

札医通信

ISSN 1346-7859

27. 12. 20

No. 580



目 次

CONTENTS

- **特 集**
札幌市の救急医療体制について……………白崎 修… 2
- **学 術**
パーキンソン病の非運動症状と最近のトピックス
……………田代 淳… 6
- **医療保険コーナー**
審査上問題となり易いレセプトについて
……………白崎 修… 11
- **医政メモQ&A**
地域医療連携推進法人制度について……………白崎 修… 15
- **検 影**
「時間」を味方に……………上杉 春雄… 17
- **オピニオン**
危ぶまれる日本の医療と社会保障……………長野 省五… 19
- **速 報**
第120回札幌市医師会臨時時代議員会 …………… 21
- **報 告**
札幌市医師会 在宅医療に関する講演会
……………三木 敏嗣… 30
- **報道機関と札幌市医師会広報部との懇談会**
……………末岡 裕文… 32
- **投 稿**
「ナチュラル・ファイブ」～自然とお腹に優しく
……………後藤 義朗… 35
- **万華鏡—他都市医師会から—**
矛盾……………延島 茂人… 37
- **ひと声通信**…………… 38
- **クラブ**
札医スキークラブからのご案内……………堀田晴比古… 39
平成27年度第1回札医親睦麻雀大会開催報告
……………清水 研吾… 40
札医親睦麻雀大会開催のご案内……………清水 研吾… 42
第62回札幌市医師会邦楽大会……………秋野 公孝… 43
札幌市医師会囲碁クラブ便り……………井村 勝之… 44
札幌医家釣魚クラブ平成27年度11月例会の結果報告… 45
- **理事会広報**…………… 55
- **支部だより**…………… 61
- **潮流**……………大久保敏彦… 80

表紙写真/「恵みの ひかり」阿部 雅一(札幌厚生病院)

INDEX 学 術

パーキンソン病の非運動症状と最近のトピックス

北祐会神経内科病院／北海道神経難病研究センター 田代 淳

はじめに

パーキンソン病 (PD) は、代表的な神経変性疾患の一つであり、無動 (寡動)、固縮 (強剛)、振戦、姿勢反射障害の四徴を中心とする運動症状を呈する運動障害性疾患の一つと考えられてきた。1817年のJames Parkinsonによる最初の報告でも、PDでは感覚と知能は障害されないと明記されているが¹⁾、近年、運動症状以外の多岐にわたる非運動症状が注目を集めるようになってきている。なかでも、うつ症状が運動症状と同程度あるいはそれ以上に患者の quality of life を低下させる要因であることが明らかにされるなど²⁾、その重要性が広く認識されるようになった。さらに、PDの病理学的変化の進展過程が明らかになるにつれ、非運動症状は運動症状出現前の前駆症状としての重要性も強調されるようになってきている。本稿では、PDの非運動症状とそれに関連するトピックスについて概説する。

パーキンソン病の疾患概念の変遷

神経変性疾患とは神経系が系統的に障害される疾患である。その観点から、PDは、中脳黒質のドパミン神経細胞が変性し錐体外路系が選択的に障害される系統変性疾患ということができ、その結果、錐体外路症候として前述の四徴をはじめとする運動症状を呈すると考えられてきた。

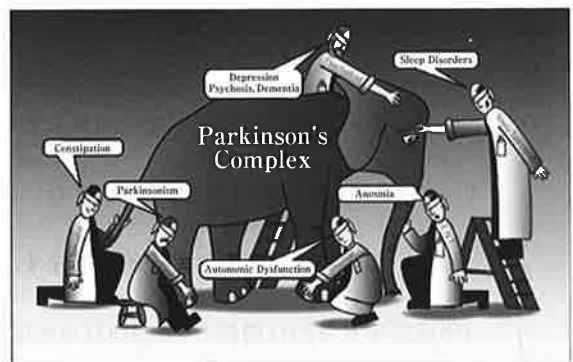
しかし、現在ではPDの病理学的変化は錐体外路系のみならず他の神経系にも出現して全身に分布し、様々な症状が出現することがわかってきており、従来の運動症状は氷山の一角に過ぎないと考えられるようになった (図1A)³⁾。そして、疾患の全体像をパーキンソン複合 (Parkinson's complex) とし、多様で多面的な症状を呈する全身性の疾患ととらえる考え方が提案され (図1B)³⁾、疾患概念が変化してきている。

