

## 特集1 | さまざまな神経筋疾患を理解する

## パーキンソン病

総説▶

榎本博之

Hiroyuki Enomoto

**要旨** パーキンソン病の運動症状の代表的なものの1つである嚥下障害は、患者のQOL面でも、内服治療の安定性の点でも重要な問題といえ、その対応は予後を大きく作用する。また、嚥下障害の診療に携わる者にとって、パーキンソン病はcommon diseaseと考えられ、その病態の理解は必要な知識と考える。

本稿では近年のパーキンソン病の疾患概念の変化、嚥下障害を含めた運動症状、運動症状の治療成績の向上に伴い、注目されるようになっている非運動症状について概説する。

**キーワード**▶ パーキンソン病、摂食・嚥下障害、非運動症状

## I. はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease) は1817年に英国のJames Parkinson (1755~1824) が記した“An Essay on Shaking palsy”の中で6症例が紹介されたのが最初の記載とされている<sup>1, 2)</sup>。この時点で症状の左右非対称性、振戦、動作緩慢、姿勢反射障害が指摘されているが、当初は麻痺と表現されていた。後にフランスのJean Martin Charcotによりパーキンソン病と名付けられた際には、麻痺を認めないと指摘されている。さらに、この時点で感覚障害の存在が既に指摘されている<sup>2)</sup>。しかしながら、その後の長い間、その中心症状である運動症状のみが注目されてきた。

ところが、薬物療法を中心とした治療法が、1960年代のドパミンの前駆物質であるレボドパ製剤の出現以降急速に発達することにより、主に運動症状に対する治療効果は目覚ましく改善し、パーキンソン病の運動機能予後とともに、生命予後も大きく改善された。その結果、いわゆる非運動症状がパーキンソン病患者の病歴を通じてのQOL維持において、重要な要素と認識されるようになった。さらには非運動症状の中でも、嗅覚障害、便秘、レム期睡眠行動異常などは運動症状に先行して存在する場合もあるとされ注目を浴びるようになり、パーキンソン病の疾患概念の変遷にも影響を与えている。

近年、パーキンソン病の総患者数は、わが国においても社会の高齢化の進行に伴い、増加傾向にあり、有病率は人口10万人あたり約150人程度と考えられている。また、パーキンソン病では嚥下障害を多くのケースで呈するが、

抗パーキンソン病薬の安定的服薬を困難とすると共に、パーキンソン病患者の死因の上位を占める誤嚥性肺炎のリスクとなるという点でも嚥下障害の診断治療が予後を大きく左右することになり、2018年版のパーキンソン病治療ガイドライン<sup>3)</sup>においても項目が設けられている。

嚥下障害のリハビリテーションを含めた診療にあたる者にとってパーキンソン病はよく診る疾患と考えられ、パーキンソン病自体の理解は、パーキンソン病患者の嚥下障害を診療する上で必要な情報と考える。ここでは、近年急速にかわりつつあるパーキンソン病の疾患概念の紹介と、パーキンソン病の運動症状と非運動症状について概説する。

## II. パーキンソン病の疾患概念

従来、パーキンソン病は中脳黒質のドパミン含有神経細胞の変性によって生じる、静止時振戦、固縮(筋強剛)、無動・稼働、姿勢反射障害を主徴とする神経変性疾患と捉えられてきた。しかしながら、先に記したように非運動症状への理解が進んだこと、また病理所見として、黒質の残存神経細胞に認められるレヴィ小体(Lewy body)が中枢神経系、末梢神経系の広い範囲に分布していることが示されたこと<sup>4)</sup>、さらに、同じくレヴィ小体を認める疾患として小坂らが提唱したレヴィ小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB)が疾患概念として認められるようになり<sup>5, 6)</sup>、パーキンソン病、DLBを大きくレヴィ小体病としてまとめる考え方が提唱されるようになった。

さらに、当初は認知症を伴わないとされたパーキンソン病において、認知症を伴うことが少なくないことも認識さ

一般財団法人温知会介護療養型老人保健施設天生

[連絡先] 榎本博之：一般財団法人温知会介護療養型老人保健施設天生 (〒965-0001 福島県会津若松市一箕町松長6丁目12-1)

