

---

 総説
 

---

## パーキンソン病の診断と治療

渡辺 宏久\*、祖父江 元\*

### はじめに

パーキンソン病は、アルツハイマー病に次いで多い神経変性疾患である。その頻度は加齢とともに増加し、60歳以上では100人に1人にのぼる<sup>1)</sup>。21世紀の超高齢化社会では、患者数は爆発的に増加することが予想され、本疾患の適切な診断と治療は益々大切になっている。

### 1. パーキンソン病の疫学

平均発症年齢は60歳～65歳前後であり、男女差は無い<sup>1)</sup>。40歳までの発症は若年性パーキンソン病と言われ、家族性の比率が高くなる。家族性パーキンソン病は約5%とも言われ、その原因遺伝子の解析により孤発性パーキンソン病の病因に迫る研究が蓄積されている(表1)。この中で $\alpha$ -シヌクレインは、孤発性パーキンソン病の発症危険因子でもある<sup>2)</sup>。また家族内にパーキンソン病発症者がいることは、他者の発症の危険因子ともなる可能性が指摘されている<sup>3)</sup>。この他、環境因子としては、農薬曝露、マンガン曝露、卵巣摘出術などが、発症を抑制する因子としては、高脂血症、喫煙、コーヒー摂取、高尿酸血症、NSAIDsの内服などが報告されているが、確立されたものは無い<sup>3)</sup>。

### 2. パーキンソン病の診断

#### 1) 臨床的な特徴

パーキンソン病の四大症候は、安静時振戦、運

動緩慢、筋強剛、姿勢反射障害とされる。これに歩行障害が加わり五大症候と言われることもある。初発症状は一側上肢あるいは下肢の振戦が多いが、高齢になるほど、動作緩慢や歩行障害で発症する症例の割合が増加し、左右差も目立たなくなることが多い。

典型的な振戦は5-6 Hzと比較的ゆっくりとしたサイクルで、安静時に強く、随意運動を行うことで減弱、消失することが特徴である。診察で対面している時には分からなくとも、計算負荷時や歩行時に明らかになることも多い。

運動緩慢は、動作の開始に時間がかかる場合と開始した運動もゆっくりである場合の両方を指す。指タップや足タップの遅さ、タップの振幅の小ささ、歩行の遅さや歩幅の小ささ、小声、小字症などは運動緩慢によるものである。

筋強剛は、手関節や足関節などにおいて骨格筋を随意的に伸展させた場合に被験者が感ずる抵抗

表1 家族性パーキンソン病の分類

病型	遺伝子座	遺伝子	遺伝形式
PARK 1	4 q21-23	$\alpha$ -synuclein	AD
PARK 2	6 q25.20-27	parkin	AR
PARK 3	2 p13	unknown	AD
PARK 4	4 q21-23	$\alpha$ -synuclein	AD
PARK 5	4 p14	UCHL-1	AD
PARK 6	1 p35-36	PINK 1	AR
PARK 7	1 p36	DJ-1	AR
PARK 8	12p11.2-q13.1	LRRK 2	AD
PARK 9	1 p36	ATP13A 2	AR
PARK10	1 p32	unknown	NM
PARK11	2 q36-37	unknown	AD
PARK12	Xq21-25	unknown	NM
PARK13	2 p13	Omi/HrrA 2	AD?

AD; 常染色体優性遺伝、AR; 常染色体劣性遺伝、NM; 非メンデル型遺伝

---

\*名古屋大学大学院医学研究科 神経内科学  
(わたなべ ひろひさ)  
(そぶえ げん)

を指す。パーキンソン病の筋強剛は、筋の抵抗が断続的になり、歯車を動かしているような抵抗を験者が感ずる場合があり、これは歯車様強剛と言われ、パーキンソン病に特異性が高い。

姿勢反射障害は患者に外部より力が加えられた場合などに、それに対抗して姿勢を立て直すことが出来ない現象を指す。診察で姿勢反射障害の有無を判定するには、患者の背部に立ち、肩に両手を置き、中程度の強さで後方に引く。この際に後方へ小刻みな足の運びが生ずる、もしくは枯れ木のようにそのまま倒れるような所見を認めれば、後方突進現象陽性とする。歩行障害として、小刻みすり足歩行、進行期に認めるすくみ足などがある。

