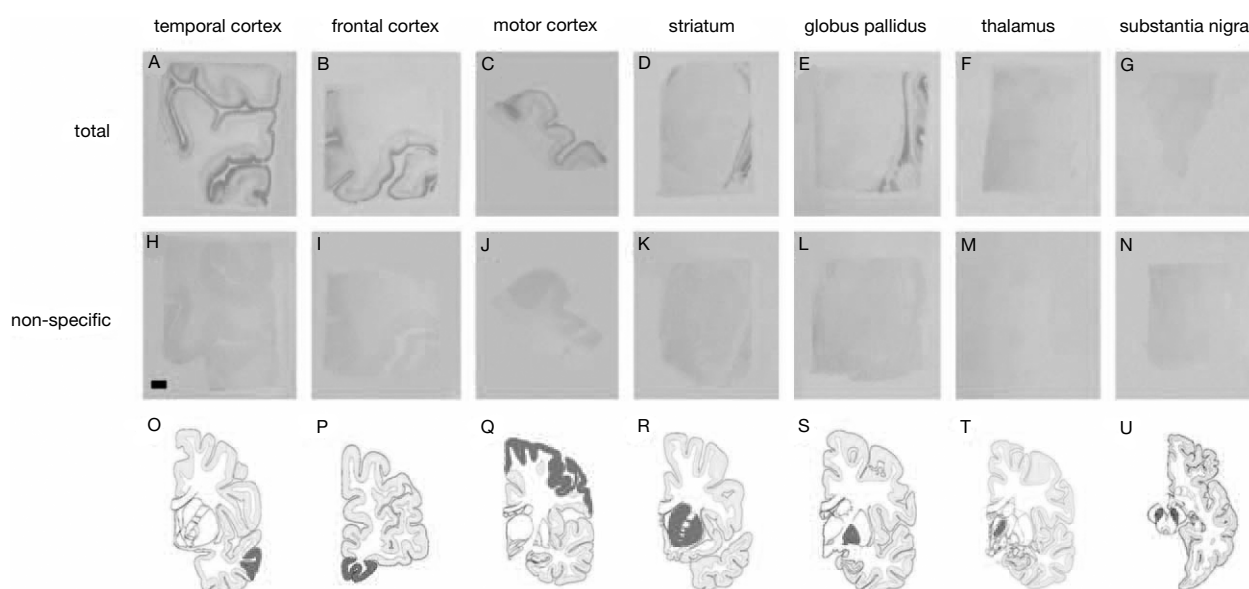


Figure 1 健常被験者の各脳領域における ^3H -WAY-100,635 結合を示すオートラジオグラム。上段 (A ~ G) は結合全体 (total), 中段 (H ~ L) は非特異的結合 (non-specific) を示す。下段 (O ~ U) には, 検討した脳領域の解剖学的位置を灰色で示す (オンライン版ではオレンジ色)。図からわかるように, ^3H -WAY-100,635 結合レベルは皮質外層で最も高い。一方, 線条体, 淡蒼球, 黒質, 視床における結合レベルは非常に低く, 主に非特異的結合が認められる。脳の概略図は Mai ら (2004)⁵⁹ から引用。スケールバーは 2 mm。[カラーの図は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能]。

[参考文献リストはオンライン版 (<http://onlinelibrary.wiley.com>) で閲覧可能]

