Parkinson病治療の最前線

服部 信孝

要 旨

Parkinson病 (Parkinson's disease : PD) は進行性の神経難病であるが、唯一対症療法で症状の劇的な改善が期待される疾患でもある。一番効果が期待されるのは今もレボドパであり、次にドパミンアゴニストである。この2剤を中心に運動合併症状改善薬であるカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (catechol-O-methyltransferase : COMT) 阻害薬, MAO-B (monoamine oxidase B) 阻害薬, アデノシンA2A受容体拮抗薬, zonisamide が開発されている。さらに、進行期PDには機器装着治療が適応となり、脳深部刺激療法 (deep brain stimulation : DBS) と levodopa/Carbidopa intestinal gel (LCIG) の2つの選択肢がある。進行期PDの定義は難しいが、レボドパの服用回数5回以上、オフ時間が2時間以上、問題となるジスキネジアが1時間以上あれば考慮すべきである。さらに、近未来的治療方法としては、iPS細胞由来ドパミン神経細胞の移植療法や芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) : AADC) を使った遺伝子治療が登場すると考えられる。さらに、疾患修飾療法として2型糖尿病治療薬でGLP (glucagon-like peptide)-1アナログのエキセナチドが候補として報告された。新規薬剤の登場も控えており、PD治療はますます発展していくものと確信している。

〔日内会誌 107 : 762~770, 2018〕

Key words Parkinson病, 機器装着治療, 脳深部刺激療法, levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG), iPS

はじめに

1817年にJames Parkinsonが「Shaking palsy」を報告して、200年を迎えた。遡ること1500年代にレオナルド・ダ・ヴィンチが四肢の震顫を記載している。そして、1700年代には、有名なJohn Hunterが、覚醒時は震顫が観察されるが、睡眠時には震顫が消失することを示しており、同時に震顫が続いていても疲労を訴えないことを示している。ジョン・ハンターは1776年にロンドンで講演しているが、この講演をロンドン近郊のホクストン村出身である21歳の

ジェームズ・パーキンソンが聴講していたのではないかと推測されている。そして、1817年に「Shaking palsy」を発表することになる。1888年には、CharcotがParkinsonをたたえ、筋固縮を加え、Parkinson病 (Parkinson's disease : PD) と名付けた。その後、1919年にFrederic H. Lewyによる黒質Lewy小体の発見、1950年代にArvid Carlssonによる神経伝達物質としてのドパミンの発見、1960年に佐野, H. EhringerとO. Hornykiewiczによる東西で同時発見されたドパミン欠乏、それに基づく治療薬レボドパの導入、1983年に神経毒MPTP (1-Methyl-4-phe-

順天堂大学脳神経内科

The Cutting-edge of Medicine ; Past・Present・Future on Parkinson's disease therapeutics.

Nobutaka Hattori : Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan.

図1 進行に伴い変遷するレボドパ血中濃度と治療とジスキネジアの閾値

Parkinson 病が進行すると、レボドパの濃度が急峻になると共に、効果が得られる範囲が狭まり、今までと同じように薬を飲んでも、薬が効いていない状態（オフ）や薬が過剰な状態（ジスキネジア）になる、という問題が生じる。

nyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) の発見, 1997 年に家族性 Parkinson 病 PARK1 (α -synuclein) 原因遺伝子の発見, 翌年, 我々のグループから PARK2 (parkin) 原因遺伝子の発見と 1990 年以降は枚挙に暇がない。近年, 超高齢社会を迎え, 今後 PD の発症者がますます増加することが予想される。2030 年には世界で 3,000 万に達するものと予測されており, その病態解明は喫緊の課題といえる。病因, 病態ならびに治療については, さまざまな知見が積み上げられているが, 今なお, 疾患概念も治療選択肢も進化し続けている。

運動症状は治療のコアに変わらないが, レボドパ投与やドパミン作動薬ないしレボドパの併用をいかなるときに行うかが課題となっている。また, 自律神経症状, 睡眠障害, 精神症状, 認知症等の非運動症状も, QOL (quality of life) に影響する要因として注目されており, その対策及び治療法は運動症状に次いで欠かせない課題といえる。