臨床診断基準には様々なものがある。ここでは厚生労働省特定疾患調査研究班（神経変性疾患調査研究班）による診断基準を示す（表2）。パーキンソン病の重症度はHoehn & Yahr重症度を用いることが多い（表3）。

表2 厚生労働省特定疾患調査研究班（神経変性疾患調査研究班）による診断基準

<p>1 パーキンソニズムがある。<sup>※1</sup></p> <p>2 脳CT又はMRIに特異的異常がない。<sup>※2</sup></p> <p>3 パーキンソニズムを起こす薬物・毒物への曝露がない。<sup>※3</sup></p> <p>4 抗パーキンソン病薬にてパーキンソニズムに改善がみられる。</p> <p>以上4項目を満たした場合、パーキンソン病と診断する。1、2、3は満たすが、薬物反応を未検討の症例は、パーキンソン病疑い症例とする。</p> <p>※1 パーキンソニズムの定義は、次のいずれかに該当する場合とする。          (1)典型的な左右差のある安静時振戦（4～6Hz）がある。          (2)歯車様筋固縮、動作緩慢、姿勢歩行障害のうち2つ以上が存在する。</p> <p>※2 脳CT又はMRIにおける特異的異常とは、多発脳梗塞、被殻萎縮、脳幹萎縮、著明な脳室拡大、著明な大脳萎縮など他の原因によるパーキンソニズムであることを明らかに示す所見の存在をいう。</p> <p>※3 薬物に対する反応はできるだけドパミン受容体刺激薬又はレボドパ製剤により判定することが望ましい。</p>
--

表3 重症度と生活機能障害度

<p>Hoehn &amp; Yahr 重症度</p> <p>0度 パーキンソニズムなし</p> <p>1度 一側性パーキンソニズム</p> <p>2度 両側性パーキンソニズム</p> <p>3度 軽～中等度パーキンソニズム。姿勢反射障害あり。日常生活に介助不要</p> <p>4度 高度障害を示すが、歩行は介助なしにどうにか可能</p> <p>5度 介助なしにはベッド又は車椅子生活</p> <p>生活機能障害度</p> <p>1度 日常生活、通院にほとんど介助を要しない</p> <p>2度 日常生活、通院に部分的介助を要する</p> <p>3度 日常生活に全面的介助を要し、独立では歩行起立不能</p>
--

2) パーキンソン病と鑑別すべき疾患の臨床特徴

パーキンソン病と類似した症状を示す疾患としては、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、薬剤性パーキンソニズム、正常圧水頭症、脳血管性パーキンソニズムなどが挙げられる。パーキンソン病が天寿を全う出来る疾患であるのに対し、多系統萎縮症の予後は平均9年ほどで、経過中導尿を必要とするような排尿障害をはじめとして高度な自律神経不全を示し、呼吸障害や突然死も生じうる<sup>4,5)</sup>。また進行性核上性麻痺の予後も同程度で、初期から転倒を繰り返す。いずれも薬剤に対する効果が乏しく、適切な管理とインフォームド・コンセントを行う上でパーキンソン病との鑑別は重要となる。薬剤性パーキンソニズム、多発性脳梗塞、正常圧水頭症は治療法が大きく異なるため鑑別は重要である。

軽症パーキンソン症候群においてパーキンソン病以外の疾患を考えるべき症状としては、初診時また早期の転倒発現、レボドパに対する反応不良、対称性の運動症状、急速な進行（発症から3年でHoehn & Yahrの重症度で3度まで進行）、振戦症状なし、早期の自律神経障害（急迫性尿失禁、便失禁、カテーテル留置を要する尿閉、持続性勃起不全、症候性起立性低血圧）があり、これらを複数認めるときには特に他疾患を念頭に置く必要がある<sup>6)</sup>。発症1年以内の姿勢反射障害はむしろパーキンソン病以外の疾患、特に進行性核上性麻痺を考慮したほうが良い。早期の自律神経不全は多系統萎縮症を考慮すべき所見である。レボドパやドパミンアゴニストに対する反応不良はパーキンソン病以外の病気を考慮すべき所見であるが、実際には吸収不良や用量不足の場合もあり判断には慎重を要する。また、高齢発症では振戦が目立たず左右対称性の症状を示す症例も少なくない。診断に悩むときには、画像を含めた検査を行うとともに、慎重に経過を追うことが望ましい。

