

Prodromal DLB と Prodromal PD

Prodromal DLB and Prodromal PD

東海大学医学部附属八王子病院神経内科／教授

野川 茂*

■はじめに

アルツハイマー病 (AD) は、記憶障害が顕著になった状態では、既に老人斑や神経原線維変化の蓄積が進行しており、この時点から治療を開始しても病状の進行を完全に抑制するのは困難とされている。そのため、軽度の認知機能障害 (MCI) のみが見られる prodromal 期、さらにはアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) イメージ (PIB 等) あるいはタウ蛋白イメージ (PBB3 など) などバイオマーカーを用いて臨床症状出現以前の preclinical 期に診断し、先制医療を開始する試みがなされている¹⁾。

一方、レビー小体型認知症 (DLB) は AD に次いで多い認知症とされ、 α シヌクレイン蛋白を主体とするレビー小体の蓄積を特徴とするため、最近ではパーキンソン病 (PD) と同じ“レビー小体病 (LDB)”あるいは“synucleinopathy”と呼ばれる同じスペク

トラムに属する疾患とされている。PD では運動症状出現時には既に病理学的に約50%の線条体ドパミン神経細胞が消失しているといわれており²⁾、 $[^{18}\text{F}]$ -FDOPA PET を用いた検討では、この神経細胞の減少は exponential に進行するとされる³⁾ (図1)。従って、運動症状が出現する前にバイオマーカーを用いて DLB あるいは PD を診断し、もし LBD に対する disease modifying therapy (DMT) が確立すれば、可及的早期にこれを開始することが可能である。

本稿では、近年 DMT において重要な“prodromal DLB”と“prodromal PD”の概念に関して概説し、これらを早期に診断するために我々が新たに開発した自記式質問票 MASAC-PD31 についても解説する。

■ α シヌクレインのプリオン仮説

1990 年代には胎児黒質由来のドパミン神経細胞

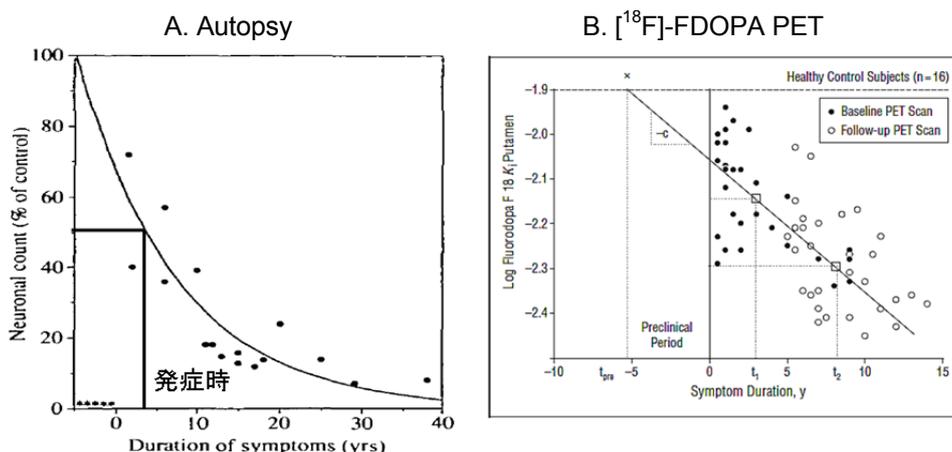


図1 PD患者の黒質-線条体系ドパミン神経脱落

- A. 病理による検討では、黒質神経細胞は、運動症状が出現した時点で、既に約50%まで減少している (文献2)
- B. $[^{18}\text{F}]$ -FDOPA PET を用いた検討では、線条体ドパミン神経は罹病期間に伴い exponential に減少する (文献3)

* Shigeru Nogawa: Professor, Department of Neurology, Tokai University Hachioji Hospital.