TEL : 0242-37-7088 FAX : 0242-37-7065 E-mail : enomoto-ky@umin.ac.jp

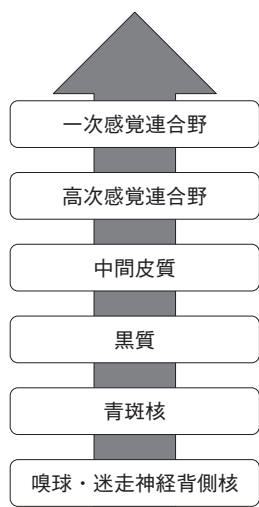


図1 Braakの上行仮説(文献9)より改変

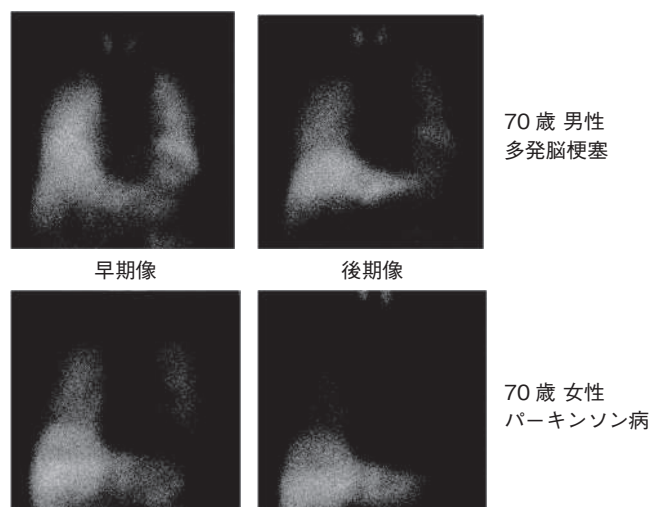


図2 MIBG心筋シンチグラフィ

れるようになり<sup>7)</sup>, Parkinson disease with dementia (PDD) と呼ばれ, DLB との異同についての議論が行われている<sup>8)</sup>.

また, このレヴィ小体の主要構成成分がリン酸化された  $\alpha$  シヌクレインであることが示され, さらに Braak らがこの  $\alpha$  シヌクレイン蓄積の進展様式を詳細に記載し, 病変上行仮説を提唱した<sup>9)</sup>. これは迷走神経背側核と嗅球から始まった  $\alpha$  シヌクレイン沈着が延髄から中脳へと上行するとともに, 大脳では側頭葉の前内側から前頭前野へと広がることを示し, 一次感覚連合野へと広がる6段階の stage を提唱した(図1). また, パーキンソン病において脊髄や末梢神経系といった脳以外の臓器, 心臓や副腎, 皮膚への  $\alpha$  シヌクレイン蓄積が報告されるようになり<sup>10)</sup>, パーキンソン病は全身疾患と認識が進むとともに, 多彩な症状の出現は病理学的な病変の分布からも説明されうようになっていく.

病態についての多くの知見が得られる一方で, 長い間, 臨床症候と剖検病理所見にのみ依存していたパーキンソン病の診断は, 現代においても血液, 髄液などの材料を用いて単独で診断可能なバイオマーカーは存在しない. しかし, 画像診断の領域においては線条体ドパミントランスポーターに対する結合リガンドを用いて, ドパミン神経終末の画像化が可能となり, わが国でも臨床の場において用いることが可能となっている. また, わが国においては心臓の交感神経節後線維の画像検査である MIBG (123I-meta-iodobenzylguanizine) 心筋シンチグラフィがパーキンソン病の画像診断法として広く用いられてきた. パーキンソン病では交感神経節後線維の変性も指摘されており, 心臓の交感神経終末の脱落が顕著とされており, これらを反映し, MIBG 心筋シンチグラフィでは高度の心筋取り込み低下を認める<sup>11,12)</sup>(図2).

しかしながら, これらの画像診断単独での診断は現時点

において困難であり, やはり実際のパーキンソン病の臨床診断は問診, 神経所見, 抗パーキンソン病薬への反応性に基き, 総合的に診断されるべきであろう.