薬剤性パーキンソニズムは、日常診療においてしばしば遭遇する重要な鑑別疾患である。副作用発現は投与開始数日から数週間が多く、90%以上が20日以内に発症するとされ、危険因子は、高齢

表4 Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale (LUMSERS)

	0点	1点	2点	3点	4点
	全くない	ほとんどない	時々ある	よくある	頻繁にある
筋肉がつる					
筋肉が固い					
運動がゆっくりになった					
体の一部が勝手に動く					
揺れる感じがある					
落ち着きがない					
よだれが出る					

合計点が6点を超えると薬剤性パーキンソニズムが疑われる。

者、女性、投与量で、抗精神病薬、カルシウム拮抗薬、抗癌剤、頻尿治療薬、バルプロ酸、ドネペジル等が原因薬剤として重要である。薬剤性パーキンソニズムへの診断、対応方法は、医薬品医療機器情報提供ホームページ内にまとめてある ([http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html))。ここで紹介されている Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale (表4)は、医師、介護者、患者自身が薬剤性パーキンソニズムを疑う一つの指標となるとされている。

脳血管性パーキンソニズムと正常圧水頭症は、下肢に強いパーキンソニズム (lower body parkinsonism) を呈する特徴がある。

### 3) 画像診断

パーキンソン病の頭部MRIは基本的に異常所見を認めない。多系統萎縮症では被殻、橋腹側を中心とした脳幹、小脳の萎縮、被殻背外側の線上のT2高信号もしくは低信号、橋の十字架様のT2高信号、中小脳脚のT2高信号などがみられる<sup>4)</sup>。被殻の信号異常は磁場強度により変化する可能性があり、これは多系統萎縮症の被殻にはMRIのT2強調画像で高信号を示すグリオーシスと低信号を示す鉄(フェリチン)が共存するためと考えられている<sup>4,7,8)</sup>。進行性核上性麻痺では中脳被蓋の萎縮、大脳皮質基底核変性症では半卵円中心から放射冠を主体とした大脳白質のT2高信号と大脳白質の左右差が特徴的とされるが、中脳被蓋の萎縮は、大脳皮質基底核変性症でも出

現するため注意が必要である。正常圧水頭症では脳室の拡大がみられ、側脳室前角幅/頭蓋内腔幅比 (Evans Index) は0.3を超えることが一つの目安となる。シルビウス裂とそれ以下の脳溝拡大は脳萎縮との鑑別が容易ではなく、高位円蓋部の脳溝とくも膜下腔の狭小化は、正常圧水頭症の可能性が高い所見とされる<sup>9)</sup>。

こうしたMRI所見は一般に進行した症例で認められ、早期では鑑別に役立たない場合もある。特に多系統萎縮症や進行性核上性麻痺との鑑別は臨床の現場では問題となる。proton Magnetic resonance spectroscopy<sup>10)</sup>、拡散テンソル画像<sup>11)</sup>、拡散強調画像<sup>12)</sup>は、通常のMRIでは正常な段階から多系統萎縮症や進行性核上性麻痺の早期の病理学的変化を鋭敏に捉えることが出来る可能性がある。

<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)心筋シンチグラフィの集積の低下もパーキンソン病の診断に有用である(図1)<sup>13)</sup>。Hakusuiらは、パーキンソン病で<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィの集積が低下することを初めて報告した<sup>14)</sup>。Hamadaらは、高齢発症でその低下は顕著であることが示した<sup>13)</sup>。Orimoらは、この原因が心臓交感神経の脱神経を反映することを病理学的に明確に示した<sup>15)</sup>。さらにNakamuraらは、<sup>123</sup>I-MIBGの集積の低下は、心臓β1受容体刺激作用のあるドブタミンを投与した際の心収縮力と良く相関すること