移植による再生療法が盛んに行われたが、10年後の患者の脳病理では、移植細胞にもレビー小体が発現することが相次いで報告され^{4,5)}、衝撃を与えた。すなわち、宿主由来のレビー小体が移植細胞にも伝搬(propagation)すること(あるいは、患者脳内の微小環境により移植細胞にもレビー小体が発現すること)が明らかにされた。

α シヌクレイン蛋白に関しては、遺伝性パーキンソニズム *PARK1* では同遺伝子の点変異が、*PARK4* (Iowa kindred) では duplication が認められるが、その機能に関しては不明な点が多かった。しかし、最近 α シヌクレインが、シナプス空胞形成に関わる endocytosis の初期段階で重要な役割を果たしていることが明らかにされた⁶⁾。また、in vitro の実験では、 α シヌクレインは分離したミトコンドリア内膜にも結合することが明らかにされており、ミトコンドリア機能障害を介しても PD 発症に関わっている可能性も示唆されている。

また、我が国のグループの in vitro の研究により、変異型 α シヌクレインの oligomer が鋳型として野生型シヌクレイン蛋白の構造変化をもたらし、 β シート構造を有する不溶性 polymer を形成することが報告されていたが⁷⁾、最近 α シヌクレインの misfolding 蛋白が、軸索を介して伝播(propagation)されることが明らかにされた⁸⁾。さらに、驚いたことに、ヒ

ト DLB 患者から採取したレビー小体の不溶性ペレットをマウス脳の黒質に投与すると、3ヶ月後にはシナプス結合を有する海馬や扁桃体などの神経細胞にもレビー小体が発現することが報告された⁹⁾。すなわち、不溶性 α シヌクレイン oligomer は、種を超えたプリオン蛋白として働き、シナプスを介して遠隔部にも伝搬する可能性がある。レビー小体の蓄積が exponential である原因は、このような propagation の様式が関与するのかもしれない。

■Prodromal PD の概念

ここで、PD の運動障害出現以前に、うつが先行した症例を呈示し、非運動症状の重要性について考えてみたい。

症例 1 : 80 歳男性

主訴 : うつ、parkinsonism

現病歴 : X-1 年 5 月より気力がなくなり、頭部 MRI には異常なく、近医精神科でスルピリドを処方された。その後、小刻み歩行、嚥下障害、流涎などの parkinsonism および視力障害が発現し、他院でレボドパ 200mg、アマンタジン 100mg を投与され、改善していた。X 年 1 月原因精査のため、当科紹介受診。

身体所見 : 血圧 144/72 mmHg。仮面様顔貌。安静時振戦なし。両上肢に中等度の筋強剛あり、緩徐歩行

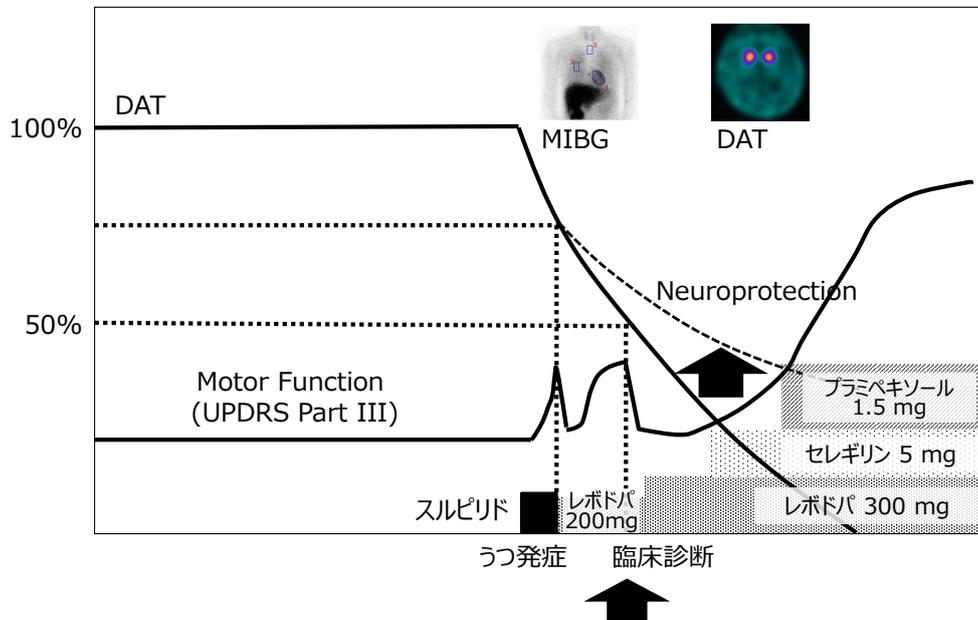


図 2 線条体ドパミン細胞数と運動症状

線条体ドパミン神経細胞は、臨床的に PD と診断された時点で約 50%まで減少しているが、本例では、うつに対してスルピリドが投与されたために、いわゆる“drug-exaggerated PD”を発症し、早期に PD と診断された。もし、神経保護作用を有する disease modifying drug が存在するならば、これを投与することにより神経細胞の減少を最小限にすることができる。

