

## 特集 パーキンソン病を極める

## パーキンソン病薬物治療の進歩

総説▶

大江田知子

Tomoko Oeda

**要旨** パーキンソン病の薬物治療の発展は目覚ましく、パーキンソニズムの長期のコントロールが可能になり、患者の生命予後を改善するにいたった。なかでもレボドパは効果・安全性ともに優れるが、長期使用による運動合併症が問題になる。その欠点を補うために、より安定した効果のドパミンアゴニストが開発されたが、使用上注意すべき点も多い。他方、経過を通じて、パーキンソン病には非運動症状と呼ばれる自律神経症状や精神症状・認知症などの合併症がある。患者の生活の質を保つためには、同時に非運動症状に対するアプローチが必要である。

**キーワード** パーキンソン病、薬物治療、運動合併症、非運動症状、持続性ドパミン刺激、姿勢異常

## はじめに

パーキンソン病の「発見」は、1817年イギリスのDr. James Parkinson が発表した‘*An Essay on the Shaking Palsy*’の論文に遡る<sup>1)</sup>。患者6例について報告したが、この報告は長い間評価されず、1888年になってフランスのDr. Jean-Martin Charcotによって再評価された。Charcotの提唱により本疾患はパーキンソン病と呼ばれるようになった。

## I. 増えるパーキンソン病 —有病率は人口10万対100~150人—

疾患の有病率を決定するのは大変手間がかかる仕事であるが、医療行政や医療経済を考えるうえでは欠かせない。行政の協力のもと、1978年と2001年の2回、京都府下の岩滝町、瑞穂町、弥栄町、和束町の4町において、ほぼ同じ方法を用いた全住民対象のパーキンソン病(PD)疫学調査が行われた。その結果、1978年のPD患者は平均年齢71.8歳、男女比9:3と男性が多く、訂正有病率は34.4人であったが、2001年では平均年齢73.7歳、男女比17:21と女性が多くなり、訂正有病率は112.7人と増加していた。1978年の有病率を2000年の人口構成で計算すると訂正有病率は63.5人となり、2000年の訂正有病率は1978年の1.8倍となった<sup>2)</sup>。この有病率の増加は、診断治療の進歩によることろが大きいと推測される。中年期以降に発症のピークがあるPDの患者数は、その後も人口の高齢化とともに増加し、2011年の厚生労働省患者統計<sup>3)</sup>によると、日本のPD総患者数は14万人と推計

され、1987年時のほぼ2倍となった。PDはアルツハイマー病に次いで多い脳変性疾患である。

## II. パーキンソン病の運動症状と 非運動症状

PDの主たる運動症候(パーキンソニズム)は、振戦、無動(動作緩慢)、固縮、姿勢反射障害である。初発症状として最も多いのは振戦で、約半数の患者は一方の手足のふるえを訴えて受診する<sup>4)</sup>。PDに特徴的に見られる振戦は、安静時振戦と呼ばれるもので、姿勢保持や随意運動で抑制される。したがって書字や箸使用時には軽減するため、ある程度の振戦は日常生活にあまり影響しない。ただし、緊張や焦燥で即時に増強することから、気にする患者は多い。無動と固縮はPDの本質ともいえる現象で、後述のレボドパによく反応する症候である。表情筋や発語にかかわる筋群に無動が及ぶと、仮面様顔貌や小声、単調言語が出現する。固縮は他動的に関節を動かして検出するが、PDにおける固縮の特徴は‘歯車様’と表現される。振戦や固縮は、通常左右のいずれかに強く、進行してもその左右が入れ替わることはまずない。これらの症候はいずれも発症初期より出現しうが、姿勢反射障害は、通常、罹病期間が長くなってから出現する。姿勢反射障害による易転倒が発症1年以内に見られる場合には、PD以外のパーキンソン症候群、特に進行性核上性麻痺を疑う必要がある。

PDでは、運動症状以外にも、多くの『非運動症状』を合併することに最近注目が集まっている<sup>5)</sup>。‘全身病’と称されるほどである。振戦や動作緩慢に気づく何年も前より、便秘や頻尿に気づいている患者は多い。自律神経障害としては、起立性低血圧の出現に常に注意しておく必要が

