

研修医のための教育講座

Parkinson 病

三井良之 楠 進

近畿大学医学部内科学教室 (神経内科部門)

はじめに

Parkinson 病 (Parkinson disease, PD) は、振戦や無動などの運動症状にとどまらない多彩な臨床症状を呈する原因不明の神経変性疾患である。その患者数は、神経変性疾患の中では、Alzheimer 病に次いで多く、高齢化社会を迎えた昨今の情勢では、決して神経専門医だけが知っていればよいという疾患ではない。医師であれば、プライマリーケアの現場は言うに及ばず、どのような臨床科であっても、何らかの形で関わる可能性のある疾患と言っても過言ではない。本稿では、Parkinson 病について、実地臨床に寄り添うような形で、しかし最新の知見も交えながら概説していきたい。

1. 患者さんが診察室に来る前に知っておきたいこと

1) 疫学

現在のわが国の PD の有病率は、ほぼ人口10万人あたり約150人である¹。継続的な疫学研究を行っている鳥取県のデータでは、粗有病率は、1980年(80.6人/10万人)に比して、2004年(177.4人/10万人)と、年とともに増加している。さらに有病率は加齢とともに増加することも示されている²。有病率が上昇している要因として、わが国が高齢化社会となったこと、診断技術が向上してきたこと、などが関与しているのは間違いない。わが国では、女性の割合が多い(女/男=1.8)が、欧米の報告では男性が多く、その原因はよくわかっていない。また、かつては白人に多く黒人に少ない³とされたが、今では人種差はほとんどないと考えられている。

2) 病因

様々な仮説があり、それぞれが、それなりの説得力を持つが、未だ確定したものはない。この分野では、ホットな議論が繰り広げられており、他の総説を参考とされたい⁴。麻薬中毒の若年者症例を発端とし、サルなどの実験で確認された MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) の毒性が

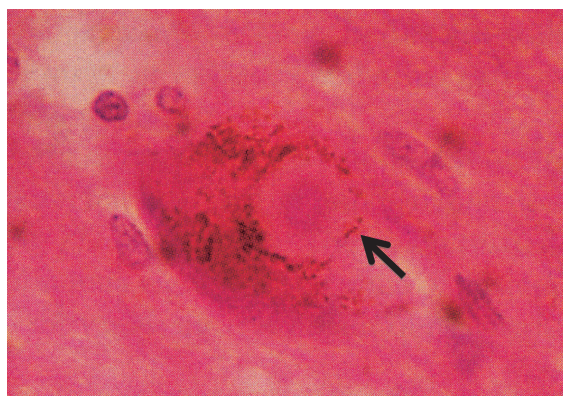


図1 自験剖検例、黒質緻密層神経細胞の細胞質に観察された Lewy 小体を示す。HE 染色。

見いだされてからは、ミトコンドリア異常や酸化ストレスとの関連が特に注目されている^{5,6}。また、病理学的には、細胞内封入体として見いだされる Lewy 小体の存在が最も重要である(図1)。Lewy 小体の構成蛋白である α -synuclein は、遺伝子上にコードされた蛋白(ヒトでは染色体4番短腕)であり、言わば、誰もが持っている蛋白である。 α -synuclein や Lewy 小体と神経変性との関連についても精力的な研究が進められている。近年、Lewy 小体そのものは、神経変性を起こす原因ではなく、神経細胞自身の神経変性への防御機構の結果、生成されるとの考えが提起されている^{7,8}。また、従来、PD における神経変性は黒質に始まると考えられていたが、最近、Braak らにより、神経変性は迷走神経背側核や嗅球にはじまり、それが次第に脳幹部を上行して、中脳、基底核、大脳皮質にひろがると言う、いわゆる Braak 仮説が提唱された⁹。これは、後述するように、嗅覚障害、睡眠障害などの非運動症状が運動症状に先立って生じるという臨床的事実ともよく合致し、PD の臨床症状の多様性を裏付けるものとして注目されている。

3) 遺伝

約5%のPDには家族歴があり、一部では原因遺

伝子が同定されており、確認された順番に PARK1, 2, 3 と順番に番号がふられている。本邦では, parkin 遺伝子に変異をもつ PARK2 (常染色体劣性若年性パーキンソニズム) の頻度が高い¹⁰。高齢発症の遺伝性 PD も存在するが、日常臨床では40歳未満の若年発症者において、遺伝性 PD を疑うべきである。これらのように古典的メンデルの法則に従う遺伝だけではなく、SNP 変異など、危険因子としての遺伝子異常も研究されている。近年、ゴーシェ病の遺伝子変異を持つ人(保因者)は、PD を発症しやすいことが明らかとなり¹¹、今後、遺伝子レベルでもこのような危険因子が同定されるようになることが期待される。