で、姿勢反射障害あり。

頭部 CT：右視床、放線冠ラクナ

経過：MIBG 心筋シンチでは脱神経所見を認めなかったが（後期 心臓/縦隔比 H/M=2.5）、症状は徐々に進行し、レボドパ 300 mg に加え、塩酸セレギリン 5 mg、プラミベキソール徐放剤 1.5mg を追加して経過観察していた。X+4 年（うつ症状発症 5 年後）DAT（ドパミントランスポーター）スキャンを施行したところ、両側被殻の取り込みが低下しており（いわゆる“ドット型”）、PD の確定診断に至った。

本例の経過および予想される線条体ドパミン神経細胞数を図 2 に示す。前述のように、通常運動症状が出現した時点で、既に線条体のドパミン神経細胞は約 50%低下しているとされるが、本例ではスルピリドが投与されたために早期に運動症状が出現したと考えられる（“drug-exaggerated PD”）。重要な点は、この時点で既に PD の非運動症状である「うつ」が出現していたことである。Priamo Study¹⁰⁾ では、PD の運動症状が出現した時点で既に約 25%の患者が疼痛、疲労感、不安、うつなどの非運動症状がみられていた。従って、もし DMT が存在するならば、非運動症状や MIBG 心筋シンチあるいは DAT スキャンなどの非臨床バイオマーカーにより早期に将来 PD に進展する可能性の高い“Prodromal PD”を診断し、速やかに治療を開始することが可能である。Siderowf ら¹¹⁾ によれば、運動前駆症状（premotor symptom）として、エビデンスが高いものとしては、①嗅覚障害、②便秘、③日中過眠、レム睡眠行動障害（RBD）などの睡眠障害、④うつおよび不安の 4 つが挙げられており、本例でみられた「うつ」もそのひとつとされている。

現在、Movement Disorder Society（MDS）では、motor syndrome としての“Classic PD”の他に、早期

PD を診断するための研究ベースの criteria が検討されている。すなわち、臨床症状はないが、しかるべき biomarker で synucleinopathy であることが示唆される場合を“Preclinical PD”、Classic PD とは診断できないが、早期の（非運動あるいは運動）症状がみられる場合を“Prodromal PD”とした。そして、Prodromal PD の criteria¹²⁾ のなかでは、1) 運動マーカー、2) 非運動マーカー、3) 非臨床バイオマーカーを用いて、Classic PD への移行率を議論することが提唱されている。

■非運動マーカーの評価ツール

しかし、非運動症状は多岐にわたり、実臨床の限られた時間の中で、それらを全て把握することは困難である。このため、PD Nonmotor Symptoms Questionnaire（NMSQuest）¹³⁾ という、30 項目の非運動症状の有無をチェックする質問票が開発された。また、新しく改訂された MDS-UPDRS¹⁴⁾ では、13 項目のうち 7 項目にアンケート形式が取り入れられている。しかし、実際の臨床の中で、MDS-UPDRS のような治験のために開発されたスケールを利用することには限界がある。

そこで、我々は PD の運動症状のみならず、夜間症状を含む非運動症状を、包括的かつ簡便に評価することができる自記式質問票 MASAC-PD31 を開発した（表 1）¹⁵⁾。本スケールは、①Motor、②ADL、③Sleep、④Autonomic、⑤Cognition、mood and others の 5 つのドメイン、計 31 項目の質問からなる。Part I（Motor、ADL）については、内的整合性が高く、Hoehn and Yahr stage, Schwab & England ADL scale, PDQ-39、および UPDRS の各対応項目と高い相関を示し、運動症状の評価スケールとして妥当である。一方、Part II（Sleep, Autonomic, Cognition, mood & others）は、主に夜間症状と非運動症状からなり、既