国立病院機構宇多野病院神経内科・臨床研究部

[連絡先] 大江田知子: 国立病院機構宇多野病院神経内科・臨床研究部 (〒616-8255 京都市右京区鳴滝音戸山町8)

TEL: 075-461-5121 FAX: 075-464-0027 E-mail: toeda@unh.hosp.go.jp

受稿日: 2014年9月9日 受理日: 2014年9月9日

ある。外来で注意して家族に尋ねると、レム睡眠期行動異常症 (RBD) の合併が見つかることがあるが、大きな寝言をいう患者はさらに多い。また、不安障害の合併は病初期より少なくなく、PD 診断より以前に抗うつ薬や抗不安薬の投薬が開始されていることがある。罹病期間が長くなるにつれ、幻視、幻聴、妄想といった精神症状の出現リスクが高くなる。私たちが行った PD331 例を2年間フォローした後方視的コホート研究では、52 例 (15.7%) に抗精神病薬が必要な幻覚・妄想が見られている<sup>6)</sup>。進行期患者の生活の質 (QOL) を最も低下させるのは、認知症の合併であろう。PD に合併する認知機能障害は、アルツハイマー病のような記銘力障害は当初前景に立たず、遂行機能障害や記憶の有効活用障害、アパシー、アンヘドニア (快感の消失)、思考の緩慢化が目立ち、前頭葉 (前頭前野) 機能の障害が関与していると考えられている。認知症の合併頻度は、当初考えられていたよりずっと高く、罹病期間が10年を超えると少なくとも75%の患者に認知症を合併するという報告もある<sup>7)</sup>。

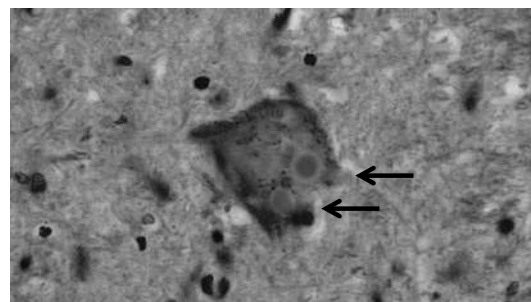
運動症状に対する治療進歩により PD の生命予後が改善された結果、非運動症状は患者の QOL に深くかかわるようになった。PD になぜこれほど多彩な症状が出現するのかについては、下記に述べるようないくつかの説明が可能である。

### Ⅲ. 多彩な神経症状をきたす背景

PD 脳の中核をなす病理変化は、中脳黒質に存在するドパミン産生神経細胞の変性と消失である。ドパミン産生細胞は、線条体 (尾状核と被殻) に神経線維を送り、そこでドパミンを放出する。この黒質-線条体系の障害がパーキンソンニズムをもたらす。生体には通常余力が備わっており、線条体のドパミン量が80%低下 (黒質ドパミン産生細胞が80%以下) に減少して初めてパーキンソンニズムが出現するという。非運動症状をきたす理由の第一に、この線条体以外にも重要な投射系があることが挙げられる。ドパミン神経は、辺縁系および前頭連合野に広く投射しており、その障害は情動異常や遂行機能障害の原因となる。

次に、PD 脳の病理変化が経時的に拡大していくことも多彩な症状の原因となる。PD 病理脳ではレビー小体と呼ばれる封入体が残存神経細胞内に出現し、診断および病態進展のメルクマールとされてきた。その後、レビー小体には $\alpha$ シヌクレイン蛋白が多く含まれることが判明し、なおかつ家族性 PD の原因遺伝子の一つに $\alpha$ シヌクレイン遺伝子が見出されるにいたって、 $\alpha$ シヌクレインは PD 病態解明の鍵となる蛋白として注目されている (図1)。2003年以降 Braak らは、この $\alpha$ シヌクレインの凝集沈着を指標にして多数の患者脳を検査し、PD 脳病理の進展様式を

A HE 染色



B  $\alpha$ シヌクレイン免疫染色

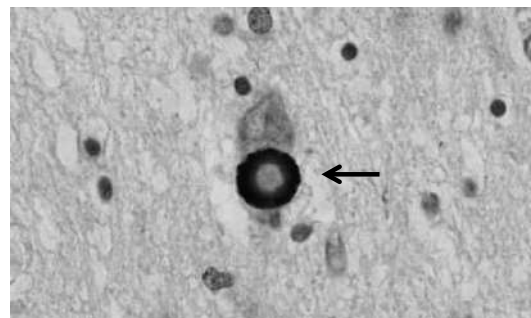


図1

A 中脳黒質神経細胞内のレビー小体 (矢印)  
B レビー小体内に $\alpha$ シヌクレインの凝集を認める (矢印)  
国立病院機構刀根山病院 藤村晴俊先生のご厚意による

