

パーキンソン病の気分障害

永山 寛

日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野

Mood Disorder in Parkinson's Disease

Hiroshi Nagayama

Department of Neurological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Depression is found in about 40% of patients with Parkinson's disease (PD). The main characteristics of depression in PD is inability to experience pleasure, however, the symptoms such as severe anxiety, suicidal idea, daily fluctuation of mood, depression associated hallucination and delusion are relatively rare. In more than half of these patients, the cause of depression is closely linked the pathophysiology of PD itself. The feature of depression in PD is limited and is equivalent for the words of anhedonia/apathy, although the feature of "depression" is also occasionally found in PD. Indeed, recent studies suggested the features of depression, apathy (anhedonia) and dementia were independent in PD. As the mechanism of anhedonia/apathy in PD, the disturbance of acetylcholine and other monoamine system such as noradrenaline as well as dopaminergic system is indicated. The dopamine system that concerns with anhedonia/apathy is considered to be originated from ventral tegmental area in the midbrain project to nucleus accumbens, amygdala and mesolimbic system. Malfunction of these neurons cause the inactivation of emotion and motivation as the disruption of frontostriatal circuits, and this is related to the anhedonia/apathy in PD. Moreover, recent studies have shown that the dysfunction of amygdala and the disruption of its connectivity in the brain is suggested to the etiology of depression in PD. In the treatment of depression, at first, the sufficient medication for motor symptoms is needed, because depression in PD is linked the pathophysiology of PD. In the next step, anti-depressants are used. Some dopamine agonist such as pramipexole is also effective.

(日本医科大学医学会雑誌 2016; 12: 78-85)

Key words: Parkinson's disease, depression, apathy, anhedonia

はじめに

パーキンソン病 (PD) は運動症状のほか多彩な非運動症状を呈する。その一つにうつ (気分障害) が

挙げられる。現在, うつはおおむね PD の 40~50% に認められると考えるのが妥当と思われるが, 過去のデータからは 4~70% と非常に幅が広い¹⁾。この原因として, 時代的な背景や用いられた診断基準や対象としたうつが多彩なものであることが挙げられる。そも

Correspondence to Hiroshi Nagayama, Department of Neurological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: nagayama@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

そも「気分障害」という言葉自体が多くの疾患を含む用語であるだけでなく、うつ診断でも操作的診断法と自己記入式手法の間に乖離が認められることや、うつ (depression)、アパシー (apathy)、アンヘドニア (anhedonia) といった用語の並列も、PD のうつ解釈を幅広いものになっている。

1817年にJames Parkinsonは「感覚と知的機能は障害されない」と既述したが、近年では、PDでも認知障害が多く認められることが多く指摘されている。新規発症PDは、同年代の健常人と比較して、軽度認知機能低下を呈する率が2倍高いとされており、診断後3~5年で20~57%が軽度認知機能低下を呈するとされている^{3,4}。

これらの関わりは一見間接的なものと思われがちだが、PDでの気分障害の内容、その発症機序を考えて行くと、PDの病態生理として認知障害とも密接に関連している可能性が指摘できる。

ここでは、PDのうつ、アパシー、アンヘドニアについて概説し、特にアパシーと認知症の関連も紹介する。

PD の気分障害

1. 特徴

PD の気分障害は、それがPD罹患による反応性なのか、PDの病態生理に関連して発症しているのか、が問題になる。Evenらによれば、PD母集団のうち19%にうつ (気分障害) を認め、偶発合併は母数団の2.0%、罹患による反応性は6.8%、病態生理に関連したものは10.2%であった⁵。またwearing offがある患者では、約75%でoff期にうつや不安といった気分変動を来しon時には改善することが示されている^{2,6,7}。これらの症状はlevodopaの投与で改善することも示されており⁸、この場合の対処としてはまずはwearing offの改善が望まれている。この結果からは、PDの気分障害の位置づけは、少なくとも約半数ではPDの病態生理に関連するものと思われる。

それでは、PDでみられる気分障害はどのような特徴があるのか。DMS-5による大うつ病性障害の診断基準では、「抑うつ気分」と「興味、喜びの減退」のどちらかが軸となるが、PDに合併する気分障害ではこのうち「興味、喜びの減退」が主体となり、高度な不安が多く、自殺念慮、幻覚・妄想、日内変動は少ないとされている¹。ただしPDの気分障害では、特に喜びの減退が重要ともされている⁹。また、PDとは関係のない通常の大うつ病とPDに共通して認められる症