表 1 パーキンソン病の包括的自記式質問票 MASAC-PD31（5 ドメイン、31 項目）

Part I	
Motor（6 項目）：	On-Off、歩行、すくみ足、転倒、振戦、姿勢
ADL（8 項目）：	会話、流涎、嚥下、食事の動作、書字、 トイレ、ジスキネジア、早朝ジストニア
Part II	
Sleep（6 項目）：	入眠、睡眠時間、日中の眠気、就寝中の頻尿、 レストレスレッグス症候群、レム睡眠行動障害
Autonomic（3 項目）：	便秘、起立性低血圧、発汗
Cognition, mood and others （8 項目）：	物忘れ、幻覚、うつ、意欲 性的欲求、嗅覚、疲労感、下腿浮腫

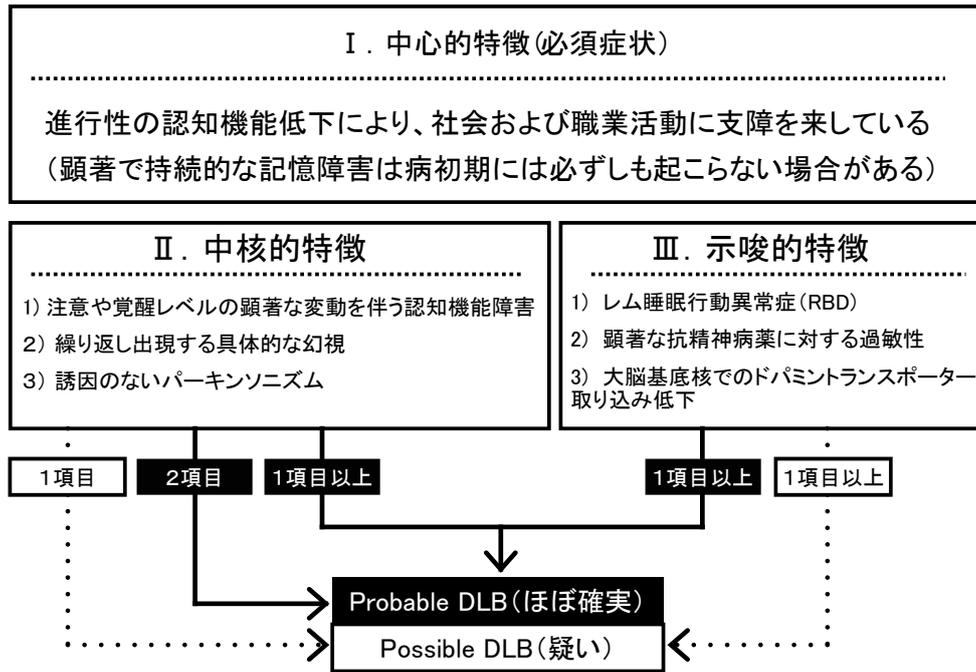


図3 レビー小体型認知症の改訂臨床診断基準の要約（小阪）

存のスケールの各対応項目と良好な相関を示し、これらの症状の把握および評価に有用である。非運動症状の多くは何らかの治療が可能であり、これらの非運動スケールを用いて症状を把握することは臨床重要である。

■DLBの診断基準

1995年 McKeithらを中心として、第1回DLB国際ワークショップが開催されたのに続き、2003年には第3回国際ワークショップが開催され、臨床診断基準改訂版が策定された¹⁶⁾。DLBは動揺する認知機能低下、具体的で鮮明に繰り返す幻視、原因を特定できないパーキンソニズムを中核的特徴とするが、発症時より必ずしも全てが揃うわけではなく、病初期に記憶障害が前景に立つことは少ない。むしろ、DLBでは意識レベルの変動に伴う注意障害や視空間認知障害がみられることが多く、ADにみられる近時記憶障害が中心の認知機能障害とはかなり異なっている。また、明らかなパーキンソニズムを認めない症例も多いが、このような症例においても、フロマン (Froment) の手首の固化徴候が陽性になることが多く、診断的価値が高い。