近未来的治療法としては, iPS (induced plu-

ripotent stem) 細胞を使った細胞移植療法に大きな期待がかかっているが, 進行阻止可能な疾患修飾療法 (disease modifying therapy : DMT)こそ理想的な治療法として期待される。本稿では, PD 治療の最前線として, 現行の治療, そして近未来的な治療に関して解説したい。

1. PD 治療—過去そして現在

1960 年代初めにレボドパ治療が開始されたが, 当初は少量投与で多くの患者はその有効性が示すことができなかった。その後, Cotzias により大量療法が開始され, 今日のレボドパ治療が確立された。当初は, PD の治療はドパミン補充療法に限定されていた。現在でも, ドパミン補充療法は PD 治療の標準的治療法であるが, 進行疾患であるため, 進行と共に治療有効血中濃度の閾値が上昇し, ジスキネジア等の運動合併症状を惹起する血中濃度の閾値が低下することがわかっている (図 1)。このため, 半減期の短

いレボドパでは、少なくとも運動合併症を抑制することはできないことが証明された。一般に、ドパミン補充療法に伴う薬剤耐性は、効果時間は短くなるものの薬物耐性は生じないと考えられている。運動合併症は、①ドパミン神経脱落、②ドパミン受容体の感受性亢進、③間歇的ドパミン刺激の3つの要素により惹起されると考えられている。そのような背景のもと、持続的ドパミン刺激療法こそが、運動合併症抑制可能な治療概念として生まれた。

1) レボドパ：運動合併症と薬物送達 (drug delivery)

前述したように、依然、レボドパがPD治療のゴールドスタンダードな治療であることは変わらない。一方、薬物の半減期が短く、レボドパの長期投与による運動合併症が問題となる。これらはドパミン神経の脱神経の程度、レボドパの総投与量、そして、間欠的なレボドパの投与が関与している。このことから、持続的なドパミン送達 (continuous dopaminergic delivery : CDD) を行い、レボドパ投与の最適化が試みられてきた。それは経静脈性、あるいは経十二指腸の持続的なドパミン投与によって、進行期のPD患者の運動機能の変動¹⁾やレボドパ誘発性ジスキネジアが著明に改善することにより裏付けられた²⁾。

これらのことを背景に、レボドパの半減期を延長し生物学的利用能を高める薬剤として、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (catechol-O-methyltransferase : COMT) 阻害薬が登場した。2007年4月に発売されたエンタカボンとトルカボン (本邦未発売) は、オフ時間を2.5時間減少させた³⁾。そして、レボドパ/カルビドパ水和物/エンタカボンの配合薬も利用できるようになり、患者のアドヒアランスの改善につながっている。しかし、STRIDE-PD試験にて病初期からのレボドパ/カルビドパ水和物/エンタカボンの併用とレボドパ/カルビドパ水和物の

治療が比較されたが、約3年の経過の後、エンタカボンを併用した患者の方がジスキネジアの発現は早いという期待とは反対の結果に終わった。3.5時間おきの1日4回の薬剤投与が持続的なドパミン送達 (CDD) を十分達成していない可能性が原因として考えられている。

現在、より適切なCDDを達成するために、レボドパ/カルビドパ水和物配合経腸用液の空腸への持続的な投与が開発され、2016年より国内でも処方が可能になった。これはレボドパとカルビドパの合剤をゲル状にして胃瘻より空腸に留置したチューブから持続的に投与する方法である。当初は日常的な腸管へのレボドパの投与には薬剤の溶解性の問題があったが、新しいカルボキシメチルセルロースゲルによってレボドパの濃度を20 mg/mlとすることが可能となった。長期投与による末梢神経障害、システムに付随する種々の合併症等の問題点もあるが、オン時間を増加させ、オフ時間を減少させ、ジスキネジアの悪化もない比較的安全性の高い治療法と考えられる⁴⁾。適応については、「6) 進行期PD治療」の項目で後述する。