模式化した仮説を発表した<sup>8-10)</sup>。この仮説とは、PD 病理は嗅球および延髄迷走神経背側核より始まり、その後上行して縫線核・青斑核、中脳黒質、扁桃核、大脳皮質へと順番に拡がっていくというモデルである。つまり、PD 脳変性は中脳黒質のドパミン神経細胞の変性に先んじてすでに始まっており、そこにはドパミン系以外の神経核や脳領域も含まれる。すべての PD 患者に当てはまるわけではないものの、このモデルは、便秘や不安障害、RBD などが運動症状に先行して出現し、進行期には認知症が合併することを大変よく説明している。

### Ⅳ. レボドパ —パーキンソン病の歴史を変えた薬剤—

抗パーキンソン病薬の一つレボドパは、脳に取り込まれて代謝されると、PD 脳で欠乏しているドパミンそのものになり神経伝達物質として利用される。多種の抗パーキンソン病薬が開発された現在においても、最も薬効が期待でき、かつ安全性の高い治療薬はレボドパである。レボドパは、1913年 Roche 社の Dr. Guggenheim が Vicia Fava というマメ科植物から分離精製し、みずから内服も試みたが、その薬効は特定できなかった。1938年カテコラミン合成経路が発表された当時、ドパミンは単にノルアドレナリンの前駆物質と考えられていた。Dr. Carlsson は、

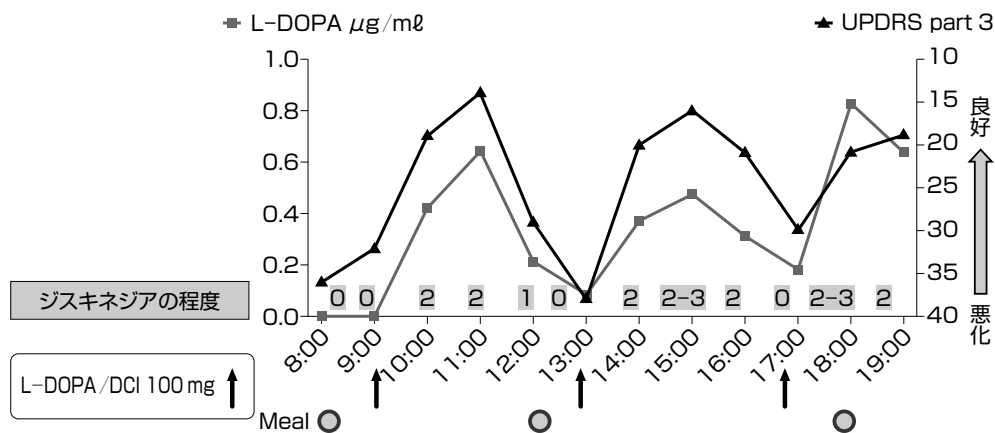


図2 レボドパ血中濃度と運動症状の日内変動

1957年ドパミンは単なる前駆物質ではなく、脳内神経伝達物質であることを動物モデルで示した。これらの知見をもとに、1961年 Dr. Birkmayer と Dr. Hornykiewicz は、20名のPD患者にレボドパを静脈注射してその効果を確かめた。運動障害が劇的に改善した映像とともに、オーストリアの学会で発表したのが、レボドパ治療の幕開けであった<sup>11)</sup>。レボドパによるPD予後改善効果は目覚ましく、レボドパ以前には、罹病期間が10年を超えると患者の80%以上が亡くなるか重介護状態 (Hoehn & Yahr 重症度IV, V) にいたっていたものが、レボドパが使用されるようになった結果、その率は半減した<sup>12)</sup>。

