

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K10368

研究課題名(和文)パーキンソン病の自律神経機能に対する脳深部刺激療法の影響に関する検討

研究課題名(英文)Effect of deep brain stimulation to autonomic dysfunction in patients with Parkinson's disease

研究代表者

内山 智之(Uchiyama, Tomoyuki)

国際医療福祉大学・医学部・教授

研究者番号：70345015

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：視床下核脳深部刺激療法(STN-DBS)の自律神経系および自律神経機能に関連する各種機能、QOLに対する影響と効果を明らかにするため、術前術後に各種自律神経機能を観察し、その変化を観察した。また症例は多くはないが、淡蒼球内節脳深部刺激療法(GPi-DBS)においても同様の検討を行った。加えて、術後の経時的な変化を観察するために、術前、術後3ヶ月に加えて、1年後、3年後にも評価を行った。評価項目としては、運動機能のほか、自律神経症状、下部尿路機能、排便機能、心循環機能、腺分泌機能、睡眠、神経心理を中心に、各種のデータを集積した。成果の一部を学会ならびに論文で発表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、従来DBSの自律神経系に対する影響と効果に関する検討は非常に少なく、また脳神経内科と脳神経外科のほか、自律神経系に関わる各科にわたる分野横断的な研究であるため、国内外において数少ない研究・試みである。現在、膨大なデータを解析中であるが、予想される結果・意義として、DBSの自律神経系への作用に関するデータ、自律神経系に関連する各種機能に対する安全性と有用性に関するデータ、自律神経系の変化によるQOLへの影響に関するデータなどを示すことができる。またDBSを受ける又は受けたPD患者およびDBSに携わる医療関係者に対して有益なデータを提供でき、PD診療に多大な貢献をなしうると考えている。

研究成果の概要(英文)：We have observed and analysed the changes of some autonomic functions and autonomic dysfunctions before and after the surgery of deep brain stimulation therapy to subthalamic nucleus (STN-DBS), because we evaluate the effect of STN-DBS for some autonomic functions and autonomic dysfunctions in patients with Parkinson's disease. And also we have done similar evaluation before and after the surgery of deep brain stimulation therapy to globus pallidus (Gpi-DBS). And to analyze the time-dependent change of the effect of both DBS therapy, we underwent the similar evaluation 3 months, 1 year and 3 years after the surgery. We have collected the many data about motor and non-motor symptom/sign before and after the surgery. Now we are analyzing about the effect of the surgery for some autonomic functions and autonomic dysfunctions. And we presented the some results of our study in neurological meeting and published it in neurological paper.

研究分野：脳神経内科

キーワード：パーキンソン病 脳深部刺激療法 自律神経障害 下部尿路機能障害 排便障害 睡眠障害

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) では、運動症状のほか、非運動症状をきたし、日常生活上の支障となることが少なくない。また非運動症状は、そのいくつかは運動症状の発現に先行する前駆症状となることが報告されており、PD の発症のサロゲートマーカーとなる可能性についても示唆されている。このため最近、PD の非運動症状の診断およびその経過、QOL に及ぼす影響などについて注目が集まっている。さらにその治療法についても関心が高まっている。

代表的な PD の非運動症状のひとつに自律神経障害がある。PD の自律神経障害は、下部尿路 (排尿) 障害、排便障害、心循環障害、呼吸障害、皮膚・発汗障害、腺分泌障害、睡眠障害、概日リズム障害など多岐にわたり、それぞれの自律神経障害の合併頻度は少なくない。また難治性の運動症状、認知機能障害、精神症状、運動症状の変動、ジスキネジア・ジストニア、痛み・異常感覚などの併存症状が主因の機能性の自律神経障害や、姿勢障害が起因の脊椎疾患や加齢に伴い増化する疾患などの合併症が主因の自律神経障害、治療 (薬) に伴う自律神経障害などもあり、その頻度は多い。このため、それらが PD 患者の QOL に及ぼす影響は大きく、また ADL や社会生活を送る上での支障となることが多い。また、2 次的に認知機能の悪化、精神症状の出現・増悪、日中の活動性の低下などをきたすほか、転倒・骨折、治療薬の吸収不良、腸閉塞、うつ熱・熱中症、突然死などのリスクにもなる。また鼻粘膜・嗅球および消化管から外因が逆行し中枢にいたるという dual-hit 仮説や昨今注目されている脳腸関連の病態仮説が真実であれば、疾患促進因子にもなる。加えて介護者の物理的、心理的、経済的負担も大きいほか、医療経済上もマイナスなことが少なくない。そこで PD の自律神経障害に対する適切な対処が望まれている。