2) ドパミンアゴニスト療法：疾患修飾療法の可能性

ドパミンアゴニストはレボドパより長い半減期を持つので、より持続的なドパミン刺激をもたらすと考えられた。ドパミンアゴニストは、オフ時間を減少させ、レボドパの必要量を減らしてジスキネジアの発生を抑えた。

ドパミンアゴニストのCDDを支持する研究結果として、アゴニストの持続的皮下注射がオフ時間を減少させ、ジスキネジアの発生を抑えたと報告され⁵⁾、アゴニストで治療を開始した群はレボドパで治療を開始された群に比べ、ジスキネジアの発症を有意に遅らせることが二重盲検試験で確認された⁶⁾。これらの結果から、特に若い患者はアゴニストで治療を開始するようになった。しかし、麦角系アゴニストは心臓弁

膜症を代表とする線維症の副作用が生じることが明らかとなり、非麦角系アゴニストが第一選択になっている。さらに、経口徐放型と経皮的吸収型のドパミンアゴニストが相次いで開発され、1日1回の投与で済むようになり、今日に至っている。長期にわたるアゴニストの使用は、日中過眠、下肢浮腫、衝動制御障害を含む副作用が出現することがわかってきた。また、長期的な障害と生活の質は、レボドパで治療を開始してもアゴニストでも差がないことがわかった。さらに、2013年に発表されたアゴニストを用いた遅延開始研究（PROUD研究）では、6～9カ月プラミペキソールの治療を遅らせてもその後の経過に有意差はなく、疾患修飾効果は否定的であった。このように、アゴニストのファーストの考えは変遷しており、患者のニーズに合わせて選択すべきと考えられている。

3) MAO-B阻害薬：症状に対する治療から神経保護？

酸化ストレスはPDにおける神経変性の重要な要素と考えられてきた。MPTP毒性に対する抑制効果からMAO-B阻害薬には神経保護作用が期待され、疾患修飾療法として用いられた。1993年に発表されたDATATOP研究は、プラセボ群と比べセレギリン内服にてレボドパ治療を遅らせることを示したが、症状の改善は軽度であり、神経保護作用についてははっきりした結論は出なかった。我が国でも2015年12月にセレギリンの単独使用が承認された。

1990年、もう1つのMAO-B阻害薬であるラサギリン（rasagiline、本邦未承認）の1 mg/日投与は、進行期のオフ時のレボドパの調整剤であるばかりでなく、病初期の単独療法で効果を示した。ADAGIO試験では、病初期からラサギリン1 mg/日を投与した患者は、36週後に同じ治療を開始した群に比べて、開始後36週間にわたりUPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）を低下させ続けることを示した⁷⁾。この

遅延開始研究の結果は、病気が進行して日常生活に重大な影響を与える前に治療を開始することが大切であることを示唆しており、早期診断・早期治療介入の必要性を示している。しかし、この先行治療の効果はドパミン細胞の生存率と機能を保持させたためなのかは不明で、その効果は永続するものなのか、より多い内服量（2 mg/日）ではなぜ効果がなかったのかははっきりせず、疾患修飾薬としての確固たるエビデンスは得られていない。しかしながら、有効性は期待でき、我が国でのラサギリンの治験が終了し、承認申請も完了している。早ければ2018年には処方が可能になるかもしれない。また、現在、新しいMAO-B阻害薬としてサフィナミド（safinamide）が2018年末までの承認を目指して、レボドパ合剤併用下製剤併用下での第II/III相検証的試験及び第III相長期投与試験が行われている。

4) その他の補助剤

アマンタジンには、200 mgまでであればドパミン放出促進効果、300 mgの高用量ならばNMDA（N-methyl-D-aspartate）阻害薬と作用するdual functionを持つことが示されており、AMANDYSK研究でもアマンタジンの抗ジスキネジア効果が再確認されている。