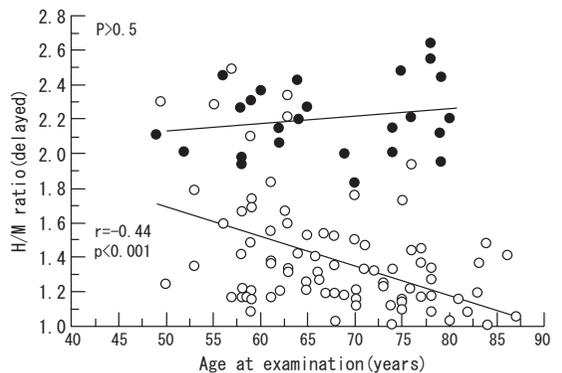


図1 パーキンソン病によるI-MIBG心筋シンチグラフィの集積低下

を示し、パーキンソン病の心臓における脱神経過敏に伴う機能異常の存在を示した<sup>16)</sup>。一方、他のパーキンソニズムを来す多くの疾患では<sup>123</sup>I-MIBGの集積低下は保たれるため、パーキンソン病とそれ以外のパーキンソン症候群とを鑑別する上で有用な検査方法である。ただし、<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィーの集積低下は、糖尿病や心疾患等でも生じ、健常者、特に80歳を超える高齢者では集積低下例もありうるため注意が必要である。

### 3. パーキンソン病の病態

パーキンソン病では、中脳黒質のドパミン産生神経細胞の脱落が生じ、黒質より線条体に投射するドパミンの量が不足する結果、パーキンソニズムを生ずる。最近の知見では、黒質病変の出現する前に、嗅球、腸管神経節、迷走神経背側核など、より末梢レベルから病変の出現することが注目されている。これを反映し、パーキンソン病を発症する前から嗅覚障害、便秘、レム睡眠期行動異常を認める症例も多いという疫学的データも蓄積され<sup>17)</sup>、パーキンソニズム発症前の診断マーカーとしての検討もなされている。一方、パーキンソン病は進行すると黒質を超えて、辺縁系や大脳皮質にも病変が広がり、幻覚、妄想、認知機能低下の原因と考えられている。

### 4. パーキンソン病の運動機能異常に対する治療<sup>18)</sup>

#### 1) レボドパとドパミンアゴニスト

パーキンソン病の治療は、ドパミンを補充するレボドパ療法、後シナプスのドパミン受容体を直接刺激するドパミンアゴニストが中心となる。

レボドパは、パーキンソン病の症状を最も改善する薬剤であるが、発症から5年で約50%に運動合併症が出現することが問題となる。運動合併症には、クネクネと四肢や体幹が動いてしまうジスキネジアと呼ばれる不随意運動、内服開始当初は1日1度から2度の内服で1日持続していた薬効が短時間で切れるようになるウェアリングオフ現

象、突然薬の効果が消失するオンオフ現象などが挙げられる。

ドパミンアゴニストはレボドパに比べて運動合併症の発現率が有意に低く、十分量を投与することでレボドパ投与症例と同等程度の運動機能改善を期待出来る症例もあるという特徴がある。運動合併症は、そのコントロールは必ずしも容易ではなく、QOLの低下も招くため、出来る限り発現は押さえたい症状の一つである。ただし、ドパミンアゴニストは高齢者や認知機能低下症例では幻覚や妄想など精神症状の発現頻度が高くなるため、2002年の日本神経学会の治療ガイドラインでは、高齢者や認知機能低下者ではレボドパを第一選択薬とし、それ以外ではドパミンアゴニストから治療を開始し、十分量の投与にもかかわらず症状の改善を得られない場合に、レボドパを追加投与することを推奨している。

運動合併症が出現した場合、ジスキネジアに対しては塩酸アマタジンの投与や、レボドパの投与回数を増やして1回投与量を少なくする等が試される。ウェアリングオフに対しては、ジスキネジアの目立たない症例ではエンタカボン、プラミベキソール、ペルゴリド、ロピニロール、カベルゴリンといったドパミンアゴニスト、塩酸セレジリンの投与が行われる。また、ジスキネジアと同様、薬剤の頻回分割投与も試みられる。こうした内科的治療で十分な効果を得られない場合には、定位脳手術が考慮される。

#### 2) ドパミンアゴニストの副作用

ドパミンアゴニストは、上述のようにパーキンソン病治療において有用な薬剤であるが、副作用には十分な注意が必要である。本邦で使用可能なドパミンアゴニストは大きく麦角系(ペルゴリド、カベルゴリン)と非麦角系(プラミベキソール、ロピニロール)に分けられ、麦角系薬剤の副作用として心臓弁膜症に対する注意が、また非麦角系と麦角系ドパミンアゴニストに共通した副作用として、日中の過眠や突発睡眠に対する注意が必要である。