しかし、従来 PD の自律神経障害に対する治療法として確立しているものは少ない。昨今のガイドライン 2018 においても、PD を対象としたエビデンスレベルの高い報告は存在しないと記載されている。またそれだけでなく、case report や case series レベルの報告でさえも乏しいのが現状である。そのためガイドラインでは、各自律神経障害の一般的な治療法が記載されているのみで、PD という疾患を考慮した特異的な治療法に関する記載はまれである。従って、今後、PD の自律神経障害に対する治療法に関する詳細な検討を行い、エビデンスを構築していく必要がある。

我々は、これまでに、PD 診療に貢献すべく、PD の自律神経障害、特に排泄関係の病態機序および治療法に関する研究を行ってきた。そのなか、薬理学的研究のほかに、外科療法の主流である脳深部刺激療法の影響について動物を用いた基礎研究では、PD の下部尿路 (排尿) 障害の病態機序に主病態の黒質線条体ドパミン神経系が関与していることを報告した。また夜間多尿 (ラットでいうところの昼間多尿) にも黒質線条体ドパミン神経系の関与を確認した (not published)。さらに基底核回路や感覚-情動系における病的反応の関与も報告 (内山ほか、自律神経 2006) するとともに、前頭葉や視床下核の排尿機能関連ニューロンの関与を確認した。また、臨床研究では、PD の排泄障害の各種病態を報告した (Uchiyama, et al. JNNP 2011 ほか)。夜間頻尿における夜間多尿の影響も明らかにした (Uchiyama, et al. International continence society (ICS) 2012 にて発表、Uchiyama, et al. N Engl J Med 2014、in submission)。脳の CIT spect により、PD の下部尿路 (排尿) 障害の病態機序に黒質線条体ドパミン神経系の関与を報告した。NIRS により、前頭葉の機能異常の関与も報告した (Yamaguchi, Uchiyama, et al. ICS 2011 にて発表)。視床下核脳深部刺激療法 (STN-DBS) が、胃排泄機能障害、腸管運動障害を改善することも報告した (Arai, Arai, Uchiyama, et al. Brain 2013、内山ほか、神経学会総会 2013 にて発表)。STN-DBS の調節次第では、排尿障害を改善することも悪化させることもあることを報告した (内山ほか、神経治療学会 2010 にて発表)。

2. 研究の目的

今回、PD に対する DBS が、PD の運動症状の変動および運動合併症を長期に改善する一方で、各種の自律神経障害にも有効か、また自律神経障害に対する影響も考慮しながら、術後の刺激および薬物調節を行うことが可能かどうかについて検討することとした。

3. 研究の方法

(概要)

脳深部刺激療法 (DBS) を行う PD 患者を対象に、術前後で各種の自律神経機能または自律神経障害を観察し、比較検討する。

術後の観察時期としては、術後短期の 3 ヶ月後 (以後、1、3 年後、その後継続できれば、2 年毎を予定) とする。

DBS を施行した PD 患者を対象に、刺激の ON と OFF 時の各種の自律神経機能または自律神経障害を観察し、比較検討する。

併行して、その他の神経機能や QOL の変化についても観察を行い、自律神経系の変化との関連を検査する。

(方法)

自律神経系およびその他の神経系、QOL に関して、下記のような多角的評価を行い、その結果を用いて、DBS の自律神経系への影響およびその関連因子について検討する。