Table 2 対照被験者および PD 患者の 5-HT_{1A} 受容体結合レベル

	[^3H]-WAY-100,635 binding (mean \pm SEM fmol/mg tissue)			
	Controls	All PD	No VH	VH
Orbitofrontal cortex (BA₁₁)				
External layers	89.8 \pm 17.3	115.5 \pm 14.5	128.0 \pm 42.8	109.2 \pm 13.5
Middle layers	4.9 \pm 4.1	13.5 \pm 5.0	11.4 \pm 17.1	14.5 \pm 3.6
Internal layers	0.0 \pm 8.3	30.1 \pm 4.7 ^a	33.0 \pm 13.0 ^a	28.6 \pm 5.0 ^a
Inferolateral temporal cortex (BA₂₁)				
External layers	91.1 \pm 18.2	114.2 \pm 12.9	115.6 \pm 22.6	112.8 \pm 14.9
Middle layers	0.0 \pm 5.3	11.9 \pm 3.6 ^a	13.8 \pm 5.7	9.9 \pm 4.7
Internal layers	13.8 \pm 7.7	24.5 \pm 4.2	27.8 \pm 6.1	21.3 \pm 6.1
Motor cortex (BA₄)				
External layers	68.9 \pm 16.1	99.1 \pm 8.9 ^a	98.7 \pm 16.6	99.6 \pm 3.7
Middle layers	0.0 \pm 5.7	7.1 \pm 3.2	7.4 \pm 7.2	6.7 \pm 2.5
Internal layers	11.7 \pm 7.8	20.5 \pm 4.7	22.4 \pm 7.3	18.0 \pm 6.1
Striatum	0.7 \pm 7.5	2.0 \pm 2.4	4.3 \pm 2.3	0.1 \pm 4.0
Globus pallidus	4.5 \pm 4.8	4.5 \pm 1.9	3.0 \pm 1.1	6.2 \pm 4.1
Substantia nigra	5.2 \pm 5.2	5.1 \pm 2.6	5.6 \pm 1.8	4.8 \pm 4.4
Thalamus	6.3 \pm 2.7	1.4 \pm 2.3	< 1	2.5 \pm 2.4

BA = Brodmann 野, PD = パーキンソン病, SEM = 標準誤差, VH = 幻視

^a $p < 0.05$ (対照被験者との比較)

Abstract

パーキンソン病における視覚的誤認の検討： 新規の行動パラダイム

Investigating Visual Misperceptions in Parkinson's Disease: A Novel Behavioral Paradigm

*James M. Shine, Glenda H. Halliday, Mayra Carlos, Sharon L. Naismith, and Simon J.G. Lewis

*Parkinson's Disease Clinic, Brain and Mind Research Institute, The University of Sydney, New South Wales, Australia

視覚的誤認および幻覚は、進行したパーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) 患者にみられる重大な問題である。これらの症状の基礎にある病態生理学的機序はほとんど解明されておらず、評価のための検査法も限られている。最近の仮説では、視覚的誤認と幻覚が脳内注意制御ネットワークのプロセッシング障害に起因する可能性が示唆されている。我々は、視覚的誤認の評価と定量化を目的として、新規の知覚交替パラダイム (bistable percept paradigm ; BPP) を開発した。この検査法では、「単一の物」を示す単色画像と「複数の物が隠された」単色画像を用い、一連の画像を検査対象者に提示する。検査対象者は、その画像に描かれたすべての物を認識したと感じるまで、十分な時間をかけて画像を観察する必要がある。本試験では、PD 患者 45 例および年齢をマッチさせた対照被験者 18 例に BPP を実施した。対照群の誤答率を考慮して検討したところ、

PD 患者 23 例は、本課題の成績が有意に不良であった。成績が正常な PD 患者群に比べ、成績不良群では、自己報告による幻覚 [Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Psychiatric Complications (SCOPA-PC) で評価] および REM 睡眠行動障害 (rapid eye movement sleep behavior disorder ; RBD) の症状が有意に顕著であった。また、BPP の成績不良に関連し、注意機能に関するタスク切り替え課題 (set-shifting task) に有意な成績低下が認められた。BPP の成績が不良であった患者は、高率に幻覚を伴い、RBD の症状が多く、タスク切り替え課題 (set-shifting task) の成績が不良であったことから、注意制御ネットワーク内のプロセッシング障害があることが示唆された。BPP は、PD 患者の幻視および視覚的誤認の基礎にある神経相関を探索する上で、新たな手法となる可能性がある。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 4, 2012, pp. 500–505

