

パーキンソン病と レビー小体型認知症の基礎と臨床

Basic and clinical research of Parkinson's disease and
dementia with Lewy bodies

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

望月秀樹*

パーキンソン病の初期診断と非運動症候

神経変性疾患であるパーキンソン病 (PD) やレビー小体型認知症 (DLB) は、新しい治療薬なども増え日常診療レベルは向上している。しかし、いまだに症状の進行を抑制するような薬剤はなく、進行制御薬の開発が全世界で進行している。PD や DLB に対し将来的な進行抑制可能な薬剤による初期治療を行うためにも、早期診断や進行過程の客観的な評価の重要性が指摘されている。

2012年 Stern らは、*Toward a redefinition of Parkinson's disease* というタイトルの論文を発表した。その内容としては、*A new definition of PD* として PD を次の3つの stage に分類している。Phase 1 を preclinical PD、Phase 2 を premotor PD、Phase 3 を motor PD と名付け、

初期病変でもある程度診断が可能である事を提唱している。Diagnosing phase 1 PD とは、PD 症状がない場合でも分子マーカーや画像マーカーが存在する時には、PD 特異的な病理所見があると考えられ、その時期もパーキンソン病とみなすべきだという提案だ。具体的には、分子マーカーとして髄液 α -synuclein の測定や、画像マーカーとして黒質の超音波、DA transporter を中心とした PET や SPECT、MIBG SPECT などの変化を認めた時には、臨床症状がなくても発症早期に PD と診断可能であると述べている。その理由としては、連続病理解剖の詳細な報告を Braak らが行い、PD の症状の伸展と α -synuclein の病理学的な広がりを示した Braak stage 分類 (図 1) が広く受け入れられるようになったためである。MIBG 検査では、

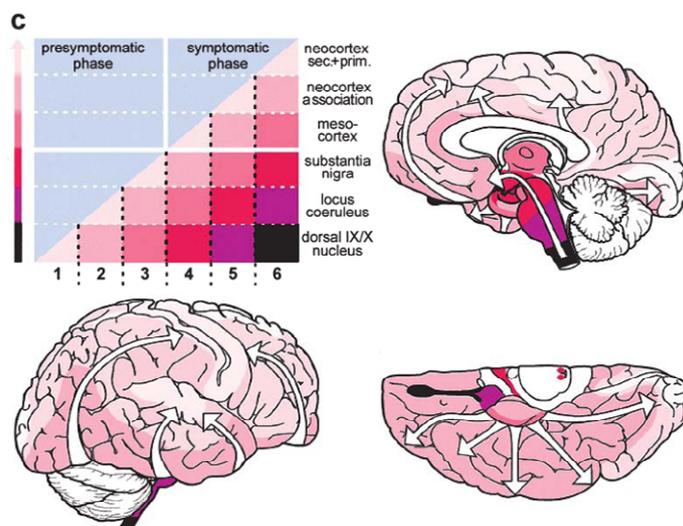


図 1 Braak stage 分類

* Hideki Mochizuki, M.D., Ph.D.: Professor, Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine.

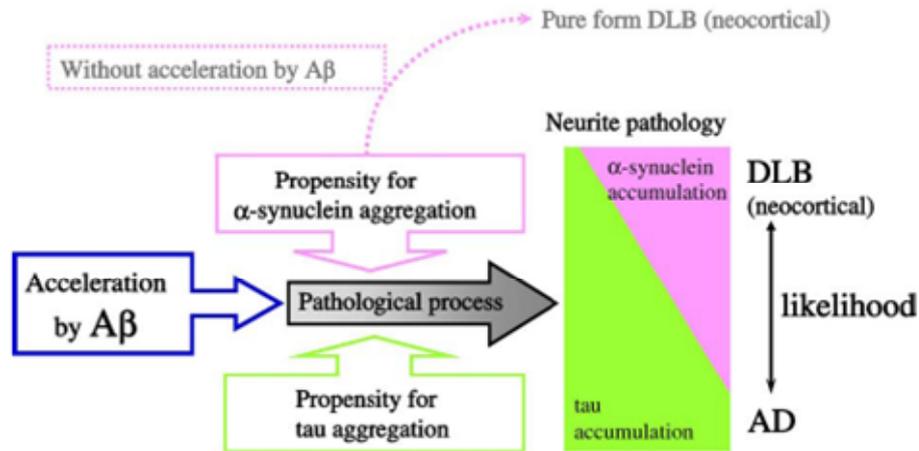


図2 α -synuclein と tau の相互作用 (文献1より引用)

PD 発症早期から無集積や高度低下を来す事が確認されており、PD の早期診断に大変有用な検査である。PD は、黒質神経細胞に α -synuclein が蓄積し、それが黒質の神経細胞脱落と非常に密接に関わっている因子である事が知られているが、早期から心臓の交感神経にも α -synuclein が蓄積することが病理学的に確認され、MIBG 所見を反映していると思われる。Phase 2 としては、病理変化が推測される初期の非運動症候のみを認め、運動症候が出現していない症例を示している。すなわち、運動症状のない場合でも嗅覚障害、便秘の既往、レム睡眠行動異常症、不安感やうつ症状を認めた場合に preclinical PD での診断マーカーとあわせる事で PD の診断が可能となると述べている。これは、やはり近年早期 PD で嗅球や腸管神経叢に α -synuclein の蓄積が多数報告されたことにより、PD 病態と α -synuclein 病理の関連がこの時期においても確認されたためであろう。Phase 3 は、PD の通常の診断基準で、James Parkinson が記載したような運動症状を中心とした古典的な症状から始まるタイプを示している。James Parkinson の原著では、PD の症状には認知症や知覚障害などは認めないと記載され、長い間そう信じられていた。しかし、この論文では、自律神経症状、知覚障害、認知症も PD の症状として現在は認識されていることが強調されている。症状の伸展とともに認知症が出現し、それらの病理学的検討では大脳皮質にも α -synuclein の沈着が認められ、その相関はすでに確認されているからである。この論文では、早期に診断することを強要しているのではなく、病理学的な変化は PD 運動症状発症前に生じている事を示唆している。

DLB も同様に早期から、MIBG が低下している事が知られており AD との鑑別にも診断マーカーとして利用されている。DLB も PD と同様 α -synuclein の沈着が神経細胞内に認められる事により α -synucleinopathy として共通の病態の存在が指摘され、その病変の連続性が病気の伸展として理解されてきた。このように PD, DLB の病態の伸展が α -synuclein の伸展形式と密接に関連する、そのシステムを解明するために多くの研究が進められている。我々も、東京都医学総合研究所の秋山治彦先生との共同研究で DLB と AD の病理学的な観察を α -synuclein と tau のニューライトを中心とした解析を行った¹⁾。 α -synuclein 凝集には tau や β -amyloid の凝集が関連している可能性について指摘した (図2)。 α -synuclein などの神経細胞内蛋白凝集の機序を検討する事で、PD や DLB における発症機序や治療の解明に繋がる。神経変性疾患である PD や DLB は、早期から正確な診断をし、将来的には早期に進行抑制剤で治療できることが期待される。

文献

- 1) Obi K, Akiyama H, Kondo H, Shimomura Y, Hasegawa M, Iwatsubo T, Mizuno Y, Mochizuki H. Relationship of phosphorylated alpha-synuclein and tau accumulation to Abeta deposition in the cerebral cortex of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol.*; 210(2):409-20, 2008

この論文は、平成 24 年 6 月 30 日 (土) 第 19 回近畿老年期認知症研究会で発表された内容です。