パーキンソン病の臨床経過と非運動症状

PDの非運動症状は多岐にわたるが (表)^{4,5)}、それぞれがPDの臨床経過のなかで特定の時期



A. 運動症状は氷山の一角に過ぎない。



B. パーキンソン病は多面的な症状を呈する。

図1. パーキンソン複合 (Parkinson's complex) (文献3より)

表. パーキンソン病の非運動症状の分類
(文献4, 5より)

神経精神医学的症状
不安、うつ、アパシー、アンヘドニア 認知症 衝動制御障害 幻覚、妄想 パニック発作
睡眠障害
入眠および睡眠維持の障害 不眠、睡眠効率の低下 一次睡眠障害 むずむず脚症候群、周期性四肢運動 睡眠時無呼吸（閉塞性、中枢性）
睡眠時異常行動
REM睡眠障害（REM睡眠行動異常症） 非REM睡眠関連運動障害 生々しい夢 日中の過度の眠気
自律神経障害
膀胱障害 起立性低血圧 発汗過多 性機能障害
胃腸症状
便秘 流せん過多 嚥下障害 嘔気、嘔吐
感覚症状
痛み 嗅覚障害 視覚障害（複視、かすみ目）
その他の症状
疲労 体重減少 体重増加（薬剤性の可能性）

に出現することがわかってきている。なかでも、不安、うつ、睡眠障害、嗅覚障害、便秘などはPDの運動症状出現前からみられる前駆症状ととらえられる一方、幻覚妄想や認知機能障害は進行期に問題となることが多い。従来の運動症状を中心にしたPDの臨床経過は図2Aのようになるが⁶⁾、非運動症状を含めた広い考え方では臨床経過全体は図2Bのようになる⁷⁾。

パーキンソン病の非運動症状の病理学的背景

このような、PDの非運動症状の出現時期も

含めた臨床経過は、詳細な病理学的検討から得られたBraakの仮説による病理学的変化の進展過程と、よく対応している⁸⁾。この仮説では、PDの病理学的変化は下位脳幹から始まって上行し（図3左）、中脳黒質に達すると運動症状が出現するとされ（図3中）、さらに進行すると広く大脳皮質まで拡大する（図3右）。また、この病理学的変化は嗅球からも始まることも指摘されている（図3左）⁹⁾。

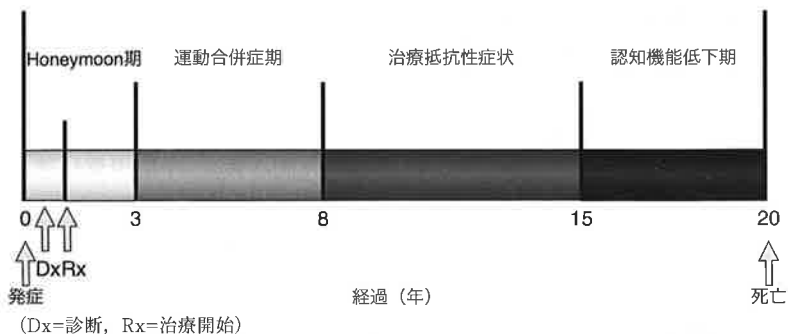
不安やうつ症状の責任病巣は下位脳幹にある青斑核や縫線核などとされているが、これらの症状が運動症状出現前にみられるという臨床的事実はこの仮説で説明可能である（図3左）¹⁰⁾。また、認知機能障害は、PDの病理学的変化が大脳皮質も含めた広い範囲に拡大する進行期に出現することになる（図3右）。

さらに脳以外では、心臓交感神経や交感神経節および腸管神経叢にもPDの病理学的変化が出現することがわかっている^{7,8)}。臨床的には、PDをはじめとするレビー小体病においてMIBG-心筋シンチグラフィにてH/M比が著明に低下することや¹¹⁾、PDにおける便秘と関連していると考えられる。