さらに、示唆的特徴として、レム睡眠期に筋トーンが維持されること (REM without atonia) による“夢の行動化”を特徴とするレム睡眠行動異常症 (RBD)、抗精神病薬に対する過敏性、大脳基底核

表2 Prodromal DLBの症状（文献18）

認知症状	● 非健忘性認知症状 ● 認知機能の変動（まれ）
精神／行動症状	● レム睡眠行動異常症 ● 幻視 ● うつ ● せん妄
身体症状	● パーキンソニズム ● 嗅覚低下 ● 便秘 ● 起立性低血圧

のDAT取り込み低下の3つが挙げられている。これら3つの中核的特徴および3つの示唆的特徴のうち、2つ以上を満たせばprobable DLBと診断される（図3）。現時点では、起立性低血圧、繰り返す転倒・失神、MIBG心筋シンチグラフィでの取り込み低下などの所見は、エビデンスレベルの低い支持的特徴とされているが、MIBG心筋シンチグラフィでの取り込み低下は特異性が高い所見であり、現在新しい診断基準が検討されている。

表 3 Probable PDD の診断スケール (文献 19 から改変)

	はい	いいえ
1. パーキンソン病	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 認知症の前にパーキンソン病を発症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. MMSE<26	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 認知症が ADL に影響	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 認知機能低下 (以下の 4 つの検査のうち、少なくとも 2 つが異常)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
異常*が認められた検査にチェック		
<input type="checkbox"/> 月名の逆唱*, あるいは シリアル 7 (100 から 5 回 7 を引く)		
<input type="checkbox"/> 言語流暢性課題 (語想起) あるいは 時計描画		
<input type="checkbox"/> MMSE 重なった 5 角形模写		
<input type="checkbox"/> 3 単語の遅延再生		
6. 大うつ病ではない	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. せん妄ではない	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. 診断を不確実にする他の病態がない	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Probable PDD (項目 1-8 の全てが「はい」でなければならない)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

カットオフ: 月名の逆唱; 2 つ以上の省略、シリアル 7; 2 つ以上の誤答、語想起; 1 分間に 9 個以下、時計描画; 時計が描けない、5 角形模写; 5 角形が描けない、遅延再生; 少なくとも 1 つ誤答

* 英語と異なり、日本語の月名は単なる数字に月を付けたものとなるため、「注意」の検査として適当でない

■ Prodromal DLB と DLB-MCI

DLB は、意識レベルの改善や幻視の予防にドネペジルが極めて有効であり、早期診断により AD 以上に予後を変えうる疾患である。このため、最近では、前述の診断基準を満たさないが、将来 DLB に進展する可能性が高い病態を“prodromal DLB”と呼ぶ専門家もいる。Fujishiro ら¹⁷⁾は、DLB に進展することが高い症状として、嗅覚障害、自律神経障害、うつ、RBD などの非運動症状を挙げ、これらは既に DLB と診断される 1.2-9.3 年前に出現していることを報告した。また、Donaghy ら¹⁸⁾は、prodromal DLB の臨床特徴として、表 2 のような認知、精神/行動、身体症状を挙げた。これらの症状は、Prodromal PD の運動および非運動マーカーとほぼ一致している。

定義上、DLB では社会生活上問題となる認知機能障害があることが必須であるが、AD と同様に Mini-Mental State Examination (MMSE) ≥ 26 の軽度認知障害 (MCI) 患者を、DLB-MCI と呼ぶ。DLB-MCI は AD-MCI に比し、遂行機能障害、視覚性認知機能低下が中心であるとされ、MMSE における「5 角形の模写」が不能である割合が AD-MCI より高いことが特徴であるとされる。

■ PDD と PD-MCI の診断基準

一方、認知症を伴う PD は PDD と呼ばれ、2007 年に MDS Task Force から診断基準が提唱された(表 3)¹⁹⁾。この中では、PDD 診断のための簡易検査(レベル I 検査)として、MMSE および Montreal Cognitive Assessment (MoCA) が推奨され、詳細検査(レベル II)も示された²⁰⁾。このレベル I 検査のアルゴリズム(表 3)によれば、PDD の条件として、認知症 (MMSE<26、ADL に影響) より前に PD (英国ブレインバンク診断基準) を発症しており、かつ言語を除く(通常、言語は障害されない)、注意、遂行機能、視空間認知機能、記憶の 4 つのドメインのうち、少なくとも 2 つのドメインで障害が認められることが挙げられている。