### Ⅲ. パーキンソン病の運動症状

パーキンソン病において非運動症状が注目を浴びているが, 依然として運動症状はパーキンソン病の主要な症状であることには変わりはなく, 振戦や動作の拙劣が初発症状となることが多い. また, パーキンソンの運動症状は片側の上肢又は下肢に始まり対側に広がるが, 緩徐進行性で通常は1年以上を要するとされる.

#### 1. 振戦

Parkinson が本症を記載した際に Shaking palsy と記しているように, 静止時の振戦は PD の特徴的な症候として古くから認識されている. この振戦は 4~6 Hz の規則的なふるえで, 静止時に出現し, 動作時に消失ないしは軽減する. 半数以上の症例で振戦が初発症状とされ, 典型的には一側上肢から始まり, 同側下肢, 対側上肢, 対側下肢へと広がり, さらには体幹部へも出現するが, 左右差が存在し続けるのが特徴とされる.

#### 2. 固縮(筋強剛)

固縮は自覚される症状というよりは神経診察によって他覚的に捉えられる筋緊張の状態であり, 安静にした状態の四肢を他動的に屈曲・進展させる際に検者が感じる抵抗である. パーキンソン病の4大症候の1つであるが, Parkinson の原著に記載はなく, Charcot らにより報告されている.

#### 3. 無動・寡動

パーキンソン病患者において無動・寡動は, さまざまな日常生活動作を制限する因子として最も重要なものと考えられ, その本態ともいえる. すなわち歩行, 起立, 寝返り,

食事などの日常生活動作の様々な側面での動作が緩慢となると共に、功緻動作の障害も加わり、小字症や小声、流涎といった症状を呈することになる。

#### 4. 姿勢反射障害

姿勢反射障害は発症初期にはほとんど見られず、数年の経過の後出現することが多いとされる。症状としては歩行時の方向転換の際や立ち上がり時に、足をとっさに出すなどして姿勢を立て直すことが難しくなり、バランスを崩して転倒してしまうことが増えることになる。診察としては立位の患者を背部から軽く後側に引くことで姿勢の立て直し能力を診ることになる。

### IV. パーキンソン病の嚥下障害

嚥下障害は、パーキンソン病の死因として3分の1前後を占めるとされる誤嚥性肺炎の原因となりうるもので、その治療はパーキンソン病患者の治療において重要といえる<sup>13-15)</sup>。また、嚥下障害の程度は重症度に依存する部分と依存しない部分があるとされており、30~80%程度に嚥下障害の自覚が見られる<sup>16)</sup>。また、唾液貯留による不顕性誤嚥も多いとされており、問診やスクリーニング検査、さらには嚥下造影検査や内視鏡検査を適宜実施し、診断治療に努める必要がある。

治療としては摂食、嚥下に影響を与える筋強剛、振戦、ジスキネジアの軽減を目的して、レボドパ製剤を含めた抗パーキンソン病薬の調節が重要であり、ウェアリングオフが関与する場合は食事の際にオンになるような工夫も必要となる。それでもなお、経口での内服自体が困難な場合もあり、その際にはアポモルヒネ自己注射薬やロチゴチン貼付剤といった非経口薬の使用も考慮すべきである。嚥下障害そのものに対するアプローチとして、リハビリテーションとして行う嚥下訓練なども効果的とされている<sup>17-20)</sup>。

パーキンソン病における嚥下障害の原因は単一ではなく多様であることにも留意すべきである。うつ症状や認知障害、首下がりなどの姿勢異常、流涎や胃・食道逆流の有無など多くの病態が考えられ、これらを把握した上での治療がのぞまれる。

### V. パーキンソン病の非運動症候

パーキンソン病ではこれまで述べてきた運動症状に加え、多彩な非運動症状を呈することが知られており、その対応が重要となっている。それを反映し2010年に国際運動障害学会が作成した評価尺度 MDS-UPDRS (Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale) では、Part I で日常生活における非運動症状として認知障害、幻覚と精神症状、抑うつ