2. 患者さんが診察室に入ってきたら(臨床徴候, 検査, 診断)

1) 臨床徴候

PD の臨床徴候は、大きく、運動症状と非運動症状に分けられる。最近の研究では、非運動症状の重要性が認識されるようになり、嗅覚障害¹²、睡眠障害¹³、便秘¹⁴などは、症例によっては PD と臨床診断される数年以上前から認められるとの報告がある。これは上述した病理学的知見である Braak 仮説ともよく合致するものである。また、これらの症状に焦点を絞った PD 早期診断への臨床応用の期待も大きい。しかし、現状では、初診で来院した患者に正確な診断を行うためには最も重要なのは運動症状であることには変わりはない。それが、振戦、筋強剛(固縮)、無動、姿勢反射障害の四大症状である。

i) 振戦 (tremor)

典型例では安静時振戦で、4-6 Hz のいわゆる pill-rolling 様となるが、実際は思いのほか多様であり、一見、姿勢時振戦や運動時振戦のように見える例もある。PD の振戦の特徴として重要なことは、患者の意識が、振るえている四肢以外の事柄にそらされるように仕向けると、振戦が増強することである。具体的には歩行させると、それまで判然としなかった振戦が明らかに出現する場合、あるいは、元々生じていた振戦がさらに増強する場合、暗算をさせると増強する場合などは、振戦の性状がいかなるものであれ、PD を強く示唆する所見である。

ii) 筋強剛(固縮) (rigidity)

「筋」強剛という名称なので、筋肉そのものが固くなると誤解している向きもあるが、実際は関節の固さをみる。筋固縮の名称のほうが未だに一般に通用しやすいが、神経学用語集に従い筋強剛と記載する。両者は同義と考えて差し支えない。歯車様 (cog-wheel) 筋強剛が PD に最も特異的である。鉛管様 (lead-pipe) 筋強剛は、PD 以外の他の原因によるパ

ーキンソニズムに認められることが多いが、PD でも鉛管様筋強剛を示すこともある。一般に上肢のほうが下肢よりも認められやすく、手首関節に最も出現しやすい。頸部にも認められるので、PD を疑うときは、頸部の固さも必ず確認する。頸部の固さは、髄膜刺激症状である項部硬直がよく知られている。PD と髄膜炎は、発熱、頭痛、発症様式から区別されるので、現実的に鑑別が問題となることは少ないが、項部硬直が前後方向にのみ固さを示すのに対し、PD の筋強剛では前後方向だけではなく、左右方向にも固さを示すことで区別できる。軽微な筋強剛は、検査の反対側に軽い運動負荷(上肢を上げたり下げたりさせる)を与えると顕在化する。振戦と同様に意識そらしの効果と考えられる。

iii) 無動 (akinesia)

無動は、運動が遅くなることである。究極的には運動が停止してしまうが、一般には完全に運動が停止するわけではない。それを区別するため、運動がのろく、その量が減少しているような場合には、寡動(かどう) (bradykinesia) と称することもあるが、本質は同一のものと考えられている。初診時では重症度の高い例は少ないので、無動というよりも寡動のほうがぴったりくるかもしれない。具体的には、仮面様顔貌、小字症、小声、すくみ足などの症状として現れる。進行期には無動は大きな ADL の阻害因子となる。すくみ足は進行期に生じることが多く、単なる無動と言うよりも運動の動機付けの障害とも考えられている。なお、初診時には、あまり無動が目立たない例もあるが、指タップ試験を行うと、簡便に判断できる。親指と人差し指をタッピングさせて、動作の速さ、タップの振幅を観察する。

iv) 姿勢反射障害

PD では姿勢の異常が多く、前屈姿勢になっていることが多い。さらに姿勢反射障害を見るには後方突進現象を確認する。患者の後ろに立って、両肩を後ろ向きに引っ張る。正常では、多少よろけても立ち直ることができるが、PD ではそのまま、後ろ向きに転倒してしまう。当然、この検査をするときは、患者さんが本当に転倒してしまわないように、しっかり支える。この症状は、PD の病期分類である Hoehn-Yahr ステージを決定する際の重要な判断基準となる。病初期では姿勢反射障害としてとらえられるが、疾患の進行とともに姿勢異常は日常生活の中で常態化する。近年では、こうした姿勢異常を camptocormia (カンプトコルミア) と呼称することもある^{15,16}。前後方向だけではなく、左右方向に傾く姿勢異常を呈することもあり、脊柱側湾症を呈する例も少なくない¹⁷。