自律神経機能： 排尿機能検査、排尿日誌、胃排泄能検査、大腸通過時間測定、胃電図、ヘッドアップチルト試験、24 時間血圧測定、ホルター心電図、血圧脈波検査、シルマーテスト、ガムテスト、発汗検査、皮膚血流測定、臭覚検査、アプノモニター、睡眠時ポリソノグラフなど
問診・アンケート： PDQ-39、自律神経症状質問表、Scopa-Auto、Non-Motor Symptoms Questionnaire(NMSQ)、PDSS/ESS、Beck うつ評価尺度 (BDI)、Fear Q、Barratt Impulsiveness Score-11 (BIS-11)、Parkinson Fatigue Scale、Apathy scale、介護者スケール、介護者用前頭葉行動質問表など

神経学的所見： UPDRS/MDS-UPDRS、FIM (機能的自立度評価表) /Barthel index など

神経心理学的評価： Addenbrooke 's Cognitive Examination Revised (ACE-R)、FAB (前頭葉機能検査) WCST、CAT (標準注意検査法) など

生理学的評価： 脳波、事象関連電位、日常行動記録計など

神経放射線学検査： 頭部 MRI、脳血流 SPECT、心筋 MIBG、DatScan、脊椎 XP・MRI など

4. 研究成果

視床下核脳深部刺激療法 (STN-DBS) を行った自律神経系および自律神経機能に関連する各種機能、QOL に対する影響と効果を明らかにするため、術前術後に各種自律神経機能を観察し、その変化を観察した。

また症例は多くはないが、淡蒼球内節脳深部刺激療法 (GPi-DBS) においても同様の検討を行った。加えて、術後の経時的な変化を観察するために、術前、術後 3 ヶ月に加えて、1 年後、3 年後にも評価を行った。評価項目としては、運動機能のほか、自律神経症状、下部尿路機能、排便機能、心循環機能、腺分泌機能、睡眠、神経心理を中心に行い、各種のデータを集積した。現在、膨大なデータを解析中であるが、解析が終了し得られた成果の一部を下記のように学会ならびに論文で発表を行った。

1) 消化管機能への影響

・上部消化管機能への影響

本研究のきっかけとなった胃排泄能への STN-DBS の影響に関する研究と同様に、術前後で胃電図所見の変化を検討した。現在、解析中である。

・下部消化管機能への影響

【対象】

STN-DBS を施行した PD 患者 11 名。

【方法】

STN-DBS 前後の大腸・直腸の運動機能について、放射線不透過マーカを用いた大腸通過時間の測定法を用いて観察した。

【結果】

術前、S 状結腸直腸通過時間を最長とする outlet obstruction 型が最も多く (63.6%)、次いで左側通過時間を最長とする colonic inertia 型が多かった (27.3%)。また平均全大腸通過時間は 55.1 ± 29.4 時間であった。一方で、術後 3 ヶ月では、outlet obstruction 型が最も多いままであったが (54.5%)、全大腸通過時間は 11 例中 8 例で減少しており、平均全大腸通過時間も 44.9 ± 33.8 時間と減少していた。

【結論】

STN-DBS は PD の大腸・直腸運動の機能障害を改善しうると考えられた。

(臨床神経学 (0009-918X)55 巻 Suppl. Page S314(2015.12))

2) 下部尿路機能への影響

【方法】

2012 年 4 月から 12 月に、DBS 施行前後で尿流動態検査を施行した 13 名の患者を対象とした。刺激部位は視床下核 12 名、淡蒼球内節 1 名であり、術前の平均年齢は 65.5 ± 1.6 歳、平均罹病期間は 11.8 ± 1.1 年だった。2 回目の尿流動態検査は術後平均 2.0 ± 0.5 年後に刺激 on の状態で施行した。

【結果】

レボドパ平均換算量は 1056.4 ± 62.3 mg から 628.3 ± 51.0 mg に、off 時の UPDRS part3 は 42.4 ± 4.3 から 19.25 ± 2.4 に有意に減少した。尿流動態検査では初発尿意量 (134 ± 29 ml $\frac{1}{4}$ 108 ± 15 ml)、最大膀胱容量 (234 ± 35 ml $\frac{1}{4}$ 226 ± 21 ml)、排尿筋過活動出現率 (84% $\frac{1}{4}$ 84%)、残尿量 (28 ± 11 ml $\frac{1}{4}$ 42 ± 14 ml) とともに術前後で有意差を認めなかった。