麦角系ドパミンアゴニストであるペルゴリドやカベルゴリンは5-HT<sub>2B</sub>受容体刺激を介して心臓弁膜の線維芽細胞の細胞分裂を促すことで、弁の肥厚・硬化を来し、弁逆流を引き起こすと想定されている。心臓弁膜症の頻度は欧米では3分の1以下、我が国では4分の1以下とされ、本邦において低い<sup>19)</sup>。この原因の1つとして、内服量の違いが考えられており、麦角系ドパミンアゴニストを処方する時には、投与量に十分注意し、必要量以上の処方をしていないようにする必要がある。原則として麦角系ドパミンアゴニストは第一選択薬とはせず、投与開始後は、心臓の聴診はもちろん、定期的（3ヵ月から半年）に心臓超音波検査を行うことが推奨されている。詳細は、日本神経学会のホームページから閲覧出来る（[http://www.neurology-jp.org/news/0704\\_dopamin/index.html](http://www.neurology-jp.org/news/0704_dopamin/index.html)）。我々は弁膜症の重症度と血清のB型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）値の相関することを報告した<sup>20)</sup>。BNPは心臓超音波検査の代替となりうる指標では無いが、左室負荷の増大に伴い鋭敏に上昇し、予後とも相関するため、心不全患者や他の心臓弁膜症患者のフォローアップに広く利用されている。心臓超音波検査よりも負担無く、施設の基準によらず、繰り返し測定が可能であり、心臓超音波検査との併用により麦角系ドパミンアゴニストを安全に投与する上で、良い指標の一つになりうると思われる。

日中の過眠や突発睡眠は、非麦角系ドパミンアゴニストを内服中に居眠り運転事故を起こした8例の報告がカナダよりなされて注目された<sup>21)</sup>。その後、日中の過眠や突発睡眠は、麦角系ドパミンアゴニストやレボドパでも生じること、過量内服と関係があること、複数のドパミンアゴニスト内服と関係のあること、重症度と関連のあること等が指摘されている<sup>22)</sup>。突発睡眠は予兆無く突然睡眠が生じ、本人は寝てしまったことを覚えていないことが多い。Hirayamaは、突発睡眠の様子を家族がビデオで記録した様子を報告している<sup>23)</sup>。症例はオフを嫌がり、主治医の指導に従わず、主治医以外からもドパミンアゴニストを受け取り過

量内服していた。入院して内服を減量したところ、睡眠発作は消失したことから、薬剤の過量内服が影響していた可能性が考えられた。日中の予期せぬ睡眠と突発睡眠と症状は異なるものの、突発睡眠を生ずる症例では日中の予期せぬ睡眠を有する比率が高く、同様の病態の関与が推定されている。

### 3) レボドパとドパミンアゴニスト以外の治療薬

近年、パーキンソン病の運動合併症を予防するための考え方としてContinuous dopaminergic stimulation (CDS)がある。これは持続的にドパミン受容体を刺激すると運動合併症を予防、改善出来るという概念で、海外では十二指腸にチューブを挿入し、持続的にドパミン製剤を流すという方法で運動合併症の改善が得られたとの報告もある。エンタカポンはレボドパを末梢で分解するカテコール O-メチル基転移酵素 (COMT) を阻害する作用を有し、レボドパの血中濃度を維持し、急峻な血中濃度の低下を緩やかにすることでレボドパにCDS作用を付加し、運動合併症、特にオフ時間の短縮に効果を発揮する。本邦における治療でも一日1.4時間オン時間の延長を認めた。エンタカポン使用上の注意点としては、単独投与では治療効果は無くレボドパ製剤との併用が必須であること、レボドパの生物学的利用率を高めるためジスキネジアの増悪する症例があること、無効例も30%程度存在すること、下痢や便秘などの消化器症状が増悪する症例があることなどが挙げられる。