2) 検査 (おもに画像診断)

PD を特異的に診断できる検査法はない。遺伝性 PD において、遺伝子診断は最も確実な診断法であるが、それにより診断できるのは PD の一部である。血液検査では特異的なマーカーはなく、画像診断と臨床症候、臨床経過を組み合わせ、診断を行う。

i) MRI

MRI では、PD に特異的な所見はない。3T の高磁場 MRI にて黒質の変性を描出しようとする試みもあり、期待は大きい。一般臨床での応用はまだ困難である。現状では、MRI は、脳血管性パーキンソニズム、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、正常圧水頭症など、他のパーキンソニズムを鑑別する目的で施行するものと割り切るべきである。

ii) ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) シンチ

PD における MIBG の心筋への取り込み低下が知られるようになり¹⁸、臨床検査としては最も有用と考えられる。図 2 に自験例を示した。(対照として多系統萎縮症の症例も示してある。)縦隔と心臓の取り込みの比を参考所見とする。保険適応はないが、今のところ、本邦では、PD 診断において利用できる方法の中で、最も信頼性が高い。

3) 診断基準

PD の診断基準として本邦の厚生労働省の診断基準¹⁹ (表 1) および国際的に汎用される UK brain bank の基準²⁰ (表 2) を示した。UK brain bank の診断基準では、臨床症状の中でも動作緩慢が最も重

要視される。また、確実な診断には薬物療法の反応が 5 年間良好に維持されることなど、臨床経過を長期に渡って観察しないと判断できない項目も含まれており、このことは、初期 PD の臨床診断は容易ではないことを示唆している。表 3 に PD と鑑別を要するパーキンソニズムを列記した。本稿では個々の疾患の詳細に触れる余裕がないが、初期段階の患者に

表 1 厚生省神経変性疾患調査研究班の診断基準 (1995年)

1. 自覚症状	
1) 安静時のふるえ (四肢または顎に目立つ)	
2) 動作がのろく拙劣	
3) 歩行がのろく拙劣	
2. 神経所見	
1) 毎秒 4-6 回の安静時振戦	
2) 無動・寡動：仮面様顔貌	
	低く単調な話し方
	動作の緩徐・拙劣
	臥位からの立ち上がり動作など姿勢変換の拙劣
3) 歯車現象を伴う筋固縮	
4) 姿勢・歩行障害：	
	前傾姿勢
	歩行時に手の振りが欠如
	突進現象
	小刻み歩行
	立ち直り反射障害
3. 臨床検査所見	
1) 一般検査に特異的な異常はない	
2) 脳画像 (CT, MRI) に明らかな異常はない	
4. 鑑別診断	
1) 脳血管障害のもの	
2) 薬物性のも	
3) その他の脳変性疾患	
〈診断の判定〉	
つぎの①から⑤のすべてを満たすものをパーキンソン病と診断する	
① 経過は進行性である	
② 自覚症状で上記のいずれか 1 つ以上がみられる	
③ 神経所見で上記のいずれか 1 つ以上がみられる	
④ 抗パーキンソン病薬による治療で、自覚症状、神経所見に明らかな改善がみられる	
⑤ 鑑別診断で上記のいずれでもない	
〈参考事項〉	
診断上つぎの事項が参考となる	
①パーキンソン病では神経症候に左右差を認めることが多い	
②深部反射の著しい亢進、Babinski 徴候陽性、初期からの高度の痴呆、急激な発症は、パーキンソン病らしくない所見である	
③脳画像所見で著明な脳室拡大、著明な大脳萎縮、著明な脳幹萎縮、広範な白質病変などは、パーキンソン病に否定的な所見である	

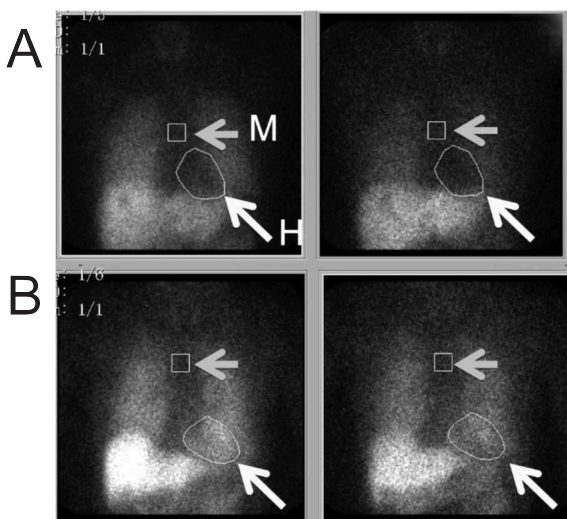


図 2 MIBG シンチグラフィー H (heart) は心筋への取り込み、M (mediastinum) は縦隔への取り込みを示す。両者の比をとることにより、客観的な指標として取り込みの程度を示す。A は PD 症例、B は多系統萎縮症の症例。左は early phase、右は late phase。PD では著明な低下があり、多系統萎縮症では取り込み低下がないことを示している。