【結論】

下部尿路機能は DBS により有意に改善しない可能性が示唆された。

(神経治療学 (0916-8443)35 巻 6 号 Page S225(2018.11))

別に、刺激装置の On と Off 状態での下部尿路機能の変化を観察したものを比較検討中である。

パーキンソン病 DBS 治療前後での下部尿路症状と運動障害・QOL の関係については、

【対象・方法】

当施設で DBS を施行し下部尿路症状質問票（過活動膀胱症状スコア：OABSS、国際前立腺症状スコア：IPSS）を施行した進行期パーキンソン病患者（平均年齢 66.7 ± 6.5 歳、平均罹病期間 12.08 ± 3.9 年）について、術前（n = 16）、術後 3 ヶ月（n = 8）、術後 1 年（n = 10）、術後 3 年（n = 5）での OABSS、IPSS と運動障害（UPDRS-2、3）・QOL（PDQ-39 SI）との相関関係を検討した。

【結果】

下部尿路症状と運動障害は術前後で有意な相関関係を認めなかった。下部尿路症状と QOL は術後 3 か月で OABSS と PDQ-39 SI（ $r = 0.784$ 、 $p = 0.037$ ）IPSS と PDQ-39 SI（ $r = 0.863$ 、 $p = 0.012$ ）に有意な正の相関関係を認めた。術前や術後 1 年、3 年の時点では下部尿路症状と QOL に有意な相関を認めなかった。

【結論】

術後 3 か月の時点では下部尿路症状がパーキンソン病の QOL に影響している可能性が示唆された。

（神経治療学 (0916-8443)34 巻 6 号 Page S192(2017.11)）

3) 起立性低血圧への影響

【対象】

対象は DBS を実施した PD 29 例（年齢 63.8 ± 7.9 歳、罹病期間 11.8 ± 3.2 年）

【方法】

術前、術後 1 年における Head up tilt 試験の結果から対象を OH 改善群、増悪群、不変群の 3 群に分類した。抗 PD 薬を LEDD に換算し、LEDD、L-Dopa 量、DA 相当分 LEDX（DA-LEDD）および DA 投与比率（DA-LEDD/LEDD）の変化を確認した。

【結果】

症例は OH 改善群 11 例、増悪群 7 例、不変群 11 例に分類された。術前後における LEDD は改善群：933 584mg/日、増悪群：1076 586 mg/日、不変群：1202 799 mg/日は 3 群ともに有意に減少した。L-Dopa 量も改善群：573 400mg/日、増悪群：664 357 mg/日、不変群：677 491 mg/日と 3 群ともに有意に減少した。DA-LEDD は改善群では 252 174 mg/日と有意に減少したが、増悪群：261 186 mg/日、不変群：332 276 mg/日では術前後には有意差は認められなかった。DA 投与比率は術前後で 3 群ともに有意な変化は認められなかったが、改善群 26.1 27.5%、不変群：25.2 27.1%に対して、増悪群では 23.3 29.6%と大きく増加していた。

【結論】

DBS 術後の OH 増悪は、DA の投薬比率の増加が関与する可能性がある。

（臨床神経学 (0009-918X)59 巻 Suppl. Page S354(2019.11)）

（日本排尿機能学会誌 (1347-6513)27 巻 1 号 Page256(2016.12)）

別に、刺激装置の On と Off 状態での起立性低血圧に対する変化を観察したものを比較検討中である。

4) 睡眠障害への影響

現在、解析中であるが、術後におおむね睡眠時間の改善や中途覚醒回数の減少する傾向がみられつつある。

（日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 42 回 Page236(2017.06)）

5) 高次機能障害への影響

【方法】

対象はパーキンソン病患者 21 名。

【方法】

両側視床下核脳深部刺激療法の導入前および導入後 4-6 か月において、Western aphasia battery の描画試験を施行し、同時期に 123I-IMP SPECT を撮像した。画像については Matlab2012b および SPM8 を用いて統計画像解析、関心領域解析を行った。加えて、得られた脳局所の血流変化については、SPSS による平方ユークリッド距離に基づく WARD 法を利用したクラスター解析を行った。