セレギリンは脳内でモノアミン酸化酵素(MAO-B)阻害作用を発揮し、レボドパの分解を抑えてウェアリングオフ現象、薬効消退時に生ずるジストニア、早朝に認めるジストニアを改善し、レボドパの平均作用時間の延長効果を示すことが期待される。セレギリンは、エンタカポンと異なり単剤でも運動機能の改善効果を期待出来るが、我が国では単独投与は認められていない。セレギリンの注意点としては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬との併用は、セロトニン症候群を起こす危険性があり禁忌とされていること、高齢者では起

立性低血圧を生じやすいことなどが挙げられる。尚、1995年に英国からセレギリンとレボドパ内服症例ではレボドパ単剤の内服症例よりも死亡率が1.6倍高く、統計学的に有意であったとする報告がなされ、添付文書には投与に際しては、文書を用いて患者（あるいはそれに代わる適当な者）に十分説明し、同意を得るとの記載がある。その後の試験ではセレギリンで死亡率が高いという結果は否定された。

抗コリン剤であるトリヘキシフェニジル塩酸塩は、古くから使われている薬剤で、少量のレボドパ製剤とほぼ同等の効果が期待される。しかしながら、エビデンスが非常に限られており、今後もエビデンスの増加は期待出来ない。臨床的に振戦に効果を示す症例もあり、減量、中止することで確実に悪化する症例も存在するが、譫妄や認知機能の低下を来す可能性があり、特に高齢者や認知症の症例では注意して使用する必要がある。

#### 4) 定位脳手術

パーキンソン病のウェアリングオフやジスキネジアに対する定位脳手術の有用性はほぼ確立され<sup>24)</sup>、これまで全世界で4万件、日本でも3700件以上施行されている。当初は破壊術が一般的であったが、最近ではほとんどが刺激術となっている。刺激部位としては、視床下核、淡蒼球内節、視床がある。視床下核は、運動合併症のコントロールに優れ、オンの時間を延長し、レボドパの減量効果も示すが、精神症状の合併に留意する必要がある。淡蒼球内節も運動合併症のコントロールに優れているが、レボドパの減量効果は乏しい。しかし、精神症状の発現する可能性は視床下核より低い可能性がある。視床は振戦に対して有効であるが、その他のパーキンソニズムの改善は示さない。姿勢反射障害や体幹の症状の改善効果は乏しい。一般に定位脳手術は、認知症がなく、70歳以下で、オン時の薬効が残っている症例が適応となる。手術の合併症としては、前述のように、精神症状の他、構語障害、局所感染、リード断線などの機器障害が知られている<sup>25)</sup>。定位脳手術の平均施行年

数は発症から14年程度の報告が多いものの、最近では、より早期に定位脳手術を行うことを検討している報告も散見される。しかし、これまでのエビデンスは厳格な定義の下に組み入れられた症例の結果であること、定位脳手術は根治療法ではなく機能改善を目的とした治療法であること、期待通りの改善効果を示さない場合のあること、精神症状や言語障害などの合併症のために運動機能は改善しても術前以上に苦しむ症例のあること、死亡例も0.4%程度報告されていること等を考慮し、その施行には個々の症例で十分な検討が必要である。

#### 5. パーキンソン病の非運動機能異常に対する治療

パーキンソン病の非運動機能異常は、夜間の頻尿、便秘、うつ気分、幻覚、痛み、発汗異常、起立性低血圧など多岐に渡り、QOLにも大きな影響を及ぼすことが知られている。しかも詳細な問診やアンケートを行わないと見逃されがちである。また患者もパーキンソン病に伴う症状であると自覚していなかったり、恥ずかしかったりなどの理由から、外来で訴えない場合も少なくない。このように重要なパーキンソン病の非運動機能異常であるが、治療に対する十分なエビデンスは残念ながら限られている。

パーキンソン病の排尿障害は、いわゆる過活動性膀胱症状が主体であり、夜間の頻尿を認める症例が多い<sup>26)</sup>。軽症例が多いものの、夜間不眠、鬱、日中の眠気と関連している可能性もある。パーキンソン病の排尿障害を治療する前段階で、排尿障害の原因として、前立腺肥大、子宮脱など非パーキンソン病的な要因、塩酸ドネペジルのように頻尿を増悪する薬剤の要因なども考慮する必要がある。治療薬として $\alpha$ 遮断作用のある薬剤や、ムスカリン受容体への選択性の低い薬剤の投与は避けることが望ましく、最近発売されたコハク酸ソリフェナシンや酒石酸トルテロジンは膀胱のムスカリン受容体への選択性が高く有用性が期待されている。