表2 UK brain bank の診断基準

step 1 パーキンソニズムの存在
1. 動作緩慢
上記に加えて次の2-4のいずれか1つ
2. 筋強剛
3. 4-6 Hz の安静時振戦
4. 姿勢不安定(一次的な視覚障害, 平衡機能障害, 小脳失調, 位置覚障害によらない)
step 2 除外基準
1. 繰り返す脳卒中の階段状悪化のパーキンソニズムがないこと
2. 繰り返す頭部外傷がないこと
3. 明らかな脳炎の既往がないこと
4. Oculogyric crisis がないこと
5. 発症時に向精神病薬の投与がないこと
6. 2名以上の家族内発症がないこと
7. 長期にわたる症状改善がないこと
8. 3年以上経過しても症状が片側にとどまっていること
9. 核上性注視麻痺がないこと
10. 小脳徴候がないこと
11. 初期には重篤な自律神経障害がないこと
12. 初期には記憶力障害, 失語症, 失行症を伴う重度の認知症がないこと
13. Babinski 徴候が陰性であること
14. CT で脳腫瘍, 交通性水頭症がないこと
15. 吸収不良がないのに, 高容量の L-DOPA に反応がないこと
16. MPTP 曝露歴がないこと
step 3 PD と診断することを支持する所見(3つ以上で definite PD と診断する)
1. 一側の症候で発症
2. 安静時振戦の存在
3. 進行性の経過
4. 発症時の症状の左右差が持続していること
5. L-DOPA に対する良好な反応性 (70-100%)
6. 5年以上にわたる L-DOPA の効果持続
7. 発症から10年以上の経過

は, PD の診断の不確実性と他のパーキンソニズムの可能性を除外できないことを説明しておくことが重要であることを強調しておきたい。

4) 病期分類

Hoen-Yahr の病期分類が最も簡便かつ有用性が高く, 最も汎用されている。近年は, 修正 H-Y 分類がよく用いられる(表4)。on と off がはっきりするようになった進行期の患者では, 病期分類を on 状態と off 状態に分けて記載する。この他, 日本語版 UPDRS²², MDS-UPDRS²³ が重症度分類として用いられる。精神症状, ADL, 運動症状, 運動合併症を Part I からIVまでに分けて評価するものであ

表3 鑑別すべきパーキンソン症候群

1. 続発性パーキンソニズム
1) 薬物性(抗精神病薬, 制吐薬)
2) 脳血管性(多発性脳梗塞, Binswanger 病)
3) 中毒性(マンガン, 一酸化炭素, MPTP など)
4) 脳炎後(日本脳炎, von Economo 脳炎など)
5) 外傷性(慢性硬膜下血腫, び慢性軸索障害)
6) 腫瘍性(脳腫瘍)
7) その他(特発性正常圧水頭症)
2. パーキンソニズムを伴う神経変性疾患
α -synucleinopathy
1) 多系統萎縮症(特に線条体黒質変性症)
tauopathy
1) 進行性核上性麻痺
2) 大脳皮質基底核変性症
3) 前頭側頭葉型認知症の一部
4) Parkinson dementia complex (PDC)
その他
Alzheimer 病
3. 遺伝性神経疾患
Huntington 病
SCA(遺伝性脊髄小脳萎縮症)の一部
瀬川病
一部のリビドーシス
Hallervorden-Spatz 病
Wilson 病

表4 修正 Hoehn-Yahr 分類

病期	症状
0	パーキンソニズムなし
1	一側性パーキンソニズム
1.5	一側性パーキンソニズム および体幹障害
2	両側性パーキンソニズムだが平衡障害なし
2.5	軽度両側性パーキンソニズム および後方突進あるが自分で立ち直れる
3	軽～中等度両側性パーキンソニズム および平衡障害, 介助不要
4	高度パーキンソニズム および平衡障害, 歩行は介助なしで何とか可能
5	介助なしでは車椅子またはベッドに寝たきり 介助でも歩行困難