状として、疲労、便秘、頭痛、不眠、食思不振、発汗が指摘されているので¹、診断に際しては留意が必要である。

2. うつ、アパシー、アンヘドニアの関係

上記で述べたPDの気分障害で主症状となる「興味/喜びの減退」は、従来から用いられているアパシーやアンヘドニアといわれる語に相当する。

アパシーは、Marinによれば「意欲の喪失」「行動、認知、感情の3つの領域すべてにおいて発症する、目標指向の行動の減少」とされ、アンヘドニアを含みうる概念とされている¹⁰。アンヘドニアは特に明確な定義は存在しないが、本邦では快感消失症と訳され、主たる内容は「喜びを経験できないこと (inability to experience pleasure)」である¹¹。またアンヘドニア自体は一つの「症候 symptom」であり、ほかの多くの「症候群 syndrome」、例えばアパシー、認知症、うつなどの部分症ともなり得るとされている^{9,12}。

アパシー/アンヘドニアはうつでもみられるが、PDではアパシーはうつとは関係なく独立して出現することも指摘されている¹³⁻¹⁵。Ziropadjaらの報告では、360名のPDを評価したところ、アパシースケール (やる気スコア) およびハミルトンうつ病評価尺度でアパシー、うつを評価したところ、うつがなくアパシーのみを呈した患者が23.3%、逆にアパシーがなくうつのみの患者が4.4%であった¹⁵。彼らは1992年以降、本邦からのもの¹³も含む同様な報告10編をまとめている。それらは評価方法や使用スケールが異なるため有病率は幅広いものの、すべての報告でアパシーとうつのどちらかしか認められないPDが一定数以上存在する。

PD関連のうつとして、PDの運動症状発症に先行してうつがみられることがある。このうつに関しては、ここで述べてきたものとは一線を画すものであり、他書^{16,17}を参照されたい。

うつとPDの関連：病態生理学的側面から

詳細は成書に譲るが、大うつ病性障害では、感情処理手続き、報酬要求、感情調節のすべてが機能不全に陥っているとされている。これらのシステムには、扁桃体や腹側線条体感情などの報酬要求処理に関係するシステムや、内側前頭前皮質と前帯状皮質などの感情処理・自動的な無意識の感情調節が含まれる。さらに腹側外側前頭前皮質や背側前頭前皮質といった外側前頭前皮質は、次項でも触れる様な認知制御や自発的か

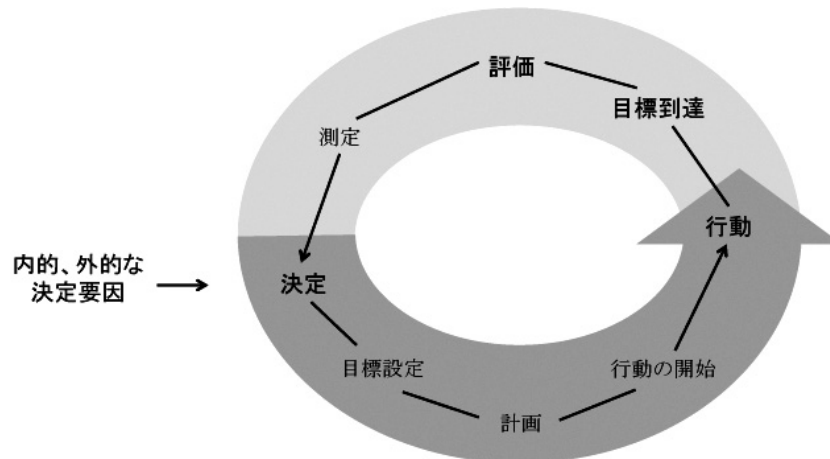


図1 目標指向の行動の構造モデル (文献21を改変)

努力的な感情調節と関連している。これらの感情の処理・調節システムは、扁桃体、前帯状皮質、内側前頭前皮質などの前頭前皮質—辺縁系ネットワークとして、セロトニン神経伝達により調整され、報酬に関するネットワークは側座核などの腹側線条体が中心となり、眼窩前頭皮質や内側前頭前皮質と接続し、ドーパミンによって調節されている。