DLB-MCI と同様に、日常生活に支障はきたさないが、明らかに病前レベルを逸脱する MCI を有する PD 患者は PD-MCI と呼ばれる。Cambridge 大の CamPaIGN コホート²¹⁾では、神経心理検査で複数のドメインで障害を認めたり、“後方皮質型”、すなわち視空間認知機能障害を呈する場合、PDD に移行するリスクが高いとされた(図 4)。しかし、認知機能低下は、必ずしも PD 進行例のみに認められるわけではなく、RBD や嗅覚低下のみを呈する prodromal

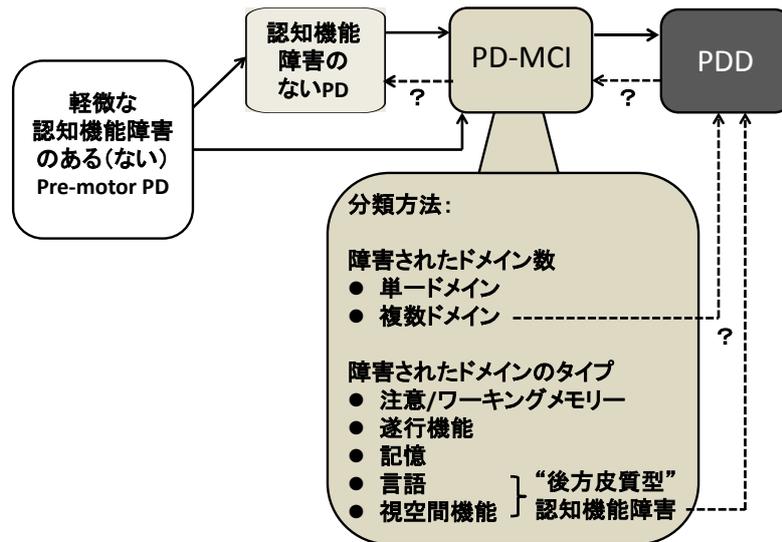


図4 PD 認知障害のスペクトラム (文献 21)

PD-MCIには、認知機能正常のPDのみからだけでなく、premotor PDから移行することもありうる。また、PD-MCIは必ずしもPDDに進行するわけではなく、認知機能が改善する可能性もある。神経心理学検査で、複数のドメインの障害、あるいは“後方皮質型”認知機能障害がある場合には、PDDに移行しやすいとされる。

(premotor) PDにおいてもみられる。すなわち、PD-MCIは、認知機能正常のPDのみからだけでなく、prodromal PDからも移行する可能性がある。このため、MDS Task Forceでは、2012年にPD-MCIの診断基準を提唱しており、MMSEが26未満で前述の4つのドメインのうち、少なくとも2つの神経心理検査(1つのドメインでの2つの検査、あるいは2つのドメインでの1つずつの検査)で異常が認められるものとした²²⁾。今後、このPD-MCI診断基準を用いて、他の臨床症状と認知機能障害の経時的関係を明らかにし、PDDへの移行リスクの把握が可能になることが期待される。

■DLB/PDD境界問題

このように、DLBあるいはPDDに至る前駆状態としてのDLB-MCIおよびPD-MCIが定義されたが、そもそもDLBとPDDが根本的に区別できるのかというDLB/PDD境界問題(boundary issue)が存在する。欧米の研究者の間では、DLBとPDDの臨床症状の違いは、大脳皮質における α -synucleinと β -amyloid病理の割合で説明できるとする考えも根強いが、McKeithらは、第1回DLB国際ワークショップにおいて、いわゆる“1年ルール”、すなわちパーキンソンズ病発症前あるいは発症後1年以内に認知症が生じた場合にはDLB、PDと診断され1年以上経過観察された後に認知症を生じた場合には