## V. ウェアリングオフとジスキネジア —長期のレボドパ治療で もたらされる運動合併症—

レボドパ治療の恩恵はきわめて大きいですが、長期使用後に出現する欠点が二つある。一つは、‘ウェアリングオフ現象’と呼ばれるもので、薬効時間の短縮である。たとえばある患者では、病初期には1日2~3回食後のレボドパ内服で終日活動できていたのに、罹病期間8年目の現在、1回のレボドパ内服で得られる薬効持続時間は2時間程度となり、その後オフ現象 (薬効が失われてパーキンソニズムが強くなる) が出現するようになった。このような場合には、レボドパの内服回数を増やして、オフ時間の解消を図る。もしくは、レボドパの血液内での代謝酵素を抑えるCOMT阻害剤や、脳内でレボドパから変換されたドパミンの代謝を抑えるMAOB阻害剤を併用する選択肢もある。またある患者では、レボドパを内服してもなかなか薬効が現れない、‘delayed-on 現象’が見られる。この最大の原因は、PDの自律神経障害のために内服した薬剤が胃で滞留し、吸収場所である小腸になかなか到達しないことにある。この場合は、消化管機能改善薬の併用や、レボドパを食前に投薬して吸収を速めるよう工夫する。

レボドパのもう一つの欠点は、使用期間が長くなると

‘ジスキネジア’と呼ばれる不随意運動が出現することである。レボドパの使用量とジスキネジアの発生頻度とは密接な関係があることが示されている<sup>13)</sup>。ジスキネジアはくねるような動きで、四肢、体幹、頸部、顔面のいずれにも出現しうる。通常、レボドパの薬効の良いオン時間に現れ、オフ時には消失する。多少のジスキネジアは日常生活活動 (ADL) に影響せず、オン時間に起こる現象でもあるため、患者自身は「あまり気になりません。むしろオフのほうが辛いです」と言うことが多い。しかし、高度のジスキネジアはADLを障害するだけでなく脱水や消耗の原因となるため、1回のレボドパ量を減量する等の処置が必要である。

ウェアリングオフおよびジスキネジア (運動合併症と呼ぶ) が起こる機序はまだ十分に明らかではないが、変性の進行した脳に外来性のドパミン刺激が非生理的に波状に与えられることが関係するといわれている。元来ドパミン神経終末には、放出されたドパミンを再取り込みして再利用するバッファー機能が備わり、そのおかげで生理的なドパミン刺激はごく緩やかな日内変動をとる。一方、バッファー機能を失った変性脳でのドパミン刺激は、レボドパの内服に一致したspikyな刺激となる。結果、適切なドパミン濃度 (治療域) を超えるとジスキネジアが出現し、治療域よりドパミン濃度が低下するとオフが出現する。図2は、運動合併症を主訴に来院した罹病期間12年の患者 (女性) で、血漿レボドパ濃度と運動症状スコア (UPDRS part 3)、ジスキネジアスコア (Goetz Dyskinesia Score) を日中1時間おきに実際に測定したものである。検査時にはレボドパ100mg×3回のみ投薬されており、ウェアリングオフおよびジスキネジアを認めた。本患者はレボドパ食後内服後すみやかに血中濃度が上昇しており、吸収遅延はないことがわかる。また、血中濃度の上昇は運動症状の軽減ときわめて一致し、レボドパの脳内への移行、ドパミンへの変換、シナプス放出も問題なく行われていることが予想できる。ただし、レボドパ血中濃度の低下はすみやかに運動症

状の悪化（オフ）につながっており、本患者では脳内ドパミンバッファ機能は失われていると推測できる。また、ジスキネジアが出現する時間帯は、血中濃度の高い時間に一致していることも確認された（図2）。

## VI. 持続的なドパミン刺激で運動合併症が予防できる —ドパミン受容体刺激薬の登場—

運動合併症は、PD 変性脳にドパミンの波状刺激が繰り返されることで誘導されるという考えを裏返すと、初期よりできるだけ持続的なドパミン刺激で治療できれば、運動合併症は防げるのではないかと、ということになる。体内代謝の速いレボドパに替わって、より長い血中半減期を有するドパミン受容体刺激薬（ドパミンアゴニスト）が複数開発された。最近では、長時間作用型アゴニストや、貼付薬が登場し、さらに安定した作用が得られるようになった。これまでの検討で、ドパミンアゴニストで治療開始することにより、レボドパによる治療開始に比べて運動合併症が少なくなることが示されている<sup>14,15</sup>。今日多種類の抗パーキンソン病薬が承認されているものの、有効性の観点からいって、治療の柱となるのはレボドパとドパミンアゴニストである。