【結果】

20 名中 8 名（40%）において、術後に描画試験で 2 点を超える得点の低下を認めた。描画試験の得点と脳局所血流の相関を調べると、術後においては背外側前頭葉皮質（Brodmann 8、9 野）と正の相関を認めた。クラスター解析において、術後に描画能力が低下した群では、上前頭回の血流は術後に増加しているものの、他の前頭葉の領域と

同様に血流低下のクラスターに分類された。

【結論】

脳深部刺激療法後にパーキンソン病患者の一部で描画能力が低下していた。脳血流の解析より、描画能力の低下については、術後の前頭葉機能の低下が影響している可能性が示唆された。

(臨床神経学 (0009-918X)56 巻 Suppl. Page S519(2016.12))

6) 子音への影響

【対象】

対象は DBS を施行した PD 患者 10 名及び健常者 12 名。いずれも日本語話者。

【方法】

健常者及び PD 患者の DBS 施行前後に「北風と太陽」の音読課題を施行し、「暖かな (a-ta-ta-ka-na)」という一節について音声解析ソフト (Acoustic Core 8) を用いて解析した。音声波形、音圧レベル変化、周波数解析結果を両群で比較した。

【結果】

PD 患者は年齢平均 65.8 歳、DBS 施行までの罹病期間は平均 11.3 年であった。音声波形の時間的解析では、「a-ta-ta-ka-na」の発声時間は健常群 (平均 0.53 秒) と比較して、DBS 施行前 (平均 0.70 秒、 $p=.017$)、施行後 (平均 0.65 秒、 $p=.019$) とともに有意に延長したが、DBS 施行前後の比較では有意差は認められなかった。正常では「t」及び「k」の発声において、それぞれ歯茎、軟口蓋で舌が気道を閉鎖することで無音区間が生じるが、PD 群では雑音化により無音区間が消失する例があり、DBS 施行後には雑音化の頻度が増加した ($p=.011$)。また音圧レベル (dB) は無音区間に一致して低下するが、DBS 施行後は低下幅が狭まり、2 つ目の「t」直前の音圧レベル低下幅は術前 17.5dB から術後 10.3dB に有意に減少した ($p=.040$)。

【結語】

PD 患者では子音発声時に生じる無音区間が雑音化し、DBS 施行後にはその頻度が増加した。これは DBS 施行後の発声不明瞭化に関与する所見と考えられた。

(臨床神経学 (0009-918X)58 巻 Suppl. Page S288(2018.12))

7) その他

・術前パーキンソン病症状の進行度と脳深部刺激療法術後の症状経過の検討では、

【対象・方法】

当科が経験した DBS を施行した PD 患者 50 例を検討した。手術時年齢中央値 66 (interquartile range 59~68.5) 歳。男 26 例、女 24 例。術前の病状進行度 (DPR) は、術前 MS/罹病期間 (年) で表した。罹病期間による MS、UPDRS score で体幹症状を表す score の合計 (体幹スコア) への影響を検討した。また、各々の群の DPR を算出し比較した。

【結果】

罹病期間 10 年超 (L) 群 ($n=36$ 、 14.0 ± 3.0 年) では off の MS、体幹スコアは術後改善が継続した。罹病期間 10 年以下 (P) 群 ($n=14$ 、 8.2 ± 1.4 年) では改善していた体幹スコアが術後 2 年以降、術前と比較し有意差を認めなくなった。DPR (on/off) を検討すると、P 群 2.7/5.7、L 群 1.3/3.3 となり、L 群では術前症状進行が有意に緩やかであった。また、DPR が高い症例では術前の On 時の体幹症状の score が有意に高かった。

【結語】

罹病期間が短い場合、経過中運動症状・体幹スコアへの効果が比較的早期に減弱していた。その背景には術前の運動症状の進行の速さ・術前 on 時の体幹症状の程度が関与している可能性が示唆された。