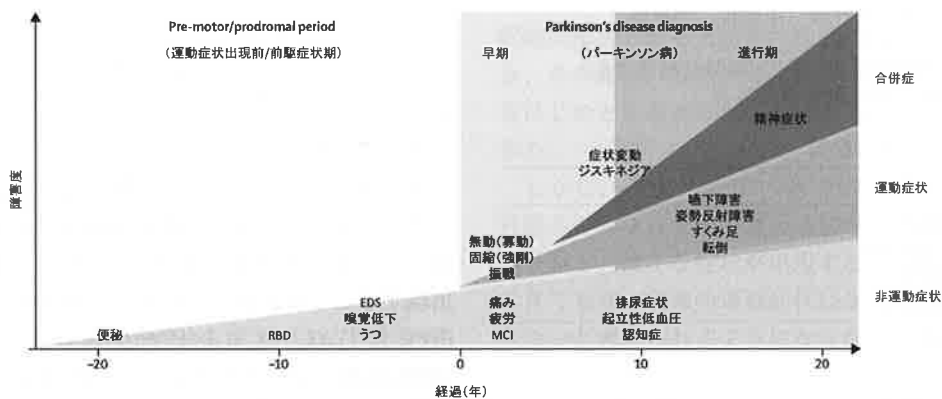
パーキンソン病の前駆症状として重要な非運動症状に関するトピックス

睡眠障害

REM睡眠行動異常症（RBD）は、通常は筋肉が弛緩しているREM睡眠期に異常な筋緊張がみられ（REM without atonia; RWA）、生々しく恐ろしい夢に基づく複雑な行動をとるもので、叫んだりパンチやキックをしたり、ベッドから落ちることがあり、患者自身とベッドパートナーがけがをしてしまう^{10,12)}。RBDまたはRWAはPD患者の25~50%に認められ¹³⁾、PD患者で頻度が高いとされている。また、特発性RBD患者の45%がRBD発症の平均11.5年後にPDをはじめとする神経変性疾患を発症したという報告があり¹²⁾、RBDはPDの前駆症状とされている。このことは、RBDの責任病巣がREM睡眠の調整に関わる脚橋被蓋核や青斑核など下位脳幹にあることから^{5,13)}、Braakの仮説



A. 発症（運動症状出現）からの臨床経過図（文献6より作図改変）



B. 非運動症状を含めた臨床経過図（文献7より改変）

図2. パーキンソン病の臨床経過



図3. Braakの仮説によるパーキンソン病の病理学的変化の進展過程（文献9より）

でよく説明される。

嗅覚障害

認知機能正常のPD患者を嗅覚検査結果で二群に分けて3年後まで経過をみた研究では、重度の嗅覚低下を呈した患者群のみに認知症を発症したことが示された¹⁴⁾。このことから、嗅覚低下はPDの前駆症状である他に、将来の認知症発症の予測因子となり得ると考えられた。

また、特発性RBD患者に嗅覚検査を行って経過をみた研究で、5年以内にPDを含めたレビー小体病を発症した群では発症しなかった群と比較して有意に嗅覚低下が強かった¹⁵⁾。したがって、嗅覚低下はRBD患者の中でPDを発症する危険性が高い患者群を予測する因子ともなりえると考えられる。

便秘

便秘とPD発症の関連については、最近のsystematic reviewにて、便秘のある人はない人に比べて将来PDに罹患するリスクが2.27倍高くなることが示された¹⁶⁾。また、便秘はPD患者の約70%にみられ、運動症状出現の平均18.1年前から出現するという報告もある¹⁷⁾。PDにおける腸管と脳の病理学的変化の関連については、最近非常に興味深い報告があった。胃潰瘍の治療として迷走神経幹切断術を施行された患者群と超選択的迷走神経切断術を施行された患者群、およびそれぞれの患者群の対照群で、その後のPDの発症率を比較したところ、迷走神経幹切断術施行群では、超選択的迷走神経切断術施行群および対照群より発症率が低かった¹⁸⁾。この結果は、PDの病理学的変化はまず腸管に起こり、迷走神経を経由して中枢神経系に伝播されるという仮説を支持するものと考えられる。