表 1 MDS-UPDRS 日本語版<sup>14)</sup>

パート I: 日常生活における非運動症状 (nM-EDL)	
1.	1 認知障害
1.	2 幻覚と精神症状
1.	3 抑うつ気分
1.	4 不安感
1.	5 無関心 (アパシー)
1.	6 ドパミン調節異常症候群の症状
1.	7 睡眠の問題
1.	8 日中の眠気
1.	9 痛みおよび他の感覚異常
1.	10 排尿の問題
1.	11 便秘
1.	12 立ちくらみ
1.	13 疲労
パート II: 日常生活で経験する運動症状の側面 (M-EDL)	
2.	1 会話
2.	2 唾液とよだれ
2.	3 そしゃくと嚥下
2.	4 摂食動作
2.	5 着替え
2.	6 身の回りの清潔
2.	7 書字
2.	8 趣味や娯楽
2.	9 寝返り
2.	10 振戦
2.	11 ベッド、車の座席、深い椅子からの立ち上がり
2.	12 歩行とバランス
2.	13 すくみ
パート III: 運動症状の調査	
3.	1 言語
3.	2 顔の表情
3.	3 固縮
3.	4 指タッピング
3.	5 手の運動
3.	6 手の回内回外運動
3.	7 つま先のタッピング
3.	8 下肢の敏捷性
3.	9 椅子からの立ち上がり
3.	10 歩行
3.	11 歩行のすくみ
3.	12 姿勢の安定性
3.	13 姿勢
3.	14 運動の全般的な自発性(身体の動作緩慢)
3.	15 手の姿勢時振戦
3.	16 手の運動時振戦
3.	17 静止時振戦の振幅
3.	18 静止時振戦の持続性
パート IV: 運動合併症	
A.	ジスキネジア(オフ状態ジストニアをのぞく)
4.	1 ジスキネジア出現時間
4.	2 ジスキネジアの機能への影響
B.	運動症状の変動
4.	3 オフ状態で過ごす時間
4.	4 症状変動の機能への影響
4.	5 運動症状変動の複雑さ
C.	“オフ”ジストニア
4.	6 痛みを伴うオフ状態ジストニア

気分, 不安感, 無関心 (アパシー), ドパミン調節異常症候群の症状, 睡眠の問題, 日中の眠気, 痛みおよび他の感覚異常, 排尿の問題, 便秘, 立ちくらみ, 疲労の13項目が評価項目として設定されており日本語化もされている<sup>21, 22)</sup> (表1)<sup>14)</sup>.

### 1. 自律神経症候

パーキンソン病の自律神経症状は多岐にわたると共に運動症状に先行する前駆症状としての一面があるとされている。症状としては起立性低血圧による立ちくらみや失神のほか, 高齢者の患者ではほぼ必発とされ運動症状に先行するとされている頑固な便秘が代表的である。

### 2. 認知機能障害

パーキンソン病においては当初伴わないとされていた認知症は, 現在では高率に合併するものと認識されている。また, 認知症がパーキンソン病症状と同時に先行する場合は臨床的にはレヴィ小体型認知症 (DLB) とされ, パーキンソン病の経過中に認知症が出現する症例が Parkinson disease with dementia (PDD) と呼ばれる。

### 3. 精神症候

パーキンソン病の精神症状としては頻度の高いものとして不安や抑うつといった気分障害が挙げられ, 発症の生涯危険度は約60%とされている。アパシー (感情鈍麻) やアンヘドニア (快楽喪失) とよばれる大うつ病の部分症状が主体となる一方で, 自殺念慮などは内因性うつ病に比べて少ないといわれている<sup>23)</sup>。

### 4. 睡眠障害

パーキンソン病において様々な睡眠障害を呈することが知られている。入眠障害, 頻回覚醒のいずれのパターンも認められる<sup>24)</sup>。さらに, パーキンソン病ではREM睡眠期行動異常を高頻度に伴うことがとされる。また, 感覚障害である Restless legs 症候群を伴うことも知られており, 睡眠の妨げとなることがある。