(機能的脳神経外科 (1344-9699)55 巻 Page17-21(2016.12))

・両側視床下核脳深部刺激療法導入に伴うパーキンソン病患者の局所脳血流変化局所脳血流変化については、

【方法】

対象は UK Brain Bank の診断基準を満たす PD 患者 21 名。

両側 STNDBS 導入前および導入後約 6 か月で、脳血流 IMPSPECT を撮像した。SPM8 を用いて Smoothing と Global normalization を行い、WFU Pickatlas により関心領域を設定、全脳に対する局所相対的脳血流を算出して、各脳領域における DBS 導入前後の相対的脳血流変化を算出し、群平均法による階層的クラスター分析を施行した。

【結果】

階層的クラスター分析により、視床・海馬・海馬傍回・楔前部を含むクラスターを得た (Approximately Unbiased pvalue : 97)。

【結論】

クラスターは認知機能と関連が深い視床・海馬・海馬傍回・楔前部を含んでおり、STNDBS 導入後にみられる注意力の低下との関連があるかもしれない。

(神経治療学 (0916-8443)32 巻 5 号 Page792(2015.09))

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 9件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tomoyuki Uchiyama, Jalesh N Panicker	4. 巻 ePub
2. 論文標題 Genitourinary manifestations of Parkinson's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BJUI Knowledge	6. 最初と最後の頁 ePub
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18591/BJUIK.0039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yamamoto Tatsuya, Uchiyama Tomoyuki, Asahina Masato, Yamanaka Yoshitaka, Hirano Shigeki, Higuchi Yoshinori, Kuwabara Satoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Urinary symptoms are correlated with quality of life after deep brain stimulation in Parkinson's disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 e01164 ~ e01164
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/brb3.1164	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Suzuki Keisuke, Miyamoto Tomoyuki, Miyamoto Masayuki, Uchiyama Tomoyuki, Hirata Koichi	4. 巻 385
2. 論文標題 Could istradefylline be a treatment option for postural abnormalities in mid-stage Parkinson's disease?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 131 ~ 133
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jns.2017.12.027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Suzuki Keisuke, Okuma Yasuyuki, Uchiyama Tomoyuki, Miyamoto Masayuki, Sakakibara Ryuji, Shimo Yasushi, Hattori Nobutaka, Kuwabara Satoshi, Yamamoto Toshimasa, Kaji Yoshiaki, Hirano Shigeki, Suzuki Shiho, Haruyama Yasuo, Kobashi Gen, Hirata Koichi	4. 巻 38
2. 論文標題 The prevalence, course and clinical correlates of migraine in Parkinson's disease: A multicentre case-controlled study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cephalalgia	6. 最初と最後の頁 1535 ~ 1544
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0333102417739302	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamamoto Tatsuya, Uchiyama Tomoyuki, Higuchi Yoshinori, Asahina Masato, Hirano Shigeki, Yamanaka Yoshitaka, Weibing Liu, Kuwabara Satoshi	4. 巻 379
2. 論文標題 Long term follow-up on quality of life and its relationship to motor and cognitive functions in Parkinson's disease after deep brain stimulation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 18~21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2017.05.037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Watanabe Yuji, Suzuki Keisuke, Miyamoto Tomoyuki, Miyamoto Masayuki, Numao Ayaka, Fujita Hiroaki, Uchiyama Tomoyuki, Kadowaki Taro, Matsubara Takeo, Hirata Koichi	4. 巻 56
2. 論文標題 A Card-type Odor Identification Test for Japanese Patients with Parkinson's Disease and Related Disorders	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2871~2878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8565-16	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Suzuki Keisuke, Miyamoto Masayuki, Miyamoto Tomoyuki, Uchiyama Tomoyuki, Watanabe Yuka, Suzuki Shiho, Kadowaki Taro, Fujita Hiroaki, Matsubara Takeo, Sakuramoto Hiroataka, Hirata Koichi	4. 巻 380
2. 論文標題 Istradefylline improves daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: An open-label, 3-month study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 230~233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2017.07.045	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamamoto Tatsuya, Asahina Masato, Yamanaka Yoshitaka, Uchiyama Tomoyuki, Hirano Shigeki, Sugiyama Atsuhiko, Sakakibara Ryuji, Kuwabara Satoshi	4. 巻 3