ドパミンアゴニストは、麦角系と非麦角系の2種類に大別される。日本で先に使用可能となった麦角系アゴニストは、すぐさま広く使用されるようになった。ところが2002年、ペルゴリド内服中に心不全をきたした3例の摘出弁に肥厚性変化があったとの報告を皮切りに、麦角系アゴニストによる心臓弁膜症が注目された<sup>16,17</sup>。私たちの検討では、PD 223例の心臓エコーを調査解析し、78例（35%）の患者にGrade 2以上の心臓弁逆流を確認した。多変量解析を行い、麦角系アゴニストによる弁膜症のリスクは、ペルゴリド1g、カベルゴリン1gの使用につき、それぞれ2.7倍、1.8倍に上昇することを示した。また、高血圧をもつ70歳以上患者では、94.5倍ものリスクになることを報告した<sup>18</sup>。この副作用のため、現在の治療ガイドラインでは、非麦角系アゴニストを第一選択薬とするよう勧めている<sup>19</sup>。一方、非麦角系アゴニストでは、突発睡眠（前兆なく眠ってしまう）の副作用報告が相次いだため、ドライバーや高所作業には使用しないよう添付文書に警告されている。また、ドパミンアゴニストを高齢者や認知症のある患者に使用すると、幻覚・妄想を誘発したり、PDに伴って出現する眠気を増強したりする可能性もあるため、高齢者や認知症のある患者には使用しにくいことが多い。

初期パーキンソン病の治療にあたっては、患者背景、ニーズをよく聴取してどの薬剤から開始すべきか決定する。現在の治療ガイドラインでは、レボドパとドパミンア

ゴニストの特徴を考慮し、高齢者・認知症のある場合、急いで症状を改善する理由がある場合にはレボドパを優先し、そうでない場合には将来の運動合併症を予防するために、ドパミンアゴニストより開始することが勧められている<sup>19</sup>。海外では、初期治療にMAOB阻害薬単剤から開始されることも多いが、これは、PD患者でまだ残存している脳内の生理的ドパミンの利用時間を延ばすことが目的である。日本でも治験が行われており、今後さらに初期治療の選択肢が増える可能性がある。ごく最近の報告で、新規に診断されたPD患者1,620例を、レボドパ単独、レボドパ+ドパミンアゴニスト、レボドパ+MAOB阻害薬の3群に割付け、どれが長期の症状コントロールおよび良好なQOLに有効であったかが検証された。7年間の観察期間中、運動症状のコントロールおよびQOLが最も良好であったのはレボドパ単独群で、副作用による試験中断率もレボドパ単独群で最も低いという結果が得られ、レボドパの有効性が見直された結果となった<sup>20</sup>。

持続的なドパミン刺激をレボドパで実現する方法の一つとして、レボドパ合剤ジェル腸内持続注入療法がある。これは、胃瘻を作って十二指腸にチューブを入れ、このチューブからレボドパを小型ポンプで持続的に注入する方法である。レボドパ血中濃度はきわめて安定することが確認されており、37例に導入した結果、1日のオフ時間がベースラインより約4時間短縮した<sup>21</sup>。また持続注入療法では、ジスキネジアが減ることも報告されている。これらの知見は、非生理的な波状のドパミン刺激が運動合併症を誘導するという説を支持している。日本では現在治験中で、進行期パーキンソン病の新たな治療法として有望である。

## VII. パーキンソン病では、姿勢異常の頻度が高い

PDに伴う姿勢異常は、一般高齢者と比較するとその頻度は男女ともに高い。実測してみると、頸部前屈角、胸腰部前屈角、側屈角の分布は、PDで右にシフトしている（図3）。高度な首下がりや腰曲がり姿勢は、QOLを極端に低下させる原因となる。姿勢異常の原因はおそらく複数あり、その見極めは容易ではないが、最も多いものはパーキンソニズムと連動して出現する姿勢異常である。私たちの検討では、強い腰曲がり姿勢は、なんらかの腰椎病変があると5.8倍、運動症状が重いと3.0倍（/UPDRS part 3 10点）合併しやすくなる<sup>22</sup>。進行期PDに合併した姿勢異常は、ともすれば「パーキンソンなのだから仕方がない」と放置されがちである。しかし頻度は不明であるが、ドパミンアゴニスト関連性に増悪する症例もあるため注意を要する。ドパミンアゴニストを開始もしくは増量した後、亜急性に姿勢異常が増悪し、被疑薬を中止すると姿勢が改善する<sup>23,24</sup>。薬剤を中止してみるまでは薬剤性姿勢異常を判