パーキンソン病の新たな定義と今後への展望

現在の国内外の主な診断基準では、PDの臨床診断には神経学的診察にて代表的な運動症状・徴候を確認することが必要とされる。したがって、現時点ではPDは運動症状が出現しないと診断が出来ないことになるが、前述のようにPDの病理学的変化はそのかなり前から始

まっていることがわかってきた。

このような点も含めて、PDの定義を見直す必要性が提起され¹⁹⁾、特に運動症状出現前をprodromal PDとして新たな診断基準が提案されており²⁰⁾、ここでとりあげたRBD、嗅覚障害および便秘は陽性尤度比の高い‘Clinical Non-motor Markers’として挙げられている。現在のPDの治療では、症状を改善することは出来るものの疾患を治癒させたり進行を止めることは出来ない。したがって、この診断基準の使用は現時点では研究目的に限られるが、将来的に疾患の進行を止めるような病態修飾治療が可能となったときには、prodromal PDの時期で診断し治療を開始することが求められ、非運動症状の重要性は増すものと推測される。

おわりに

PDの非運動症状について、PD全体の臨床経過と病理学的変化の進展との関連および今後への展望を述べた。実際の診療にあたっては、患者さん自身もこれらの非運動症状がPDと関連していると認識していないことも多いため、よくお話を聞いて症状を拾い上げなくてはならない。また逆に、うつや便秘、嗅覚障害、睡眠障害などのある患者さんがPDを発症する可能性を念頭に置き、手の震えや表情のとぼしさ、姿勢・歩行障害などPDの運動症状の出現に注意することで、PDを早期に診断できる可能性がある。

文献

- 1) Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Whittingham and Rowland, London, 1817, p1 (In 豊倉康夫. ジェイムズ・パーキンソンの人と業績, 診断と治療社, 東京, 2004)
- 2) The Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease : results from an international survey. *Mov Disord* 17: 60-67, 2002
- 3) Langston JW. The Parkinson's complex :

- parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 59: 591-596, 2006
- 4) Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease : dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 8:464-74, 2009
 - 5) Simuni T, Sethi K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 64: Suppl 2:S65-80, 2008
 - 6) Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 991:1, 2003
 - 7) Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 386:896-912, 2015
 - 8) Braak H, Ghebremedhin E, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318:121-34, 2004
 - 9) Olanow CW, Stern MB, et al. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology* 72 : S1-136, 2009
 - 10) 田代 淳, 菊地誠志. 精神症状の治療. In 武田 篤 (編). *ガイドラインサポートハンドブック パーキンソン病*. pp103-141, 医薬ジャーナル社, 2011.
 - 11) Orimo S, Amino T, et al. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 109 : 583 - 8, 2005
 - 12) Iranzo A, Molinuevo JL, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder : a descriptive study. *Lancet Neurol* 5:572-7-2006
 - 13) Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease : an overview. *Mov Disord* 22[Suppl17]:S367-73, 2007
 - 14) Baba T, Kikuchi A, et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease : a 3 year longitudinal study. *Brain* 135:161-9, 2012
 - 15) Mahlknecht P, Iranzo A, et al. Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD. *Neurology* 84:654-8, 2015
 - 16) Adams-Carr KL, Bestwick JP, et al. Constipation preceding Parkinson's disease : a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Published Online First: [2015 Sep 7] doi:10.1136/jnnp-2015-311680
 - 17) Ueki A, Otsuka M. Life style risks of Parkinson's disease : association between decreased water intake and constipation. *J Neurol* 251[Suppl 7]:vIII18-23, 2004
 - 18) Svensson E, Horváth-Puhó E, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 78:522-9, 2015
 - 19) Berg D, Postuma RB, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 29:454-62, 2014
 - 20) Berg D, Postuma RB, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 30:1600-11, 2015