最近のPDのうつに関する検討では、このような大うつ病性障害のメカニズムに沿った内容の検討が展開されている。functional MRIを用いた、うつのあるPDとないPDでの扁桃体機能を比較した検討では、うつのあるPDで左側扁桃体で活性上昇が認められ、さらに右扁桃体と中前頭回の機能結合の低下が認められた¹⁸。この所見は、扁桃体がPDでの一次罹患部位であることから¹⁹、上記の大うつ病性障害と同様の皮質—皮質下の調節障害という共通の病態生理を有している可能性も示唆される。

アパシーとPDの関連：機能解剖的側面から

1. アパシーとは

アパシーは、端的に言えば「感情、情動、興味や関心の欠如」であり²⁰、既述したように、Marinによれば「目標指向の行動(goal-directed behavior)の減少」¹⁰とされる。この「目標指向の行動」には、幾つかの段階が存在する。それには外的・内的な決定要因が存在し、それにより行動の開始、計画の立案・開始・実行、行動反応のフィードバック体制などがあり(図1²¹)、アパシーは、これらの過程のいずれかの過程の障害で生じうる²¹。機能解剖学的な関連としては、以下のプロセスが指摘されている²¹。1. 認知的処理プロセス(cognitive processing)：現在の自分の状況を認識し

て、行動遂行に必要な道筋(順序だったやり方)を認知できなくなるのでやる気が起こりにくくなる。ワーキングメモリーの障害や、ルールの変更による対応の困難もここに相当する。背外側前頭前皮質の障害とされる。2. 情動的—感情的処理プロセス(emotional-affective processing)：行動に付随して沸き起こってくるはずの「喜び・興味・期待・感動」などの感情が鈍麻するのでやる気が起こりにくくなる。眼窩前頭皮質を中心とした障害とされる。3. 自動活性化処理プロセス(auto-activation processing)：指示やアドバイスがあれば目的とする行動を遂行することができるが、自分ひとりでは自発的に行動を遂行することができない。内側前頭前皮質を中心とした障害とされる。

2. アパシーに関するドーパミン作動性ニューロンと基底核ループ

基底核(線条体)は大脳皮質領域から入力系を受けており、これは皮質線条体投射と言われている。それぞれ異なった皮質領域は対応する基底核へ投射し、そこで処理された後、出力核から視床を介してもとの大脳皮質領域に戻る。これらは総称して大脳皮質—基底核ループと呼ばれている(図2²²参照)。また基底核の出力は脳幹の活動も調節している。このうちアパシーは前頭前野系ループ、辺縁系ループが関係している。前頭前野系ループは、前頭連合野と尾状核(および被殻吻側部)を結び、視床を介して皮質に戻るループを形成する。尾状核は、また黒質からのドーパミン作動性入力も受けている。このループは認知情報やワーキングメモリーに関与し、意志の発動や行動計画、注意、社会行動などの高次脳機能の発現に関与する。辺縁系ループは、辺縁皮質と側座核(腹側線条体)を結び、黒質網様部からの入力を受ける。側座核は辺縁系から

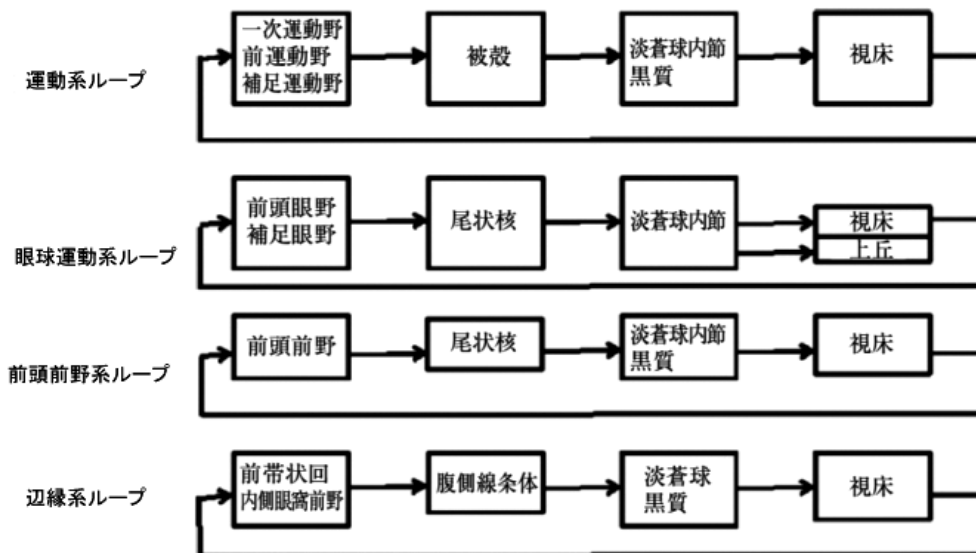


図2 大脳皮質—基底核ループ (文献 22 を改変)