Key Word

幻視、誤認、知覚交替パラダイム、パーキンソン病、注意制御ネットワーク

Table 1 BPP 成績不良群および正常群の患者背景, 質問票評価, 神経心理学的評価

	BPP impaired	BPP normal	t Value	P Value
Descriptives				
Number	23	22		
Age, yr	67.3 ± 8.3	60.1 ± 9.1	1.64	0.108
Disease duration, yr	9.0 ± 5.8	5.6 ± 7.8	1.63	0.111
H & Y, stage	2.5 ± 0.9	2.0 ± 0.8	1.96	0.056
UPDRS-III	32.3 ± 16.8	27.1 ± 16.1	1.06	0.296
Dopa dose equivalent (mg/day)	644.3 ± 354.3	542.0 ± 430.1	0.87	0.391
MMSE	26.7 ± 3.2	27.8 ± 2.9	-1.23	0.225
MoCA	22.9 ± 5.4	25.0 ± 3.9	-1.52	0.135
BDI-II	9.6 ± 6.5	11.5 ± 9.7	-0.76	0.450
Outcome measures				
Hidden (%)	64.5 ± 14.4	76.8 ± 11.7	-6.10	0.000***
Single (%)	68.7 ± 19.7	85.8 ± 12.8	-5.12	0.000***
Misperceptions (%)	23.6 ± 19.2	7.3 ± 6.2	4.87	0.000***
Missed images (%)	14.3 ± 7.6	10.6 ± 6.5	4.14	0.000***
Predicted impairments				
SCOPA-PC ₁₋₄	1.8 ± 2.4	0.6 ± 1.2	2.23	0.033*
RBDQ	6.8 ± 3.8	3.6 ± 2.5	3.42	0.002**
TMT _{B-A}	86.8 ± 38.3	36.7 ± 21.5	-3.64	0.002**

H & Y = Hoehn and Yahr 分類, UPDRS- III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), MMSE = Mini Mental State Examination, MoCA = モントリオール認知評価 (Montreal Cognitive Assessment), BDI- II = ベックうつ評価尺度 II, SCOPA-PC₁₋₄ = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Psychiatric Complications, サブセクション 1 ~ 4, RBDQ = Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder Questionnaire, TMT_{B-A} = Trail Making Test, パート A とパート B のスコアの差 (パート B - パート A)