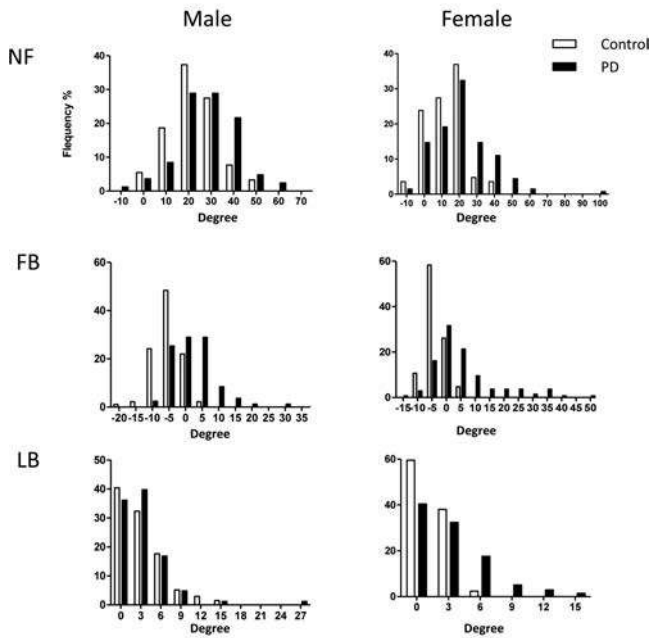


図3 パーキンソン病患者と同年齢健常者の姿勢角度の分布  
NF：頸部前屈角 FB：胸腰部前屈角 LB：側屈角

断できないため、見逃されがちである。

## Ⅷ. 全身炎症はパーキンソン病を亜急性に悪化させる

PDは脳の変性疾患であり、本来ある日急に進行する疾患ではない。しかし実際には、なんらかの全身炎症を偶発した場合、特に進行期に誤嚥性肺炎を併発した際に運動症状が大きく増悪することがしばしばある。合併症を治療すると運動症状にも回復が見られるが、一部の患者では、治療後も運動症状が前の状態まで回復しないことがある。私たちの検討では、全身炎症を経験したPD 80例のうち26例は亜急性に運動症状が増悪し、そのうち19例(23.8%)は6ヵ月を経てもなお運動症状の回復が見られなかった。回復しなかった症例と回復した症例を比較した多変量解析では、炎症イベント中にせん妄が見られると約16倍のリスクで運動症状の悪化を残しやすいことが判明している<sup>25)</sup>。私たちはさらにPD 111名の解析で、正常範囲内のC-reactive protein (CRP)であっても、ベースラインCRPの高い群は低い群に比べて幻覚・妄想を併発しやすいことを報告した<sup>26)</sup>。PD病理脳で見られるドパミン神経細胞の変性やαシヌクレインの凝集に、炎症機転がどのような機序で結びつくのか、今後検討すべき課題である。

## Ⅸ. 最後に

### —パーキンソン病を理解するためには—

治療の進歩により、幸いにもPD患者の生命予後は大きく改善した。目の前の患者の病態を正しく理解するために

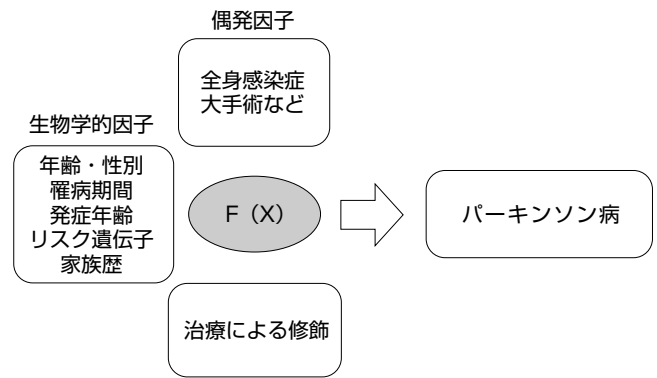


図4 目の前のパーキンソン病患者を理解するには、複合的な情報が必要である

は、その患者の背景、経過等多くの情報が必要である。年齢、性別、罹病期間、発症年齢、家族歴の有無といった生物学的な背景のいずれもPD病態に深く関与する。また、運動合併症などはそれまでの薬剤治療により修飾された結果ともいえる。全身炎症などPDの進行に大いに影響する偶発因子が存在することは先述のとおりである。さらには、これらのさまざまな因子が互いに影響しあって(F(X))、現在の病態を決定していると考えられる(図4)。本稿で述べたような臨床研究で見出されるさまざまなエビデンスについての説明が分子レベルでなされ、さらにPDについての理解が深まると期待したい。