の興奮性入力も受けている。さらに中脳腹側被蓋野からのドーパミン作動性ニューロンは、側座核のほか、扁桃体などの辺縁系、大脳皮質（帯状回、辺縁前皮質、眼窩前頭皮質、内側嗅領皮質など）に投射する。辺縁皮質と前頭前野には強い線維連絡があり、辺縁系ループと前頭前野系ループは、認知情報の評価、情動や感情の表出、意欲などの高次脳機能や精神活動に関与するとされている²³。

3. アパシーとコリン系およびノルアドレナリン系の関わり

コリン系は脳内に広く分布している。ドーパミンの減少に比し、相対的に上昇しているコリンを是正するという理論に基づき、PDの治療薬として抗コリン薬は以前から導入されてきた。しかし Cooper らの検討では²⁴、レボドパと抗コリン薬治療は、ともに運動症状改善には有効であったものの、レボドパ治療がその後にワーキングメモリーを改善したのと対称的に抗コリン薬治療により近時記憶障害が障害された。また、平均一日量 10.2 mg の抗コリン薬治療を受けていた患者では、抗コリン薬未使用の患者と比較して前頭葉性の実行機能障害を生じていたことも報告されている²⁴。前頭葉皮質でコリン系の低下は、認知症の有無にかかわらず早期のパーキンソン病で生じることが示されており²⁵、44 例の PD 剖検例で検討した Mattila らの報告²⁶では、前頭前皮質でのコリンアセチルトランスフェラーゼ活性は、Lewy 小体数と負の相関を示していた。さらにアルツハイマー病理のない症例の検討では、生前の認知機能は、前頭前皮質でのコリンアセ

チルトランスフェラーゼ活性低下と尾状核のドーパミン D1 受容体の減少と相関していた。これは前頭葉下面のコリン系核とそこから上行するコリン系経路の変性が、PD で主となるドーパミン系障害と平行して進行していることが示唆される。

PD では一次的に青斑核が脱落することが知られており、ノルアドレナリン系も障害されることは周知の通りである。このノルアドレナリン系の低下も、動物での報告ではあるが、実行機能障害に関する知見が報告されている。この報告では、6-OHDA により背側ノルアドレナリン上行束のみを障害してノルアドレナリン系のみが低下（ドーパミン系、セロトニン系は正常）した rat では、障害されていない rat と比較して、ルール変更による対応での有意な柔軟性の欠如が認められ、内側前頭前皮質障害に起因することが示唆された²⁷。

このように、アパシーに関しては、ドーパミン系が関与する皮質線条体投射の障害だけでなく、コリン系およびノルアドレナリン系の障害による、前頭葉、特に前頭前皮質などの障害が関連することが示唆される。

アパシーと PD の認知機能との関連

1. 臨床形態

アルツハイマー型認知症とは明確に区別できるものの、PD の認知症は診断は複雑で、実行機能、空間認知、記憶力、注意といった障害が幅広く認められる²⁸。これらの障害の出現も一様ではなく、早期であってもこれらの障害の多様な混在が認められる。例えば、記

銘力の障害が顕著な患者もいれば、実行機能障害が目立つ者、その両者の混在も認められる²⁹。

認知症を伴うPD (Parkinson's disease dementia : PDD) では、認知症のないPDでみられる軽度の認知機能障害と共通点も見られるが、その程度、複雑さ、重症度と言った点で差がみられるとされている³⁰。PDDは多くの認知機能低下と関連するが、この認知機能低下自体が、認知症のないPDの軽度の認知機能低下と同じ機序なのか³、臨床的に別の疾患なのか³¹、PDと加齢の関わりなのか³²、には結論が出ていない。認知症発症の予測要因に関する研究では、実行機能障害に関してPDDの予測的関連を探るものが散見される。しかし認知症前段階の神経心理学的障害の本質は、認知症発症という時間的に経過した時点の機能とは異なる可能性も指摘されている³³。ほかの検討では、認知症を呈したPDの障害プロフィールは、早期PDでみられる典型的な前頭葉一線条体のネットワーク障害に関連する実行機能障害とは異なる可能性が指摘されており⁴、認知症を呈した患者では、視空間と言語障害の発症に関連したPD病変が後頭頭頂葉、側頭葉に広がっている可能性を強調している。