り, 詳細な評価が可能であるが, 実際に行うと30分以上の時間を要する。日常診療, 特に外来で常用するには煩雑すぎる感はあるが, 臨床試験など研究目的では有用な方法である。

3. 治療を開始する前に知っておきたいこと

1) 特定疾患の制度: PD は現時点では, 炎症性腸疾患に次いで, 2 番目に患者数の多い特定疾患であ

る。Yahr 重症度Ⅲ以上、生活機能Ⅱ度以上(通院に介助を要するレベル)が適応となる。医療費が軽減されるだけでなく、保健所を中心とした地域での医療、介護資源活用に有用な制度であり、特定疾患に該当する患者には、遅滞なく申請をするように指導する必要がある。

2) 薬物療法: おもな抗 PD 薬を表 5 に示し、薬効ごとにその特徴を示した。この中でも L-DOPA, 特に DCI との合剤が中心的な薬物であることは言を待たない。今でも PD 治療の中心的な薬物である。しかし、L-DOPA の長期使用の経験例が蓄積されるにつれて、使用開始から数年以内に wearing off (PD の進行とともに薬効が短くなり、効果のない時間帯はほとんど動けなくなる。), dyskinesia (過剰に身体が動きすぎてしまう。) など、いわゆる運動合併症 (motor complication) が生じてくるという問題点が明らかになった。その欠点を補うため、2002 年の日本神経学会 PD ガイドラインにおいては、ドパミンアゴニストで治療を開始することが推奨されている²⁴。血中半減期の短い L-DOPA と比較して、相対

的に半減期が長いドパミンアゴニストの使用は、症状改善効果は劣るものの、運動合併症の発症を遅らせる効果がある。しかし、近年、ドパミンアゴニストにも消化器症状(吐気、嘔吐)、眠気、突発性睡眠、心臓弁膜症(麦角系)などの問題点があることが知られるようになり²⁵、初期治療の選択について、見直しされる気運が高まっている。近々に神経学会のパーキンソン病治療ガイドラインは改訂される予定であり、改訂内容の変更がどのようなものになるかが注目される。

3) 手術療法

PD における手術療法の歴史は古く、L-DOPA が登場するより以前から行われていた。L-DOPA 導入後、一時、手術療法は下火になった感はあったが、L-DOPA の運動合併症などの問題点が明らかになるにつれて、再び、脚光を浴びるようになった。旧世代の手術療法はターゲットとする部位を破壊するものであったが、現在は刺激電極を挿入し、電気刺激を加える深部脳刺激術 (deep brain stimulation, DBS) が主流となっている。詳細は他稿に譲る²⁶が、

表 5 主な抗 Parkinson 病薬

1. L-DOPA	PD 治療の根幹をなす。脳内に取り込まれてドパミンに変換され作用する。効果は高いが、運動合併症の出現率が多いことが問題。 最近注射薬として内服困難な状況で用いられることが多い
1) L-DOPA 単剤	
2) L-DOPA+脱炭酸酵素阻害薬	現在は、L-DOPA は単剤として使用されることはほとんどないので、これが最も基本的な抗パ薬である。 脱炭酸酵素阻害薬 (DCI) としては、塩酸ベンゼラシド、カルビドパの 2 製剤がある。
2. L-DOPA の効果を強化するもの	L-DOPA あるいはドパミンの分解を阻害することによる、L-DOPA の効果を持続、強化させる。 中枢性作用、神経保護効果の期待、単独でも効果あり 末梢性作用、BBB は通過しない、単独では効果なし もともと抗てんかん薬、詳細な作用機序は不明
1) MAO-B 阻害薬	
2) COMT 阻害薬	
3) ゴニサミド	
3. Dopamine agonist	L-DOPA に比較して作用時間が長いので、運動合併症の発現率が低い。しかし、効果は L-DOPA に劣る。眠気、吐き気、幻覚などの副作用も多い。 心臓弁膜症、胸膜炎などの副作用のため、第一選択ではなくなった。 もっとも古いドパミン作動薬
麦角系	
1) bromocriptine	
2) pergolide	
3) cabergoline	作用持続時間が長い
非麦角系	
1) talipexole	眠気の副作用が多い
2) pramipexole	D3 受容体への効果 (アンヘドニアの治療)
3) ropinirole	
4. その他	
1) 塩酸アマンタジン	ドパミン放出を促す。幻覚に注意 dyskinesia に対する効果も期待される。
2) L-threoDOPS	ノルアドレナリン系の賦活、すくみ足への効果 起立性低血圧の治療
3) 抗コリン薬	最も古い抗パ薬。振戦への効果 認知症、幻覚の副作用に注意