パーキンソン病の排便障害の出現率は、報告により20-79%と幅広いが一般に高率で、パーキンソニズムに先行する例のあることも知られている。パーキンソン病では、大腸通過時間の延長を80%に認め、正常の2倍かかるとする報告もある。便秘が一般的であるが、通過時間遅延、痛み、便意の残存も認める。肛門括約筋弛緩不全、腹圧不全、肛門直腸角の開存不全などが病態に関与している可能性もある。対策としては食生活や運動などの生活指導、モサプリド、緩下剤、漢方薬などの内服が挙げられる。

うつはパーキンソン病患者のQOLに最も影響を与える<sup>27)</sup>。パーキンソン病のうつでは小うつ病や気分変調症と呼ばれる軽症例が多く、大うつ病の範疇に入る症例は一般人口に比べて決して多くない。大うつ病の評価としては、バックのうつ質問紙表、ハミルトンのうつスケールを用いることが推奨されている。大うつ病の治療として、十分では無いもののエビデンスのある薬剤はアミトリプチリンのみであるが、抗コリン作用を有するため、投与は慎重に検討すべきである。SSRIは副作用を軽減出来る可能性があるものの、エビデンスは得られていない。小うつ病や気分変調症に対する抗うつ薬の治療効果を見た質の高い試験は無い。軽症で早期のパーキンソン病に対するドパミンアゴニストやレボドパ治療に反応する可能性が指摘されており、カウンセリングや心理療法も十分考慮すべきとされている。

幻覚をはじめとする精神障害への対応もパーキンソン病の長期管理を行う上できわめて重要である<sup>27)</sup>。幻覚が出た場合、まず直近に加えた薬剤を中止する。その後、パーキンソニズムの増悪に留意しながら、アマンタジン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸セレジリン、ドパミンアゴニストを順次減量・中止していく。抗精神病薬としてクエチアピンは使用を考慮しても良い薬剤である。オランザピンはパーキンソニズムを増悪する可能性があり、使用は控えられるべきとされる。我々は極めて少量のオランザピンで精神症状の改善した症例を報告しているが<sup>28)</sup>、他の薬剤の有用性を含

め、今後の検討課題である。認知機能低下に対しては、ドネペジルが有用である症例も認めるが、その効果は一般に限定的である。

起立性低血圧や食餌性低血圧をはじめとする自律神経不全も重要な非運動機能異常である<sup>29,30)</sup>。また、初期の自律神経不全のみを呈する純粋自律神経不全症と診断され、きわめて緩徐に経過とともにパーキンソニズムが出現してくるタイプがある<sup>31)</sup>。病理にてレビー小体が確認された報告例もあり、これらはパーキンソン病の自律神経障害が主体となって出現する病型と考えられている。最近では、瞳孔の異常も注目されている<sup>32)</sup>。

## 6. まとめ

様々な角度からの研究が進み、基礎、臨床面とも大変多くの知見が蓄積されている最近のパーキンソン病の診断と治療に関して概説した。パーキンソン病では、臨床経過、臨床症状、各種検査に基づいて適切な診断を行い、大規模研究結果や治療ガイドラインを踏まえながら現在ある多彩な治療オプションを駆使し、患者個々によって程度も種類も異なる運動合併症や多彩な非運動機能異常の対策を行いつつ、その生活状況も踏まえて、個別医療を展開する必要がある。こうした統合的な治療と管理は、一施設、一神経内科医で完結するものではなく、適切な病病連携、学病連携、病診連携を強固かつ円滑なものとし、パーキンソン病患者を取り巻く環境を整備していくことが益々望まれる。

## 追記

本稿は、愛知県保険医協会第459回社保研究会(2008年7月5日)の講演に加筆したものである。

## 【参考文献】

1. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5 ; 525 - 35 ; 2006
2. Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, et al. Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 15 ; 1151 - 8 ; 2006
3. Elbaz A, Moisan F. Update in the epidemiology of Parkin-