## 文 献

- 1) Parkinson J: An Essay on the Shaking Palsy. 1817.
- 2) 山崎俊三, 久野貞子:【本邦における Parkinson 病の疫学調査】京都府における Parkinson 病の疫学調査 1978 年調査と 2001 年調査の比較. 神経内科, 57: 478-484, 2002.
- 3) 厚生労働省. 平成 23 年 (2011) 患者調査の概況. <http://www.wmhlwgojp/toukei/saikin/hw/kanja/11/>
- 4) Baba Y, Markopoulou K, Putzke JD, et al: Phenotypic commonalities in familial and sporadic Parkinson disease. Arch Neurol, 63: 579-583, 2006.
- 5) Giroux ML: Parkinson disease: managing a complex, progressive disease at all stages. Cleve Clin J Med, 74: 313-314, 317-318, 320-312 passim, 2007.
- 6) Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, et al: Trigger medications and patient-related risk factors for Parkinson disease psychosis requiring anti-psychotic drugs: a retrospective cohort study. BMC Neurol, 13: 145, 2013.
- 7) Aarsland D, Kurz MW: The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. J Neurol Sci, 289: 18-22, 2010.
- 8) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging, 24: 197-211, 2003.
- 9) Braak H, Rub U, Jansen Steur EN, et al: Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. Neurology, 64: 1404-1410, 2005.
- 10) Muller CM, de Vos RA, Maurage CA, et al: Staging of sporadic Parkinson disease-related alpha-synuclein patholo-

- gy : inter- and intra-rater reliability. *J Neuropathol Exp Neurol*, 64 : 623-628, 2005.
- 11) Hornykiewicz O : A brief history of levodopa. *J Neurol*, 257 : S249-252, 2010.
  - 12) Hoehn MM : The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. *Neurol Clin*, 10 : 331-339, 1992.
  - 13) Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, et al : Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 28 : 1064-1071, 2013.
  - 14) Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al : Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease : a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol*, 61 : 1044-1053, 2004.
  - 15) Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al : Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord*, 22 : 2409-2417, 2007.
  - 16) Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD, Schaff HV, Connolly HM, Espinosa RE : Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc*, 77 : 1280-1286, 2002.
  - 17) Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al : Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet*, 363 : 1179-1183, 2004.
  - 18) Oeda T, Masaki M, Yamamoto K, et al : High risk factors for valvular heart disease from dopamine agonists in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 116 : 171-178, 2009.
  - 19) 日本神経学会 : パーキンソン病治療ガイドライン 2011.
  - 20) Pd Med Collaborative G : Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED) : a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet*, 384 : 1196-1205, 2014.
  - 21) Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al : Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease : a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol*, 13 : 141-149, 2014.
  - 22) Oeda T, Umemura A, Tomita S, et al : Clinical factors associated with abnormal postures in Parkinson's disease. *PLoS One*, 8 : e73547, 2013.
  - 23) Suzuki M, Hirai T, Ito Y, et al : Pramipexole-induced antecollis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 264 : 195-197, 2008.
  - 24) Cannas A, Solla P, Floris G, et al : Reversible Pisa syndrome in Parkinson's disease during treatment with pergolide : a case report. *Clin Neuropharmacol*, 28 : 252, 2005.
  - 25) Umemura A, Oeda T, Tomita S, et al : Delirium and high fever are associated with subacute motor deterioration in Parkinson disease : a nested case-control study. *PLoS One*, 9 : e94944, 2014.
  - 26) Sawada H, Oeda T, Umemura A, et al : Subclinical elevation of plasma C-reactive protein and illusions/hallucinations in subjects with Parkinson's disease : case-control study. *PLoS One*, 9 : e85886, 2014.