以下に要点を示す。

i) 現在の DBS は視床下核 (subthalamic nucleus, STN) をターゲットすることがほとんどである。他には、淡蒼球内節 (Globus pallidus interna, GPi) も対象となる。

ii) 病初期よりも, wearing off や dyskinesia などの運動合併症を認める時期になって適応となる。

iii) 認知症合併例や75歳以上の高齢者は適応になりにくい。

4. 治療が行き詰ったとき、その対策

通常, PD であれば, 抗パ薬導入により, 数年間は比較的良好な QOL が得られる。特に, L-DOPA の効果は顕著であり, この治療良好な時期を honey-moon period と称するほどである。この間でも, 薬効が不十分な場合は PD の診断を見直し, 他のパーキンソニズムとの鑑別診断を考える必要がある。残念ながら, この honey-moon は長くは続かず, 早ければ2-3年, 遅くとも7-8年以内には, さまざまな問題が噴出して来る。進行期 PD の問題点を表6に示すが, 本稿では, 以下, 運動合併症に焦点を絞って解説する。運動合併症のうち, L-DOPA の薬効が減弱して, 動けない時間帯が生じることを wearing off と称する。Off 時間を短くするための工夫はさまざまであるが, 基本的コンセプトは, 如何にして, L-DOPA の効果を持続させるか, あるいは, L-DOPA に代わるドパミン受容体刺激を実現するかである。前者の考えに基づき, MAO-B 阻害薬, COMT 阻害薬, ゴニサミドなど L-DOPA の効果を持続, 増強させる薬物の使用, L-DOPA の食前, 食

間投与 (L-DOPA の腸管からの吸収を改善させる効果を狙う。) などを行う。後者の考えに基づいて, ドパミンアゴニストの併用を行う。実際は, ドパミン受容体刺激ではないが, 手術療法 (STN-DBS) もドパミン不足により生じた大脳基底核のネットワークを改善するという意味では, ここに含めるべきかもしれない。ただし, L-DOPA の作用増強を狙う治療は, dyskinesia の出現, 悪化をもたらす危険性があり, 実際, wearing off の時間短縮を目指す治療と dyskinesia の悪化については, いわゆる「トレードオフ」の関係になりやすい。その場合は, dyskinesia 悪化の原因となる L-DOPA の急峻な血中濃度上昇を避けるため, L-DOPA の総投与量は減らさずに少量分割投与を試みるなどの工夫が必要となる。近年では, これを克服するための方法として早い時期から, ドパミン受容体を持続的に刺激するような方法を導入することが重要であることが強調されるようになった。これを continuous dopaminergic stimulation (CDS) と称し, 近年の PD 薬物療法を設計する上で重要な概念となっている²⁷⁾。しかし, 現状では, どれだけ工夫を重ねても完全に運動合併症を克服することは困難である。さらに, このように運動合併症のコントロールが困難となる時期には, 認知症, 精神症状 (幻覚など) の非運動症状の増悪を認めるようになってきていることが多い。このような時期では, 投薬コントロールのみに固執するのではなく, 広い意味でも QOL を維持するために, 積極的な介護資源の導入を検討する必要がある。具体的には, 特定疾患医療制度や介護保険制度を用いた訪問看護, 理学療法, 作業療法などの導入, デイサービス利用による患者家族の介護負担軽減, 障害に応じた家庭のバリアフリー工事 (介護保険, 障害医療制度である程度の費用負担の軽減ができる) などである。

5. 非運動症状について

未だに問題は多いものの, PD における運動症状に対する様々な治療的取り組みはそれなりの成果を挙げてきた。しかし, 非運動症状については, QOL の重大な阻害因子になっているのに拘わらず, 未だに有効な方法がないのが現実である。非運動症状の中でも, 近年, 問題となっている点について解説したい。

1) 認知症

かつては, PD には認知症を伴わないと考えられた時代もあったが, 現在では, PD に認知症を伴うことは広く知られている。レビー小体型認知症 (dementia with Lewy Body, DLB) は, 幻覚を主症状とする認知症で, 広範な大脳皮質の神経細胞にレビー小体が認められることを病理学的特徴とす

表6 進行期 Parkinson 病の問題点

1. 運動症状
1) wearing off
2) on-off
3) dyskinesia
4) dystonia
2. 精神症状
1) 認知症
2) 幻覚
3) anhedonia
4) 衝動制御障害
3. 自律神経症状
1) 起立性低血圧
2) 神経因性膀胱 (夜間頻尿)
3) 高度便秘 (麻痺性イレウス)
4. 睡眠障害
1) 不眠
2) 過眠
3) むずむず脚症候群