2. 論文標題 Urinary Dysfunctions Are More Severe in the Parkinsonian Phenotype of Multiple System Atrophy	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Movement Disorders Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 275~281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mdc3.12289	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamamoto Tatsuya, Tateno Fuyuki, Sakakibara Ryuji, Furukawa Shogo, Asahina Masato, Uchiyama Tomoyuki, Hirano Shigeki, Yamanaka Yoshitaka, Fuse Miki, Koga Yasuko, Yanagisawa Mitsuru, Kuwabara Satoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Urinary Dysfunction in Progressive Supranuclear Palsy Compared with Other Parkinsonian Disorders	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0149278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0149278	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Uchiyama T, Yamamoto T, Sakakibara R, et al
2. 発表標題 Characteristics of lower gastrointestinal tract function in patients with Parkinson ' s disease
3. 学会等名 23rd International Congress of Parkinson ' s disease and Movement Disorders 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Kitajo K, Kuwabara S
2. 発表標題 The subthalamic stimulation inhibit bladder contraction by modulating local field potential and monoamine in the medial prefrontal cortex
3. 学会等名 22th International Congress of Parkinson ' s disease and Movement Disorders (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Kitajo K, Kuwabara S, Yamaguchi A
2. 発表標題 The subthalamic stimulation inhibit bladder contraction by modulating local field potential and catecholamine in the medial prefrontal cortex
3. 学会等名 Annual Meeting of International Continence Society 2018 (ICS 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Yamamoto T, Koga Y, Fuse M, Uchiyama T, Higuchi Y, Hirano S, Higuchi Y, Yamanaka Y, Asahina M, Kuwabara S
2 . 発表標題 The effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on lower urinary tract symptoms in patients with Parkinson ' s disease
3 . 学会等名 Annual Meeting of International Continence Society 2017 (ICS 2017) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Uchiyama T, Yamamoto T, Higuchi Y, Suzuki K, Kadowaki T, Fujita H, Watanabe Y, Kaga K, Yamanishi T, Sakakibara R, Hirata K, Kuwabara S
2 . 発表標題 Association between abnormal circadian rhythm of melatonin secretion and nocturnal polyuria in patients with Parkinson ' s disease. Annual Meeting of International Continence Society
3 . 学会等名 Annual Meeting of International Continence Society 2017 (ICS 2017) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Uchiyama T, Yamamoto T, Suzuki K, Kadowaki T, Numao A, Fujita A, Watanabe Y, Matsubara T, Miyamoto T, Kaga K, Yamanishi T, Sakakibara R, Kuwabara S, Hirata K
2 . 発表標題 Abnormal melatonin secretion rhythm and nocturnal polyuria in patients with Parkinson ' s disease
3 . 学会等名 21th International Congress of Parkinson ' s disease and Movement Disorders (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Kadowaki T, Suzuki K, Hoshiyama E, Uchiyama T, Shingo T, Hirata K
2 . 発表標題 Improvement of apraxia of eyelid opening in a patient with Parkinson ' s disease following the change of the implantable pulse generator for subthalamic nucleus deep brain stimulation
3 . 学会等名 21th International Congress of Parkinson ' s disease and Movement Disorders (国際学会)
4 . 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 内山智之, 榊原隆次, 桑原聡, 平田幸一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 16
3. 書名 パーキンソン病200年 James Parkinsonの夢	

1. 著者名 内山智之, 榊原隆次, 桑原聡, 平田幸一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 7
3. 書名 神経内科Clinical Questions & Pearls パーキンソン病	

1. 著者名 榊原隆次, 館野冬樹, 山本達也, 山西友典, 内山智之	4. 発行年 2016年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 5
3. 書名 パーキンソン病外来	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	山本 達也 (Yamamoto Tatsuya) (50375755)	千葉大学・医学部・助教 (12501)	