また、PDでのコリン系の障害は広く、前頭葉、頭頂葉、側頭葉皮質と扁桃体に及び、多くの部分でPDDでは認知症のないPDやアルツハイマー病より高度に障害されていることが示されている^{34,35}。しかし、認知症と黒質線条体系を検討したCollobyらの検討では、20人のLewy小体型認知症(Dementia with Lewy bodies : DLB)、20人のPD、15人のPDDで2回の¹²³I-FP-CIT SPECTを行った所、尾状核、被殻での結合は正常者より低下していたものの、2回での低下率はDLB、PD、PDDで差が無かった³⁶。このことは、黒質線条体のドパミン系の変性は、PD、PDD、DLBでは差が無いことを示している。逆にPDのコリン系の異常は、PDDの幻視の根底をなすとの考えもあり³⁷、これらの知見を合わせると、少なくともPDで認められる認知障害の一部となる、空間認知障害(幻視とも関連)や記銘力障害などはコリン系と関連している可能性も示唆される。このことは、経験的にも、コリンエステラーゼ阻害薬が特に認知症発症早期ではPDDの治療にある程度は奏功することからも頷けよう。

PDのうつの評価

1. 評価法とその問題点

うつの診断にはDSMなどの操作的診断基準と、Beck Depression Inventory (BDI)などの自己記入

式スケールが存在するが、それぞれにある程度の問題点を有している。これまでのPDのうつを扱った多くの報告では、DSMが用いられているが、DSMでのうつ診断では、器質性疾患を除外しているため、本来はPDのうつは診断の適応とはならない。またBDIは予後と最も良く相関するとの報告もあるが³⁸、既述したようにBDIに限らず自己記入式スケールの多くは身体症状を多く含むので過剰診断となる指摘もある³⁹。Inoueらによれば、105人のPDのうちBDIで40人がうつとされたが、DSM-IV TRではうち29人に抑うつ気分はみられなかったとしている²。この点からはPDのうつの診断はなるべく操作的診断法で行うべきと思われる³⁹。

このような難点を改善すべく、NINDS/NIMHのwork groupにより既存のDSM-IV TRを改変した基準も存在する⁴⁰。この報告では、今後の臨床検討のあり方も含蓄されており多くの示唆に富むが、小うつ病/アパシー/認知機能障害の重畳時の鑑別の不明確さも指摘されており、汎用性といった側面は今後の展開に存することとなる。

実際の臨床評価には多くのスケールが用いられており、それぞれの有用性が示されている⁴¹。PDでの評価は身体症状とのoverlapを鑑みて、スケールのcutoffの調整が必要である。詳細は表1に示すが、screeningとして使用が推奨されるものとしてはHam-D、BDI、HADS、MADRS、GDS、うつ徴候重症度の評価としてはHam-D、MADRS、BDI、SDSが挙げられている(略語は表1参照)。

2. アンヘドニアのスケールとPDでの評価

これまでにアンヘドニアを評価するスケールはSnaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS)⁴¹、Chapman Scales for Physical and Social Anhedonia⁴²が知られている。このうち前者は煩雑でもあることから推奨されていない⁹。SHAPSは自己記入式で、原典ではPDでの妥当性検討はないが、非PD患者では妥当性や内的整合性などで良い相関性が示されている¹¹。嗅覚や動作を伴う項目(第6項目、第8項目)もあるためPDでは過大評価となる傾向も懸念されているが⁹、ドイツ語版、イタリア語版、オランダ語版などが存在し、PDを含め最も広く使用されている。これまでに検討されたPDでのアンヘドニアの有病率は、ドイツ語版SHAPS (SHAPS-D)を用いたものでは約40%であった^{43,44}。筆者らのグループでも、このSnaith-Hamilton Pleasure Scaleの日本語版を作成し、良好な妥当性と信頼性が認められたことを報告している⁴⁵。