結果および統計値は独立標本の *t* 検定で算出し, 適宜, 不等分散を仮定した。

P* < 0.05, *P* < 0.01, ****P* < 0.001

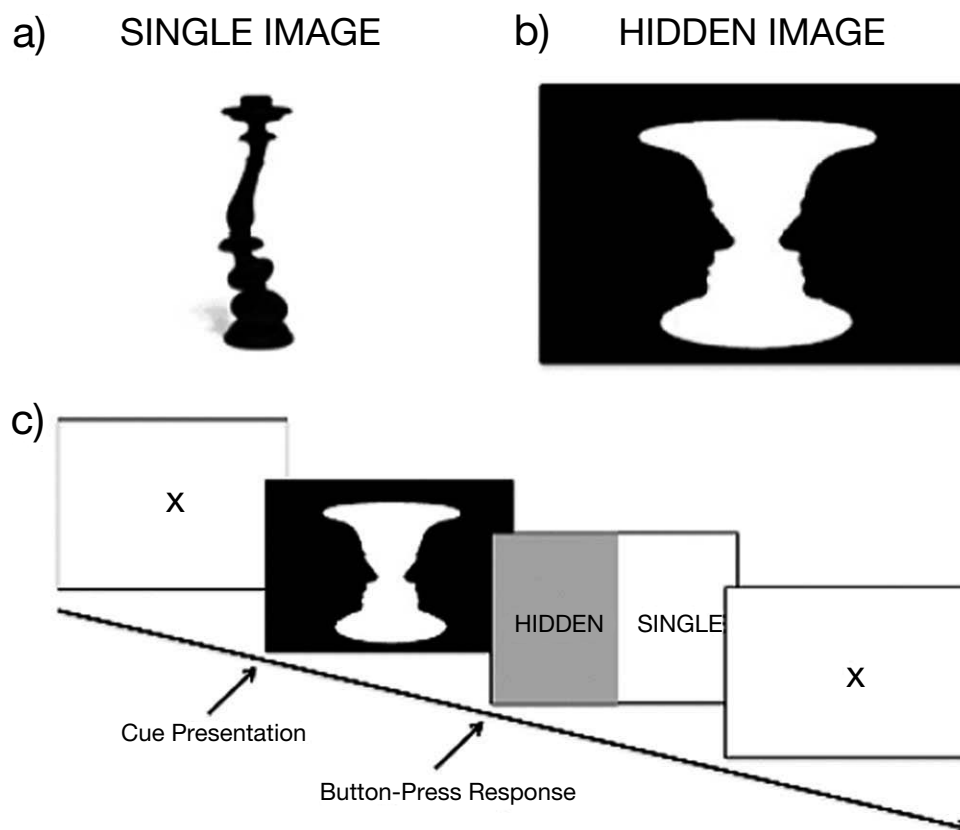


Figure 1 BPP で患者に提示した画像の例。(A)「単一の物」を示す画像。歪んだろうそく立てが描かれている (黒色)。(B)「複数の物が隠された」画像。花瓶 (白色) と 2つの顔の輪郭 (黒色) が描かれている。(C) 本試験パラダイムの説明。

Abstract

認知症を伴わないパーキンソン病患者の精神障害： 発現率は高く，他の非運動症状と併存する

Psychosis in Parkinson's Disease Without Dementia: Common and Comorbid With Other Non-Motor Symptoms

*Angela H. Lee, BA and Daniel Weintraub, MD

*Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) 患者では精神障害がよくみられ，様々な負の転帰と関連する。PD 患者では認知症と精神障害との間に高い相関性が認められるが，認知症を伴わない PD 患者における精神障害の発現率と関連因子については，まだ十分に理解されていない。認知症を伴わない PD 患者 191 例（運動障害センター 2 施設）の参加を得て，PD の精神神経学的合併症に関する試験を実施した。これらの患者は詳細な神経学および精神神経学的検査を完了し，Parkinson Psychosis Rating Scale では（評価者が実施），幻覚，妄想および軽度精神障害症状（錯覚および人物誤認）を検討した。評価の結果，精神障害症状は被験者の 21.5% に認められた。幻視が最も多くみられ（13.6%），続いて幻聴（6.8%），錯覚または人物誤認（7.3%），妄想様観念（4.7%）の順であった。精神障

害の症状を複数発現している患者の場合，幻視と錯覚または人物誤認の併存が最も多かった（3.1%）。抑うつ（ $P = 0.01$ ）および REM 睡眠行動障害（ $P = 0.03$ ）と精神障害との関連が，多変量モデルにおいて認められた。精神障害症状の発現率は，抑うつおよび睡眠 - 覚醒障害を併発する患者で約 5 倍高かった。全般的認知障害を伴わない患者であっても，PD における精神障害の発現率は高く，他の非運動症状との間に最も高い相関性が認められる。精神障害のスクリーニング検査は，PD のすべての病期において，広範な非運動症状評価の一環として実施すべきである。また，今回得られた所見から，PD における知覚，気分，睡眠 - 覚醒の障害や初期認知機能低下には，共通の神経基質が関与することが示唆された。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 7, 2012, pp. 858–863

Key Word パーキンソン病，精神障害，非認知症，認知機能正常

Table 3 精神障害の予測因子に関する
ロジスティック回帰モデル

Variable	Statistical Analysis (B [SE]; P value)
Duration of PD, years	0.04 (0.04); 0.26
Hoehn and Yahr stage	0.72 (0.38); 0.06
L-dopa LEDD, mg/day	0.00 (0.00); 0.44
Inventory for Depressive Symptomatology score	0.04 (0.02); 0.01
REM Behavior Disorder score	0.38 (0.17); 0.03
Epworth Sleepiness Scale score	0.09 (0.05); 0.07
Mini-Mental State Examination score	-0.23 (0.27); 0.41

略語：B = B 係数，SE = 標準誤差

Table 1 認知症を伴わないPD患者の背景因子と臨床的特徴 (191例)