- son's disease. *Curr Opin Neurol* 21 ; 454 – 60 : 2008
4. Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy : an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 125 ; 1070 – 1083 : 2002
  5. Hirayama M, Fukatsu H, Watanabe H, et al. Sequential constriction of upper airway and vocal cords in sleep apnea of multiple system atrophy : low field magnetic resonance fluoroscopic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 ; 642 – 645 : 2003
  6. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, et al. ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter : diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence – based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 66 ; 968 – 75 ; 2006
  7. Watanabe H, Fukatsu H, Hishikawa N, et al. Field strengths and sequences influence putaminal MRI findings in multiple system atrophy. *Neurology* 62 : 671 : 2004
  8. 渡辺宏久、伊藤瑞規、熱田直樹、他. 多系統萎縮症のMRI画像. *神経研究の進歩* 50 ; 397 – 407 : 2006
  9. 佐々木真理、山下典生. 特発性正常圧水頭症の画像診断. *BRAIN and NERVE – 神経研究の進歩* 60 ; 241 – 5 : 2008
  10. Watanabe H, Fukatsu H, Katsuno M, et al. Multiple regional<sup>1</sup>H – MR spectroscopy in multiple system atrophy : NAA/Cr reduction in pontine base as a valuable diagnostic marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 : 103 – 109 ; 2004
  11. Ito M, Watanabe H, Kawai Y, et al. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78 ; 722 – 8 : 2007
  12. Nicoletti G, Lodi R, Condino F, et al. Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain* 129 : 2679 – 87 ; 2006
  13. Hamada K, Hirayama M, Watanabe H, et al. Onset age and severity of motor impairment are associated with reduction of myocardial<sup>123</sup>I – MIBG uptake in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 : 423 – 426 ; 2003
  14. Hakusui S, Yasuda T, Yanagi T, et al. A radiological analysis of heart sympathetic functions with meta – [<sup>123</sup>I] iodo-benzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. *J Auton Nerv Syst* 49 ; 81 – 4 : 1994
  15. Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al. Axonal alpha – synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 131 ; 642 – 50 : 2008
  16. Nakamura T, Hirayama M, Ito H, et al. Dobutamine stress test unmasks cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 263 ; 133 – 8 : 2007
  17. Langston JW. The Parkinson's complex : parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 59 ; 591 – 6 : 2006
  18. 日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会 : パーキンソン病治療ガイドライン2002. *臨床神経* 42 ; 430 – 94 : 2002
  19. Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart – valve reactions to dopamine – agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 6 ; 826 – 9 : 2007
  20. Watanabe H, Hirayama M, Noda A, et al. B – type natriuretic peptide and cardiovalvulopathy in Parkinson's disease with dopamine agonist. 2008 ; *Neurology* in press
  21. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel : motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology*. 52 ; 1908 – 10 : 1999
  22. Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease : an overview. *Mov Disord* 22 Suppl 17 ; S367 – 73 : 2007
  23. Hirayama M, Nakamura T, Hori N, et al. The video images of sleep attacks in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23 ; 288 – 90 : 2008
  24. Deuschl G, Schade – Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep – brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 355 ; 896 – 908 : 2006
  25. Videnovic A, Metman LV. Deep brain stimulation for Parkinson's disease : prevalence of adverse events and need for standardized reporting. *Mov Disord* 23 ; 343 – 9 : 2008
  26. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease *J Neural Transm* 115 ; 443 – 60 : 2008
  27. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Kleiner – Fisman G, Anderson K, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter : evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence – based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 66 ; 996 – 1002 : 2006
  28. 伊藤瑞規、熱田直樹、渡辺宏久、他. パーキンソン病の妄想に対する olanzapine の有用性. *脳と神経* 57 ; 491 – 4 : 2005
  29. Niimi Y, Ieda T, Hirayama M, et al. Clinical and physiological characteristics of autonomic failure with Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 9 ; 139 – 44 : 1999
  30. Hasegawa Y, Hakusui S, Hirayama M, et al. Clinical effects

of elastic bandage on neurogenic orthostatic hypotension.  
J Gravit Physiol 7 ; 159 - 60 : 2000

31. Mabuchi N, Hirayama M, Koike Y, et al. Progression and prognosis in pure autonomic failure: comparison with multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76 ; 947 - 952 : 2005
32. Hori N, Takamori M, Hirayama M, et al. Pupillary supersensitivity and visual disturbance in Parkinson's disease. Clin Auton Res. 18 ; 20 - 7 : 2008