本邦で開発された薬剤にはゾニサミドとアデノシンA2A受容体拮抗薬イストラディフィリンがあり、ウェアリング・オフに有効性を示す。それぞれDBSの間接経路を刺激する効果と類似性が高いと推定されている。元々、ゾニサミドは抗てんかん薬であるが、偶然PDにも効果があることが発見され、効能にPDが追加された。その機序として、ナトリウム、カルシウムチャネル阻害作用、チロシン水酸化酵素の発現、活性上昇、モノアミン酵素阻害作用が考えられている。抗振戦作用に効果を示す。最近では、Lewy小体型認知症にも効果が期待されている。運動症状に関する薬剤一覧を表1に示す。他にも、

表1 主な Parkinson 病治療薬

	種類	作用	
治療の中心となる薬	レボドパ含有製剤	ドパミンを補充する	ドパミン系
	ドパミン受容体刺激薬（アゴニスト）	ドパミン受容体を直接刺激し、ドパミンの作用を補充する	
ウェアリング・オフを改善する薬	モノアミン酸化酵素（MAOB）阻害薬	脳内でのドパミンの分解を防ぎ、作用を強く、長くする	
	カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害薬	血液中でのL-ドパの分解を防ぎ、効果を長続きさせる	
	ドパミン賦活薬（非ドパミン作用もあり）	ドパミンの効果を強くする	
その他の薬	ドパミン遊離促進薬	ドパミンの放出を増やす	非ドパミン系
	ノルアドレナリン前駆物質	不足しているノルアドレナリンを補充する	
	副交感神経遮断（抗コリン）薬	脳内のアセチルコリンとドパミンとのバランスをよくする	
	アデノシン A2A 受容体拮抗薬	アデノシンとのバランスを是正してウェアリングオフを改善	

ドパミン系と非ドパミン系に分類される。

抗コリン薬があり、振戦に効果が示されている。しかしながら、抗コリン薬であり、高次脳機能障害に対する影響を考慮する必要がある。

5) 非運動症状に対する治療法の進歩

PDの神経病理は脳辺縁系、新皮質、間脳、末梢の自律神経系と共に運動制御に関わっていない脳幹等黒質線条体を越えて数多くの脳の部位に広がっており、非運動症状はこの広範に広がった病態を反映しているものと思われる。20年以上に亘る前向き研究では、認知機能低下は80%以上に、痴呆、せん妄、うつ症状は50%に、起立性低血圧、尿失禁等の自律神経症状は30~40%に認められ、PDが全身性疾患であることを示している。2010年、PDのうつ状態に対するランダム化比較研究がドパミンアゴニストのプラミペキソールを用いて行われ、運動障害の改善とは無関係にうつ症状の改善を認めた⁸⁾。幻覚や被害妄想の治療は、レボドパ単独で治療することが大事であるが、単独にしても問題となるような幻覚や被害妄想の場合は、抗コリンエステラーゼ薬を投与する。ドネペジ

ル、ガランタミン、リバスチグミンがある。このなかでLewy小体型認知症に適応をとっているのはドネペジルで、海外ではPDに認知症を伴うケースは、リバスチグミンの有効性が証明されている。いずれも有効性が期待される。NMDA受容体拮抗薬であるメマンチンが有効とされる。メマンチンは、アマンタジンとほぼ構造が同じで、メチル基が付加されているだけである。

6) 進行期PD治療：era of devised aided therapies

進行期PDの治療は、服用回数5回、オフ時間2時間、問題となるようなジスキネジアが1時間ある場合は考慮すべきであり、機能的外科手術療法と胃瘻を設置するレボドパ/カルビドパ水和物配合経腸用液の2つのオプションを検討すべきといえる。適応を表2に示す。レボドパ/カルビドパ水和物配合経腸用液に関しては、前述のレボドパ製剤の項目で触れた。

7) PDの機能的外科手術療法

PDの外科療法の歴史は、薬物療法前の1940年代まで遡る。我が国では、1948年に順天堂大

表2 機器装着治療である脳深部刺激療法とレボドパ/カルビドパ水和物配合経腸用液の比較

	脳深部刺激療法	レボドパ/カルビドパ水和物配合経腸用液
ウェアリング・オフに対する効果	◎	◎
ジスキネジアに対する効果	○	○
薬剤減量効果	◎	△
認知機能・精神症状への影響	あり	少ない
手術合併症	出血・感染（頭頸部～胸部）	出血・感染（腹部） 消化管尖孔・腹膜炎
デバイストラブル	すべて体内埋込み 故障 電池寿命 電磁波の影響 MRIの制限	ポンプは体外に携帯 ポンプの重さ（約700g） 故障？ 電磁波の影響？ MRIの制限なし
副作用	刺激による副作用	薬剤による副作用