PDDと診断することを提唱した。このルールは、従来の臨床病理学的研究や臨床試験などのデータとの整合性をとるため、あくまで便宜上設けられたものであったが、2005年のDLB診断基準改訂版¹⁶⁾においても継続されることとなった。そして、2006年にはこの問題に関するカンファレンスが開催され、両者の診断、治療、分子病態、バイオマーカーについて議論された²³⁾。その結果、いずれの疾患もレビー小体という共通の病理学的変化を有しており、病因研究のためにはLBDという単一疾患モデルとして検討するのが妥当であるとされた。

■LBDの臨床症状の多様性

Framinghamスタディでは、高齢者の失神のうち、37%は精査を行っても原因が特定されなかったとされている²⁴⁾。繰り返す失神(起立性低血圧)で頻回に救急外来を受診し、最終的にLBDと診断された症例を呈示し、LBDの多様性を考える。

症例2: 70歳、男性

主訴: 4回の意識消失発作(LOC)

現病歴: X年2月に坐位で30秒のLOCあり。7月に立位で10秒のLOCあり。その後も、入浴後と歯磨きをしている最中にLOCあり。他院循環器内科を受診し、ホルター心電図を施行されたが異常なし。てんかんを疑われ、精査のため当院を紹介受診した。

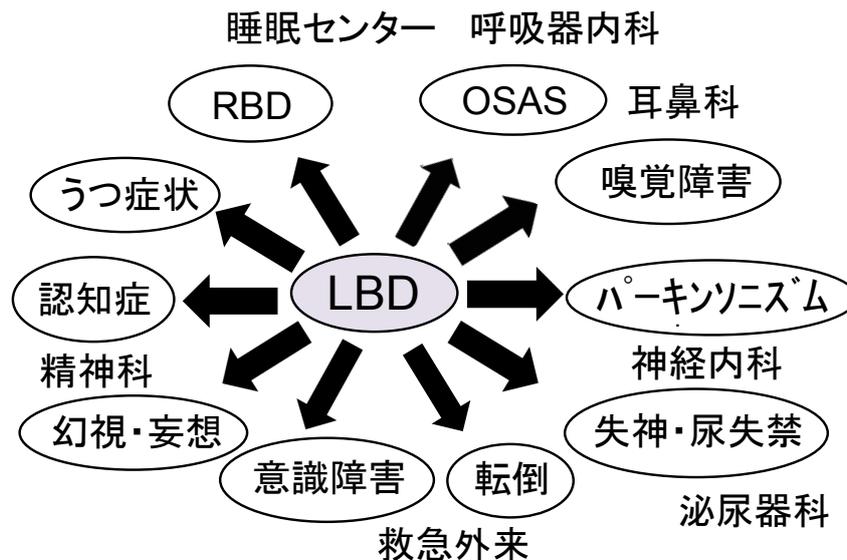


図5 レビー小体病の臨床像の多様性

レビー小体病 (LBD) 患者は、認知症、幻視、うつなどで精神科を、運動障害で神経内科を受診するほか、意識障害や転倒のため救急外来を、RBD で睡眠センターを、OSAS で呼吸器内科を、嗅覚障害で耳鼻科を、尿失禁で泌尿器科を受診する。

既往歴：発作性心房細動の既往あり。閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) で持続的気道陽圧療法 (CPAP) 施行中。夜間に大声を出す事があったが、幻視はなし。

身体学的所見：血圧 121/57 mmHg、脈拍 51/分・整。

神経学的所見：意識清明。認知機能正常 (MMSE 29 点)。振戦なし。明らかな筋強剛なし。歩行は可能だが、バランス障害あり。

頭部 CT/MRI では、異常所見を認めず、脳波でも明らかな異常波なし。

本症例では、両側手首で Froment の固化徴候を認めたことから、MIBG 心筋シンチを施行したところ、後期 H/M 比が 1.37 と低下しており、心不全、糖尿病なども認めないことから LBD と診断した。本例は明らかな認知症、パーキンソニズムを認めなかったが、起立性低血圧、繰り返す LOC を呈し、さらに RBD、OSAS などの prodromal PD の特徴を有していた。