### 5. 感覚障害

パーキンソン病の症状として感覚障害の存在は古くから指摘されている。特に嗅覚および味覚の低下, また, 痛みやしびれなどを四肢体幹で訴えることも少なくない。

嗅覚低下は自覚が乏しいケースもあるが, 運動症状が比較的軽度な時点で, 運動症状に先行して出現するとされ, 80%以上の症例に合併するとされる<sup>25, 26)</sup>。また, 嗅覚低下は味覚低下とあいまって食欲低下にも結びつきうることも指摘される。一方, 重度の嗅覚低下がパーキンソン病における認知症合併および運動症状面での予後不良の予測因子とする報告もあり, 注目を浴びている<sup>27)</sup>。

## 文 献

- 1) Parkinson J: An Essay on the Shaking Palsy. London: Sherwood Neely, and Jones 1817.
- 2) 豊倉康夫, 他: Parkinson 病の原著と全訳, 三共, 1974.
- 3) 日本神経学会監修/「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会編集: パーキンソン病診療ガイドライン 2018, 医学書院, 2018.
- 4) Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, et al: The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol*, 47(2): 495-508, 2013.
- 5) 小阪憲司, 松下正明, 小柳新策, 他: “Lewy 小体病”の臨床病理学的研究. *精神神経誌*, 82(5): 292-311, 1980.
- 6) Kosaka K, Diffuse Lewy body disease in Japan, *J Neurol*, 237(3): 197-204, 1990.
- 7) Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al: The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 23(6): 837-844, 2008.
- 8) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65(12): 1863-1872, 2005.
- 9) Braak H, et al: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24(2): 197-211, 2003.
- 10) Wakabayashi K, et al: Involvement of the peripheral nervous system in synucleinopathies, tauopathies and other neurodegenerative proteinopathies of the brain. *Acta Neuropathol*, 120(1): 1-12, 2010.
- 11) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, et al: 123I-metaiodoben-zylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67: 189-194, 1999.
- 12) 織茂智之: パーキンソン病における MIBG 心筋シンチグラフィの意義. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩*, 64(4): 403-412, 2012.
- 13) Nakashima K, Maeda M, Tabata M, et al: Prognosis of Parkinson's disease in Japan. Tottori University Parkinson's Disease Epidemiology (TUPDE) Study Group. *Eur Neurol*, 38(Suppl 2): 60-63, 1997.
- 14) Beyer MK, Herlofson K, Arslan D, et al: Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 103(1): 7-11, 2001.
- 15) Fall PA, Saleh A, Fredrickson M, et al: Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease: a 9-year follow-up. *Mov Disord*, 18(11): 1312-1316, 2003.
- 16) Pfeiffer RF: Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2(2): 107-116, 2003.
- 17) Baijens LW, Speyer R: Effects of therapy for dysphagia in Parkinson's disease: systematic review. *Dysphagia*, 24(1): 91-102, 2009. doi: 10.1007/s00455-008-9180-1. Epub 2008 Oct 18. Review.
- 18) van Hooren MR, Baijens LW, Voskuilen S, et al: Treatment effects for dysphagia in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*, 20(8): 800-807, 2014.
- 19) El Sharkawi A, Ramig L, Logemann JA, et al: Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT): a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72(1): 31-36, 2002.
- 20) Manor Y, Mootanah R, Freud D, et al: Video-assisted swallowing therapy for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 19(2): 207-211, 2013.
- 21) Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease: The Unified Parkinson's Disease

- Rating Scale (UPDRS) : status and recommendations. *Mov Disord*, 18 : 738-750. 2003.
- 22) Kashiwara K, Kondo T, Mizuno Y, et al : Official Japanese Version of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale : validation against the original English version. *Mov Disord Clin Pract*, 1(3) : 200-212, 2014.
- 23) Martínez-Martín P, Damián J : Parkinson disease : Depression and anxiety in Parkinson disease., *Nature Reviews Neurology*, 6(5) : 243-245 2010.
- 24) Askenasy JJ : Sleep in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 87(3) : 167-70. 1993.
- 25) Doty RL, Deems DA, Stellar S : Olfactory dysfunction in parkinsonism : a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*, 38(8) : 1237-1244, 1988.
- 26) Chaudhuri KR, Schapira AH : Non-motor symptoms of Parkinson's disease : dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*, 8(5) : 464-474, 2009.
- 27) Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, et al : Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease : a 3 year longitudinal study. *Brain*, 135(Pt1) : 161-169, 2012.