る²⁸。近年ではPDと同じ疾患スペクトラムで、表現系の違いとして捉えられることが多い。PDに認知症が合併する場合も、このDLB同様の幻覚を中心とした症状を呈することが多い。なお、DLBの認知障害にはAlzheimer病同様、Mynert基底核のコリン作動性ニューロンの障害が関連しており、症状改善にはコリンエステラーゼ阻害薬（現時点では本邦で使用できるのは塩酸ドネペジル、アリセプトのみである。）の少量投与が有効である。

2) 衝動性制御障害 (impulse control disorder, ICD)

衝動性制御障害は自分自身あるいは他人に対して不利益となる行動への衝動が止められない状態のことを指す。具体的には、病的な性欲亢進、性的異常行動、食欲亢進、病的賭博などが挙げられる。これらの症状の発現には中脳辺縁系のドパミン作動性ニューロンとの関連が深いと考えられている。また、目的のない特定の行動を1日中繰り返すこと（機械を分解してみたり、ネットゲームを延々と続けたり、など）をpundingと称するが、これも、ドパミン作動性の報酬系のニューロンの問題と考えられている。これらの障害は、患者本人だけではなく、家族を巻き込み、家庭生活を破綻させる危険性をはらんでいる。ドパミン作動薬の高容量服用者に出現しやすい²⁹。

3) ドパミン調節異常症候群 (dopamine dysregulation syndrome, DDS)

運動症状が十分にコントロールされて、これ以上のL-DOPA内服が必要ない状態にもかかわらず、L-DOPAへの渴望感が押さえきれず、L-DOPAを内服してしまう。極端な例では、他の医療機関を受診したり、処方箋を不法にコピーするなど、犯罪とも言える行為を犯してまで手に入れようとする例もある。若年発症で、ドパミン作用薬の1日投与量が多く、新規探索癖があり、アルコール摂取量の多い患者に生じやすいとされる³⁰。

4) 睡眠障害 (sleep disturbance)

PDでは、何らかの睡眠障害(不眠、過眠いずれもあり得る。)を来す例が多く、とくにむずむず脚症候群 (restless legs syndrome, RLS) の基礎疾患のひとつであることはよく知られている。実際、RLSでは、ドパミン作動薬の効果があり、最近、保険収載もされた。近年では、REM睡眠行動異常 (REM sleep behavior disorder, RBD) が、PD発症以前から生じて、PD発症の予測因子となることが知られている¹³。これまでに、PD患者の行動異常や幻覚症状と考えられていた症状の一部は、RBDで説明できるかもしれない。また、ドパミン作動薬内服中

の突発性睡眠も大きな問題で、実際、ドパミン作動薬内服中の自動車事故の報告もあり注意が必要である³¹。非麦角系アゴニストに頻度が高いとされるが、麦角系アゴニストでも認められるので注意が必要である³²。

5) アンヘドニア (anhedonia)

PDにうつ状態の合併が多いことは知られていたが、近年、いわゆる大うつ病との相違点が認識されるようになった。PDのうつ状態は、罪業感、自責念慮、自殺企図が少なく、意欲の低下、社会性の喪失、集中力・自発性低下、喜びへの無関心状態が多い³³。このような喜びを感じるような状況への関心が喪失する状態、快感への無関心の症状はアンヘドニアと称される。通常の大うつ病が、セロトニン作動性ニューロンの機能低下と関連しているのに対し、PDにおけるアンヘドニアは、ドパミン作動性ニューロンの機能低下による精神症状と関連づける考え方もある³⁴。

おわりに

最後にあらためて、強調しておきたい点は、Parkinson病は、まれな疾患ではなく、日常診療の中で遭遇するcommon diseaseであるということである。種々雑多な情報を盛り込んだ内容となったが、PDとは「ふるえる病気である」という固定観念を振り払い、新たなParkinson病のイメージを幾分でも汲み取って頂けたら望外の喜びである。