表1 PDでのうつスケール使用(文献41を改変)

	敏感性	特異性	cutoff: PD以外の screening	cutoff: PDの screening	敏感性 変化	身体徴候 項目	精神徴候 項目
HAM-D	++	++	13/14	9/10	+	***	**
MADRS	++	++	6/7	14/15	+	**	*
BDI	+	+	9/10	13/14	+	**	***
HADS	+	+/-	7/8	10/11	na	*	***
SDS	na	na	50/51	na	+	***	***
GDS 30	++	++	9/10	9/19	na	*	***
GDS 15	++	++	2/3	4/5	na	*	***
CSDD	na	na	6/7	na	na	**	**
CES-D	na	na	15/16	na	na	*	***
UPDRS part I	na	na	na	na	na	*	*

Ham-D: Hamilton Depression Scale, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, BDI: the Beck Depression Inventory, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, SDS: Zung Self-Rating Depression Scale, GDS 15/30: Geriatric Depression Scale 15/30 items, CSDD: Cornell Scale for the Assessment of Depression in Dementia, CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

+/-: 敏感性/特異性限局的, +: 敏感性/特異性いくらかあり, ++: 敏感性/特異性良好, na: PD患者で十分に検討されていない, *項目の25%未満, **項目の25-50%, ***項目の50%より多い

PDのうつの治療

これまでに述べてきたように, PDでみられるうつはPDそのものの病態と密接に関係する可能性があり, 運動症状の変動に応じてうつも変動することから, まずはPDの運動症状に対する十分な治療を行う⁴⁶. ただし希死念慮が著しい場合には, 迷わず精神科医にコンサルトをする. それでもうつ症状の改善が認められない場合は薬物療法を試みる. これまでに有用性が認められているのは, 三環系抗うつ薬(ノルトリプチリン, アミトリプチリン), SSRI(セルトラリン, フルボキサミン), ドパミンアゴニスト(ペルゴリド, プラミベキソール)がある. ドパミンアゴニストに関しては, 前項で既述したように, D₃受容体に親和性の高い薬剤の有用性が報告されており, 特にプラミベキソールはSSRIと同程度にうつを改善した報告や⁴⁷, プラセボとの二重盲験で有意なうつ改善効果を示し, しかも改善効果の約80%は運動症状の改善などに起因しない直接の効果であることが示されている⁴⁸. ただしノルトリプチリン以外, 明確に有効性を示す論証はなく, 三環系抗うつ薬は錐体外路系の副作用に注意が必要である⁴⁶.

おわりに

PDではうつが存在は生活の質(quality of life)に非常に大きく影響する³⁸. それだけに, いかに早期に

いかに正確にうつをはじめとした気分障害を医師が把握できるかが必要となる. 現在はPDのうつの基準や, うつに関連した症候学的概念の理解も明確ではない部分もあり, そのためにはうつに特化した操作的診断スケールの作成や, PDの病態生理に即した治療エビデンスの蓄積も望まれる.

文献

- Cummings JL: Depression and Parkinson's disease: a review. *American Journal of Psychiatry* 1992; 149: 443-454.
- Inoue T, Kitagawa M, Tanaka T, Nakagawa S, Koyama T: Depression and major depressive disorder in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 44-49.
- Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA: The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004; 127: 550-560.
- Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA: Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007; 130: 1787-1798.
- Even C, Weintraub D: Is depression in Parkinson's Disease (PD) a specific entity? *J Affect Disord* 2005; 139: 103-112.
- Maricle RA, Valentine RJ, Carter J, Nutt JG: Mood response to levodopa infusion in early Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1890-1892.
- Richard IH, Justus AW, Kurlan R: Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 35-41.
- Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH: Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-

- blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1995; 45: 1757-1760.
9. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, et al: Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008; 23: 2004-2014.
 10. Marin RS: Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *Clin Neurosci* 1991; 3: 243-254.
 11. Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P: A scale for the assessment of hedonic tone: the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 99-103.
 12. Starkstein SE, Leentjens AFG: The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1088-1092.
 13. Oguru M, Tachibana H, Toda K, Okuda B, Oka N: Apathy and depression in Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010; 23: 35-41.
 14. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, et al: Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 314-319.
 15. Ziropadja Lj, Stefanova E, Petrovic M, Stojkovic T, Kostic VS: Apathy and depression in Parkinson's disease: the Belgrade PD study report. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 339-342.
 16. 永山 寛: パーキンソン病の運動症状に先行するうつ。パーキンソン病 臨床の諸問題2 (山本光利編), 2011; pp 12-22, 中外医学社 東京。
 17. Nagayama H, Kimura K: Depression Preceding Parkinson's Disease Onset. *Austin Alzheimers J Parkinsons Dis* 2015; 2: 1023-1028.
 18. Huang P, Xuan M, Gu Q, et al: Abnormal amygdala function in Parkinson's disease patients and its relationship to depression. *J Affect Disord* 2015; 183: 263-268.
 19. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U: Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002; 249 [Suppl 3]: III/1-III/5.
 20. Levy R, Dubois B: Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 2006; 16: 916-928.
 21. Brown RG, Pluck G: Negative symptoms: the 'pathology' of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci* 2000; 23: 412-417.
 22. 宇川義一: 感覚情報と大脳基底核. *臨床神経* 2012; 52: 862-865.
 23. 高草木薫: 大脳基底核の機能; パーキンソン病との関連において. *日生誌* 2003; 65: 113-129.
 24. Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV: Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain* 1992; 115: 1701-1725.
 25. Dubois B, Pilon B, Lhermitte F, Agid Y: Cholinergic deficiency and frontal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 28: 117-121.
 26. Mattila PM, Roytta M, Lönnberg P, Marjamaki P, Helenius H, Rinne JO: Choline acetyltransferase activity and striatal dopamine receptors in Parkinson's disease in relation to cognitive impairment. *Acta Neuropathol* 2001; 102: 160-166.
 27. Tait DS, Brown VJ, Farovik A, Theobald DE, Dalley JW, Robbins TW: Lesions of the dorsal noradrenergic bundle impair attentional set-shifting in the rat. *Eur J Neurosci* 2007; 25: 3719-3724.
 28. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al: Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689-1707.
 29. Lewis SJ, Foltynie T, Blackwell AD, et al: Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 343-348.
 30. Dubois B, Pillon B: Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol* 1997; 244: 2-8.
 31. McFadden L, Mohr E, Sampson M, Mendis T, Grimes JD: A profile analysis of demented and nondemented Parkinson's disease patients. *Adv Neurol* 1996; 69: 339-341.
 32. 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.
 33. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW: Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1200-1213.
 34. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivancic LS, et al: Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1745-1748.
 35. Klein JC, Eggers C, Kalbe E, et al: Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology* 2010; 74: 885-892.
 36. Colloby SJ, Williams ED, Burn DJ, Lloyd JJ, McKeith IG, O'Brien JT: Progression of dopaminergic degeneration in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia assessed using ¹²³I-FP-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 1176-1185.
 37. Manganelli F, Vitale C, Santangelo G, et al: Functional involvement of central cholinergic circuits and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132: 2350-2355.
 38. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee: Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord* 2002; 17: 60-67.
 39. 山本光利: パーキンソン病におけるうつ。パーキンソン病 認知と精神医学的側面 (山本光利編), 2003; pp 12-22, 中外医学社 東京。
 40. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B; NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease: Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 2006; 21: 148-158.
 41. Schrag A, Barone P, Brown RG, et al: Depression Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Mov Disord* 2007; 22: 1077-1092.
 42. Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML: Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol* 1976; 85: 374-382.
 43. Reichmann H, Brecht MH, Köster J, Kraus PH,

- Lemke MR: Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2003; 17: 965-973.
44. Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Kraus PH, Reichmann H: Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 214-220.
45. Nagayama H, Kubo S, Hatano T, et al.; Young Japanese Expert Group for Parkinson's Disease and Movement Disorders: YJ-EXPANDS: Validity and reliability assessment of a Japanese version of the Snaith-Hamilton pleasure scale. *Intern Med* 2012; 51: 865-869.
46. 高橋良輔ほか：うつの治療はどうするか. パーキンソン病治療ガイドライン 2011 (「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編), 2011; pp 152-155, 医学書院 東京.
47. Barone P, Scarzella L, Marconi R, et al.; Depression/Parkinson Italian Study Group: Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 2006; 253: 601-607.
48. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al.: Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 573-580.

(受付：2016年3月2日)

(受理：2016年4月25日)