Variable	Mean (SD) or Percentage
Demographics	
Age, years	63.1 (10.0)
Sex, % male	71.7
Race, % white	94.8
Education, years	16.4 (3.0)
Parkinson's Disease	
PD duration, years	6.4 (5.4)
Hoehn and Yahr, median ^a	2.0
UPDRS motor score ^a	21.6 (10.3)
Deep brain stimulation, % yes	11.5
Medications	
Levodopa LEDD, mg/day	501.2 (419.5)
Dopamine agonist, % yes	49.7
Anticholinergic, % yes	3.7
Amantadine, % yes	19.4
MAO inhibitor, % yes ^a	13.7
Psychosis	
Any psychotic symptom, % yes	21.5
Visual hallucinations, % yes	13.6
Auditory hallucinations, % yes	6.8
Illusions or misidentification, % yes	7.3
Paranoid ideation, % yes	4.7
Psychiatric	
Inventory for Depressive Symptomatology score ^a	18.5 (12.6)
State Anxiety Inventory score ^b	39.2 (14.5)
REM Behavior Disorder score ^c	1.0 (1.2)
Epworth Sleepiness Scale score ^d	9.9 (4.8)
Apathy Scale score ^e	11.7 (6.4)
Cognition	
Mini-Mental State Examination score	29.2 (0.80)

^a190例^b186例^c182例^d179例^e178例

MAO =モノアミン酸化酵素

Table 2 精神障害を伴うPD患者の背景因子と臨床的特徴

Variable (Mean [SD] or %)	Groups by Psychosis Diagnosis		Chi-Square (df), t Test (df), or Nonparametric Test; P Value
	Non-Psychotic (N = 150; 78.5%)	Psychotic (N = 41; 21.5%)	
Demographics/clinical variables			
Age, years	62.8 (10.1)	64.0 (9.6)	-0.6 (189); 0.52
Sex, % male	70.7	75.6	0.4 (1); 0.53
Education, years	16.5 (3.1)	16.1 (3.0)	0.7 (189); 0.48
Parkinson's disease			
Duration of PD, years	5.8 (5.0)	8.5 (6.4)	-2.8 (189); 0.005
Hoehn and Yahr stage	2.0	2.5	P = 0.05
UPDRS motor score	20.8 (10.2)	24.7 (10.4)	-2.2 (188); 0.03
Deep brain stimulation, % yes	10.0	17.1	1.6 (1); 0.21
Medications			
Levodopa LEDD, mg/day	480.0 (411.6)	620.4 (434.8)	-1.9 (189); 0.06
Dopamine agonist use, % yes	47.3	57.1	1.6 (1); 0.20
Psychiatric tests			
Inventory for Depressive Symptomatology score	16.6 (11.9)	25.3 (13.0)	-4.1 (189); <0.001
State Anxiety Inventory score	37.2 (13.8)	46.2 (14.9)	-3.6 (184); <0.001
REM Behavior Disorder score	0.8 (1.1)	1.6 (1.4)	-3.3 (50.8); 0.002
Epworth Sleepiness Scale score	9.3 (4.8)	12.2 (4.3)	-3.5 (177); 0.001
Apathy Scale score	11.0 (6.5)	14.1 (5.8)	-2.7 (176); 0.008
Cognitive tests			
Mini-Mental State Examination score	29.3 (0.8)	29.1 (0.8)	1.7 (189); 0.09

Abstract

片側顔面痙攣患者の視床におけるグルコース代謝亢進

Glucose Hypermetabolism in the Thalamus of Patients with Hemifacial Spasm

*. **Megumi Shimizu, MD, Yukihiisa Suzuki, MD, PhD, Motohiro Kiyosawa, MD, PhD, Masato Wakakura, MD, PhD, Kenji Ishii, MD, Kiichi Ishiwata, PhD, and Manabu Mochizuki, MD, PhD

*Department of Ophthalmology and Visual Science, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

**Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan

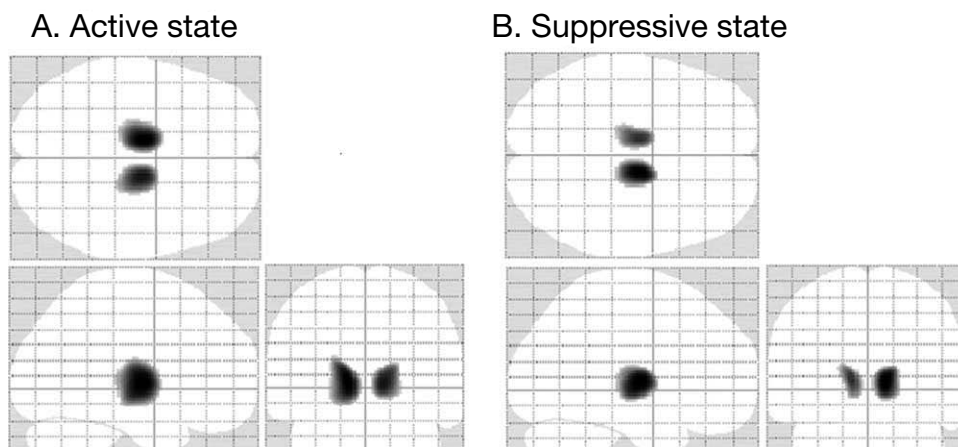
本試験の目的は、片側顔面痙攣患者の脳の機能的変化をPETで検討することである。脳のグルコース代謝を¹⁸F-フルオロデオキシグルコース (FDG) PETで検討した。右側および左側の片側顔面痙攣患者、各13例を対象とした。すべての患者に対し、PETを2回、すなわちボツリヌス神経毒素Aの投与前（活動状態下）と投与後（抑制状態下）に施行した。PET施行時、痙攣の重症度をJankovic Disability Rating Scaleで評価した。本試験ではMRIも用い、各患者の神経血管圧迫程度をスコア1～3（1＝軽度、3＝重度）で評価した。健常ボランティア52例を対照群とした。対照群に比べ、右側および左側の片側顔面痙攣患者は、視床両側にお

いてグルコース代謝亢進を示し、この所見は活動状態下と抑制状態下の両者で認められた。ただし、抑制状態下における視床グルコース代謝は、活動状態下よりも有意に抑制されていたことが関心領域解析から明らかになった。活動状態下の痙攣重症度と神経血管圧迫スコアの間には、正の相関が認められた ($r_s = 0.65$, Spearmanの順位相関係数で推定)。本試験の結果、片側顔面痙攣患者の視床において両側性のグルコース代謝亢進が認められた。この視床グルコース代謝亢進には複数の起源がある可能性があり、皮膚および筋紡錘からの求心性入力、顔面神経の逆行性伝導、中枢神経系の二次性変化などが考えられる。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 4, 2012, pp. 519–525

Key Word 脳グルコース代謝, 片側顔面痙攣, PET, 視床

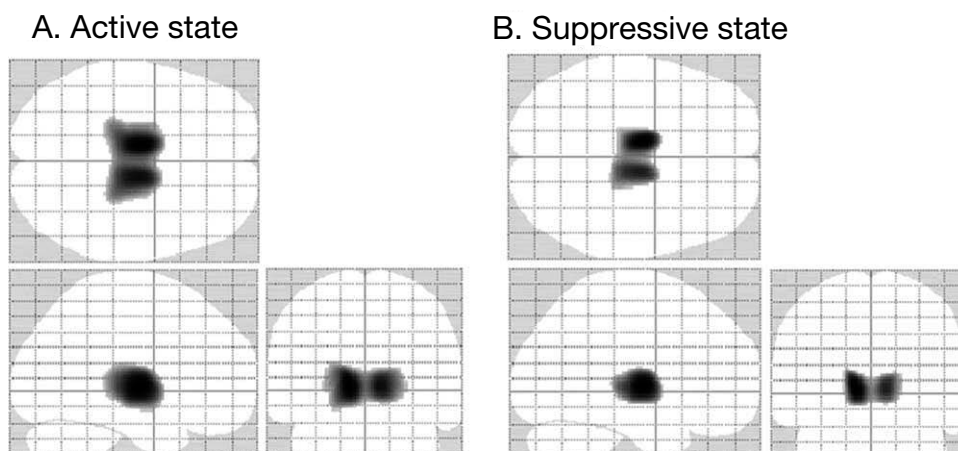
Right lateral hemifacial spasm



$P < 0.05$, FWE-corrected

Figure 2 右側片側顔面痙攣患者のグルコース代謝亢進のみられる脳領域。右側片側顔面痙攣患者のグルコース代謝亢進領域を示す。(A) ボツリヌス神経毒素 A (BoNT-A) 投与前の活動状態下、(B) BoNT-A 投与後の抑制状態下。統計的パラメトリックマッピングで得た矢状断像、横断像、前頭面像を標準定位空間に変換し、glass brain に投影。FWE = family-wise error