文 献

1. 田代邦雄 (2002) 本邦におけるParkinson病の疫学調査—総論—。神経内科 57: 467-470
2. 竹島多賀夫 (2008) パーキンソン病の疫学研究。医のあゆみ 225: 361-364
3. 島田康夫 (1987) Parkinson病およびParkinson症候群。In: 豊倉康夫編: 神経内科学書。東京 朝倉書店。pp 593-600
4. 松井秀彰, 高橋良輔 (2009) パーキンソン病の発症機構。特集 大脳基底核—分子基盤から臨床まで。Brain and Nerve 61: 441-446
5. Fornai F, Schlüter OM, Lenzi P, Gesi M, Ruffoli R, Ferrucci M, Lazzeri G, Busceti CL, Pontarelli F, Battaglia G, Pellegrini A, Nicoletti F, Ruggieri S, Paparelli A, Südhof TC (2005) Parkinson-like syndrome induced by continuous MPTP infusion: convergent roles of the ubiquitin-proteasome system and alpha-synuclein. Proc Natl Acad Sci USA 102: 3413-3418
6. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT (2000) Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. Nat Neurosci 3: 1301-1306
7. Rott R, Szargel R, Haskin J, Shani V, Shainskaya A,

- Manov I, Liani E, Avraham E, Engelender S (2008) Monoubiquitylation of alpha-synuclein by seven in absentia homolog (SIAH) promotes its aggregation in dopaminergic cells. *J Biol Chem* 283: 3316-3328
8. Chen L, Feany MB (2005) Alpha-synuclein phosphorylation controls neurotoxicity and inclusion formation in a *Drosophila* model of Parkinson disease. *Nat Neurosci* 8: 657-663
9. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24: 197-211
10. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N (1998) Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392: 605-608
11. Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, Ashida R, Takahashi Y, Goto J, Fukuda Y, Date H, Iwata A, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T, Tsuji S (2009) Mutations for Gaucher disease confer high susceptibility to Parkinson disease. *Arch Neurol* 66: 571-576
12. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, Launer L, White LR (2008) Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 63: 167-173
13. Dhawan V, Healy DG, Pal S, Chaudhuri KR (2006) Sleep-related problems of Parkinson's disease. *Age Ageing* 35: 220-228
14. Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Masaki KH, Launer LJ, Curb JD, White LR (2007) Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord* 22: 1581-1586
15. Djaldetti R, Mosberg-Galili R, Sroka H, Merims D, Melamed E (1999) Camptocormia (bent spine) in patients with Parkinson's disease-characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. *Mov Disord* 14: 443-447
16. Bloch F, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Bonnevillie F, Etchepare F, Welter ML, Rivaud-Pechoux S, Hahn-Barma V, Maisonnobe T, Behar C, Lazennec JY, Kurys E, Arnulf I, Bonnet AM, Agid Y (2006) Parkinson's disease with Camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 1223-1228
17. Duvoisin RC, Marsden CD (1975) Note on the scoliosis of Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38: 787-793
18. Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Sugimoto T, Mizusawa H (1999) ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 189-194
19. 柳澤信夫 (1996) : 対象疾患診断基準. 厚生省特定疾患, 神経変性疾患調査研究班 1995年度研究報告書, p 22
20. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 181-184
21. Hoehn MH, Yahr MD (1967) Parkinsonism; onset, progression and mortality. *Neurology* 17: 427-442
22. 折笠秀樹, 久野貞子, 長谷川一子, 水野美邦 (2000) パーキンソン病の重症度を測る日本語版 UPDRS 尺度の信頼性評価. *神経治療* 17: 577-591
23. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force (2008) Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 23: 2129-2170
24. 水野美邦, 大熊泰之, 菊池誠志ら (2002) Parkinson 病ガイドライン2002. *臨床神経* 42: 430-494
25. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, Shah L, Wheatley K, Gray R (2008) Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews*: 1-77
26. 深谷 親, 山本隆充, 片山容一 (2008) パーキンソン病の定位・機能神経外科的治療. —STN-DBSを中心に. 医のあゆみ 225: 406-410
27. Bibbiani F, Costantini LC, Patel R, Chase TN (2005) Continuous dopaminergic stimulation reduces risk of motor complications in parkinsonian primates. *Exp Neurol* 192: 73-78
28. 小阪憲司 (2007) レビー小体型認知症の発見から現在まで—臨床診断基準改訂版をふくめて—. *臨床神経* 47: 703-707
29. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB (2006) Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 63: 969-973
30. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ (2005) Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology* 65: 1570-1574
31. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S (1999) Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 52: 1908-1910
32. Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, Okuma Y, Hattori N, Kamei S, Yoshii F, Utsumi H, Iwasaki Y, Iijima M, Hirata K (2008) Excessive daytime sleepiness and sleep episodes in Japanese patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 271: 47-52
33. Lemke MR, Fuchs G, Gemende I, Herting B, Oehlwein C, Reichmann H, Rieke J, Volkmann J (2004) Depression and Parkinson's disease. *J Neurol* 251 (suppl 6): 24-27
34. Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen

AM (2003) Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in

frontostriatal neural circuitry. J Neurosci 23 : 6351-6356