それぞれのメリット、デメリットを示す。

学初代神経学講座教授 檜林博太郎が定位脳手術として開発し、振戦に劇的な効果をもたらした。1967年にレボドパの効果が確認されてからしばらく下火となっていたが近年、DBSとして機能的外科手術の効能が再評価されている。その理由は、第一に、レボドパの長期使用に伴う運動合併症と薬剤性のジスキネジアが大きな問題となってきたこと。第二に、サル PD モデルを用いた研究から基底核の病態生理の理解が進歩し、視床下核と淡蒼球内節がPDの運動症状へ重要な働きをしていることが明らかとなったこと。第三に、脳神経外科治療そのものの、CT（computed tomography）やMRI（magnetic resonance imaging）等の画像の進歩、微小電極を用いた神経生理学的マッピングやDBSの開発により発展したことがある。

脳の特定部位の正確な破壊によって淡蒼球内節と視床下核の過活動は抑えられるという知見が、PD患者へDBSの道を開いた。1986年、Benabidらによって視床下核のDBSが進行期のPD患者に試みられてから、無数の研究によって大きな効果があることが確認され、DBSが外科療法に取って代わった⁹⁾。2000年4月に本邦でも保険適用が認められ、現在では70以上の施設で、

年間600件以上、これまでに総例7,000例以上の手術が行われている。淡蒼球内節でも視床下核と同様の運動改善効果が得られるが、視床下核が好ましいという報告もある。DBSはオフ時間を5～6時間短縮し、薬物量を減量し、ジスキネジアを消失または減少させた。ターゲット選択の改善や新規ターゲットの開拓等、まだまだ改善すべき点が多いが、DBSは大きな進歩となった。2013年にはDBSを比較的病初期に開始するEARLYSTIM試験が行われ、結果は初期から始めた方が内服加療のみより2年間に亘り経過が良好であった。より長期に亘る観察が必要であるが、DBSが疾患修飾療法となり得る可能性を示した結果と考えられる¹⁰⁾。我々の施設では、LCIGが利用できるようになり、淡蒼球内節をターゲットとしたDBSの適応症例は減少している。淡蒼球内節をターゲットとする場合、すくみ足が問題となるケースが多いような印象がある。

2. Parkinson病治療の今後の展望： 未来への期待

治療の進歩を背景に、2002年に「パーキンソン

図2 中絶胎児脳の移植療法を行った2例の経過 (JAMA Neurol 71 : 83-87, 2014)
両症例とも薬物療法が不要になっている。

ン病治療ガイドライン」が作られ、2011年に改訂され、さらに2018年に改訂版が発行される予定である。

現状の治療法では、十分満足いくとは言えず、未来への期待が高まっている。一番は、再生医療（細胞移植療法）への期待といえる。細胞移植治療は黒質-線条体経路を回復させる治療法として主に欧米で研究されてきた。しかし、ヒト胎児中脳や他のドパミン細胞を用いた治療は期待された結果を得られていない。これらのアプローチでは制御不能のジスキネジアが生じ、移植された胎児の神経細胞にもLewy小体を伴う神経変性が認められ、Lewy小体の主要構成成分である α -シヌクレインが伝播する可能性も指摘されている。最近、京都大学グループにより、Parkinson病霊長類モデル（サル）にヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞注を移植し、術後のサルの行動解析によりParkinson病の症状が軽減されていることを観測している。移

植したヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞が脳内に生着し機能していることを、MRIとPETで確認しており、脳切片の組織学的解析によっても確認している。さらに、少なくとも移植後2年以内において脳内で腫瘍を形成しないことを確認できたとしている¹¹⁾。ヒトへの臨床応用が十分に可能なステップまで来ているといえる。中絶胎児を使った先行研究では、若いParkinson病患者ではmedication freeとなることもあり、細胞移植療法の有効性が期待される（図2）¹²⁾。同様のことは、ウイルスを用いた局所的な遺伝子療法にも当てはまる。これまで、ドパミン生成酵素を線条体に導入する試験でわずかに期待される結果が得られたが、レンチウイルスを用いてグルタミン酸脱水素酵素を視床下核に、AAV2を用いてドパミン神経終末の機能と生存を増加させるneurturinを被殻と黒質に導入する試験は期待外れであった。ただ、遺伝子治療の安全性については問題ないと結論付けられ

ている¹³⁾。

以上の2つの治療法は将来的に魅力的な方法論であるが、長期的な安全性と効果はこれからの課題である。そして、進行期Parkinson病にとって重要な問題である黒質-線条体経路以外の多数の経路の神経変性に対する効果には疑問が残る。よって、これまでの神経保護の概念をさらに進める、より持続的なドパミン送達をもたらす薬物治療が当面の現実的な解決策と思われる。最近になり、2型糖尿病治療薬でGLP-1アナログのエキセナチドが、オフ状態でのMDS (Movement Disorder Society-Sponsored Revision)-UPDRSパート3スコアにプラセボと有意差を示した。従来薬とは、作用が全く異なる新たな機序による治療戦略として今後注目される¹⁴⁾。

将来的には、より良いモデルを用いて神経保

護をもたらす新しい分子標的と薬剤候補の探索がParkinson病研究の中心となると考えられる。具体的には、基礎研究においては、iPS細胞から分化したドパミン細胞をモデルとしたドラッグスクリーニングやヒトParkinson病に類似性の高いマウスモデルの作出が重要課題といえる。また、臨床研究の焦点は、発症早期の患者を診断し、疾患修飾作用の効果を感知し得る鋭敏で特異的なマーカーの発見が重要と考えられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：服部信孝；報酬 (協和発酵キリン, 久光製薬, ファイザー), 講演料 (アヴィ, エフピー, 大塚製薬, 協和発酵キリン, 大日本住友製薬, ノバルティス ファーマ), 研究費・助成金 (大日本住友製薬), 寄附金 (エーザイ, エフピー, 大日本住友製薬, 日本メジフィジックス), 寄附講座 (大塚製薬, キッセイ薬品工業, 協和発酵キリン, 大日本住友製薬, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 日本メドトロニック, ボストン・サイエンティフィック ジャパン)

文献

- 1) Hardie RJ, et al : On-off fluctuations in Parkinson's disease. A clinical and neuropharmacological study. *Brain* 107 : 487-506, 1984.
- 2) Syed N, et al : Ten years' experience with enteral levodopa infusions for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 13 : 336-338, 1998.
- 3) Lees AJ : Evidence-based efficacy comparison of tolcapone and entacapone as adjunctive therapy in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther* 14 : 83-93, 2008.
- 4) Olanow CW, 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.
- 5) Stibe CM, et al : Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet* 1 : 403-406, 1988.
- 6) Rascol O, et al : A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 342 : 1484-1491, 2000.
- 7) Olanow CW, et al : A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 361 : 1268-1278, 2009.
- 8) Barone P, et al : Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 9 : 573-580, 2010.
- 9) Limousin P, et al : Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 339 : 1105-1111, 1998.
- 10) Schuepbach WM, et al : Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 368 : 610-622, 2013.
- 11) Kikuchi T, et al : Human iPS cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. *Nature* 548 : 592-596, 2017.
- 12) Kefalopoulou Z, et al : Long-term clinical outcome of fetal cell transplantation for Parkinson disease : two case reports. *JAMA Neurol* 71 : 83-87, 2014.
- 13) Warren Olanow C, et al : Gene delivery of neurturin to putamen and substantia nigra in Parkinson disease : A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Neurol* 78 : 248-257, 2015.
- 14) Athauda D, et al : Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2017 (online),