Left lateral hemifacial spasm



$P < 0.05$, FWE-corrected

Figure 3 左側片側顔面痙攣患者のグルコース代謝亢進のみられる脳領域。左側片側顔面痙攣患者のグルコース代謝亢進領域を示す。(A) ボツリヌス神経毒素 A (BoNT-A) 投与前の活動状態下、(B) BoNT-A 投与後の抑制状態下。統計的パラメトリックマッピングで得た矢状断像、横断像、前頭面像を標準定位空間に変換し、glass brain に投影。FWE = family-wise error

Abstract

運動症状発現前のパーキンソン病：概念と定義

Premotor Parkinson's Disease: Concepts and Definitions

*Andrew Siderowf, MD, MSCE and Anthony E. Lang, MD

*Parkinson's Disease and Mov Disord. Center, Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) には前駆期があり、この間、非運動症状および生理学的異常がみられる可能性がある。こうした運動症状発現前マーカーを用いることで、運動症状の発現前に PD をスクリーニングできる可能性がある。運動症状が発現している Braak 病期 3 (黒質緻密部に病変が進展) に達する以前に、PD を検出することができる検査法がすでに存在する。現在の課題は、PD の発症を予測する検査の適用範囲について、適切に定めることである。画像検査 (ドパミントランスポーターイメージング等) は、現時点において、運動症状発現前の PD の検出精度が最も高いが、スクリーニングツールとしてはコストが高く、検査で異常が明示されるのは Braak 病期 3 以降である。スクリーニングの効率は、画像検査と事前スクリーニング検査 (嗅覚検査等) の併用により、大幅に改善できる。このよう

な 2 段階プロセスにより、コストを大きく抑制しながら、診断精度を維持できる可能性がある。一方で、これに代わる手法、または併用する手法として、ハイリスク集団 (例、REM 睡眠行動障害患者、*LRRK2* 変異を有する患者) の見極めにより、質の良い潜在的 PD 患者のサンプルを得られるようになるであろう。ただし、究極的には、運動症状発現前の PD の検出の役割は、新規治療法が臨床転帰をどの程度改善できるかによる。すなわち、大規模スクリーニングを実施するためには、明らかに安全かつ有効で、PD の基礎的病因にアプローチする治療法の開発を待たねばならない。今後の研究では、黒質緻密部への病変の進展前に PD を検出できる決定的バイオマーカーが確立されるとともに、ドパミン欠乏所見検出前でも疾患修飾療法の導入が約束されるような状況となることが期待される。

Movement Disorders, Vol. 27, No. 5, 2012, pp. 608–616

Key Word パーキンソン病, 早期発見, 感度, 特異度

Table 2 運動症状発現前の PD の検出に使用できる補助的検査

Test	Sensitivity	Specificity	Availability	Cost	Test	Sensitivity	Specificity	Availability	Cost
Olfactory testing	++	+	Broad	Low	Cardiac MIBG imaging	+	++	Broad	High
Neuropsychological testing	+	–	Broad	Moderate	Dopamine transporter SPECT	++	++	Restricted	High
Transcranial ultrasound	++	+	Restricted	Moderate	[18F]fluorodopa PET	++	++	Restricted	High
					Genetic testing	–	++	Restricted	High

–臨床的に有用でない, +やや有用, ++十分正確で有用。PD は非常にまれな疾患であり、特異度の高い検査法でなければ、有用な情報は得られない。

Table 3 有リスク者 100 例の検出：2 段階スクリーニング法 (嗅覚検査+ドパミントランスポーターイメージング) におけるハイリスク集団を標的とした場合の影響

Population	PD incidence (cases/100,000 person-years)	Subjects to screen to identify 100 at risk	Number of PET/SPECT scans required	Percentage of positive scans
General population	40	104,156	10,503	1%
First-degree relatives of PD patients	120	34,719	3,559	3%
First-degree relatives of <i>LRRK2</i> carriers	1000	4166	504	20%
Diagnosed with RBD	4000	1042	192	52%