高度の自律神経障害 (起立性低血圧、排尿障害など) は DLB の示唆的特徴のひとつであるが、LBD の中には、中核症状として認知症を認めるサブタイプ (LBD-D) やパーキンソニズムが前景に立つサブタイプ (LBD-P) の他に、起立性低血圧による失神を繰り返す“純粋自律神経不全症 (pure autonomic failure: PAF) 型”のサブタイプ (LBD-A) が存在す

る。本例は、認知症の立場からは“prodromal DLB”、運動障害の立場からは“prodromal PD”と診断されるが、明らかに LBD という同一の疾患の初期病態を異なる側面からみているに過ぎない。

本例のように、LBD 患者が繰り返す失神で頻回に救急外来を受診していることは想像に難くないが、MIBG 心筋シンチを施行しない限り、救急医がこれを診断することは困難と思われる。さらに、LBD 患者の中には、RBD が問題となり睡眠センターに紹介される患者、嗅覚障害や OSAS で耳鼻科や呼吸器内科を受診する患者、尿失禁や夜間頻尿で泌尿器科に通院している患者が、相当数存在するものと思われる (図5)。

■おわりに

近年、MIBG 心筋シンチや DAT スキャンなどのバイオマーカーの進歩により、DLB あるいは PD が、prodromal DLB あるいは prodromal PD という極めて広範な病態を水面下に有する“氷山の一角”であることが明らかにされた。しかし、レビー小体病 (LBD) という疾患として考えた場合、その症状は認知症や運動障害に留まらず、図5のような数多くの非運動症状が前駆症状として出現する可能性があることを考慮する必要がある。DLB あるいは PD は、氷山や富士山の形をしているのではなく、多くの切り口を有する多面体として捉え直すべきなのかもしれない。

参考文献

- 1) Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*. 2010;9(1):119-28.
- 2) Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain : a journal of neurology*. 1991;114 (Pt 5):2283-301.
- 3) Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, Ghaemi M, Weisenbach S, Jacobs AH, et al. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Archives of neurology*. 2005;62(3):378-82.
- 4) Li JY, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, Lees AJ, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nature medicine*. 2008;14(5):501-3.
- 5) Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nature medicine*. 2008;14(5):504-6.
- 6) Vargas KJ, Makani S, Davis T, Westphal CH, Castillo PE, Chandra SS. Synucleins regulate the kinetics of synaptic vesicle endocytosis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2014;34(28):9364-76.
- 7) Yonetani M, Nonaka T, Masuda M, Inukai Y, Oikawa T, Hisanaga S, et al. Conversion of wild-type alpha-synuclein into mutant-type fibrils and its propagation in the presence of A30P mutant. *The Journal of biological chemistry*. 2009;284(12):7940-50.
- 8) Bendor JT, Logan TP, Edwards RH. The function of alpha-synuclein. *Neuron*. 2013;79(6):1044-66.
- 9) Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Oikawa T, Arai T, Akiyama H, et al. Prion-like spreading of pathological alpha-synuclein in brain. *Brain : a journal of neurology*. 2013;136(Pt 4):1128-38.
- 10) Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Barone P. The PRIAMO study: background, methods and recruitment. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2008;29(2):61-5.
- 11) Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(5):608-16.
- 12) Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2014;29(4):454-62.
- 13) Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(7):916-23.
- 14) Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(15):2129-70.
- 15) 野川茂, 高橋裕秀, 服部信孝. パーキンソン病症状の新しい自記式質問票(MASAC-PD31)の開発・評価. *臨床神経学*. 2011;51:321-9.
- 16) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-72.
- 17) Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, Kasanuki K, Chiba Y, Ota K, et al. Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*. 2013;13(2):128-38.
- 18) Donaghy PC, McKeith IG. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimer's research & therapy*. 2014;6(4):46.
- 19) Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's

- disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(12):1689-707; quiz 837.
20. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(16):2314-24.
21. Goldman JG, Williams-Gray C, Barker RA, Duda JE, Galvin JE. The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2014;29(5):608-21.
22. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(3):349-56.
23. Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, et al. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology*. 2007;68(11):812-9.
24. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, et al. Incidence and prognosis of syncope. *The New England journal of medicine*. 2002;347(12):878-85.

この論文は、平成 27 年 7 月 25 日（土）第 29 回老年期認知症研究会で発表された内容です。