
パーキンソン病における 認知機能障害

Cognitive impairment in Parkinson's disease

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院神経内科

頼高朝子*

1. はじめに

パーキンソン病 (PD) は 10 万人に 150 人とされるアルツハイマー型認知症 (AD) に次ぐ高頻度の神経変性疾患である。PD に伴う認知機能障害は Parkinson の原著では語られず、以前の成書でも触れられることはなかった。が、近年は認知障害が、比較的早期から起こり、PD における認知機能障害はその予後を決定する因子として注目されている。

2. PD の認知機能障害のリスク

Microtubule-associated protein tau (MAPT) H1 genotype は H2 type に比べて Lewy 病理を促進させ¹⁾、4repeat tau の発現を 20% 増加させ²⁾、Glucocerebrosidase gene 変異のある Gaucher 病患者と Glucocerebrosidase gene 変異ヘテロのキャリアーでは、正常コントロールに比べて 2 年間の経過で嗅覚障害、うつ、運動スコア、MMSE がより悪化した等の遺伝子レベルのリスクが示されている³⁾。

運動症状発症前の非運動症状として重度の嗅覚障害を伴うと認知機能が 3 年以内に出現した⁴⁾。REM 睡眠行動異常症 (RBD) を伴う症例ではコリン系ニューロンの機能が著明に低下しており⁵⁾、RBD を伴わない PD では、Mild Cognitive Impairment (MCI) の頻度が 11% に対し RBD を伴う PD 患者では 73% と著しく増加した。MIBG 心筋シンチグラフィの低下の著しい群、起立性低血圧のある群では認知

症のリスクは高いことが知られている。

運動症状としては姿勢反射障害、歩行障害・Postural instability and gait difficulty (PIGD) score が高いほど脳内 Amyloid- β 沈着は増加し⁶⁾、姿勢反射障害、歩行障害優位の無動・筋強剛 (PIGD) 型は振戦が優位の症状となる振戦型に比べて認知症のリスクは高い⁷⁾。

3. PD に伴う軽度認知機能障害・認知症の経過

生前に PD の運動症状のなかった剖検例で Lewy body が証明される Incidental Lewy body disease では生前の trail making test B が低下し⁸⁾、Honolulu-Asia Aging Study では PD 発症の 8 年前から遂行機能障害が認められおり⁹⁾、運動症状発症前より認知機能障害は存在している。MCI は PD の 2~3 割にみられ、non amnesic single domain が多く、MCI から認知症を伴う PD・dementia with Parkinson's disease (PDD) への移行は 98.9/1000person-years であった。認知機能が正常に戻ったのは 2.3/1000person-years でみられたが、3~5 年後には MCI のほとんどが PDD となっていた¹⁰⁾。Sydney study では平均 10.9 年目で認知症を合併し、83% が認知症となった¹¹⁾。死亡時からさかのぼるとどの発症年齢群も亡くなる 3 年前に認知症を発症し、高齢発症の PD では短期間で認知症を発症し¹²⁾、発症年齢は早期認知症発症のリスクとなる。

* Asako Yoritaka MD, PhD.: Department of Neurology, Juntendo University Koshigaya Hospital

4. 認知機能障害に伴う症状

PDの認知機能障害は遂行機能障害、注意力障害、思考速度の低下・bradyphrenia、視空間認知能力の低下が特徴である。

アパシーは意欲、興味の減退の結果、動作、思考などの目的を持った行動の減退、感情の平坦化を伴い約40%のPDに合併し、運動機能障害に関係なく認知機能障害と平行する¹³⁾が、疾患特異性はない。

精神症状の中でPDに最も多いのが幻視であり、幻聴、体感幻覚、幻臭、妄想も伴うことがある。認知機能低下が生じていなくても2割に精神症状は認められる¹⁴⁾、認知症と幻覚はほぼ同じ頻度で増加している¹¹⁾。

認知機能障害とは異なるが、病的賭博、強迫的性行動、強迫的購買、むちゃ食い、薬の過剰摂取等の衝動性障害は未治療のPD患者ではpunding(反復常同行動)以外是一般人口と頻度の違いはなく、薬剤の関連が示唆されており、ドパミンアゴニストの減量により改善することが知られている。うつやアパシーがあるほど合併しやすい。病的賭博を伴うPD患者では、腹側被蓋野-側坐核ドパミン投射系のドパミントランスポーターの低下とシナプスのドパミンの増加が認められ、前頭葉機能の視覚認知障害、認知機能の柔軟性が障害されている¹⁵⁾。

5. PDに伴う認知症の病理変化

Lewy病理はPDの認知症に最も関連し、皮質全体のLewyの濃度にPDDは関連する¹⁶⁾。 α -synucleinマウスモデルの海馬の α -synucleinを一部除くことにより記憶を改善させた¹⁷⁾。一方でCortical A β score, Braak Alzheimer's disease stage, Braak Parkinson's stage, cortical Lewy body scoreの中で認知症に関係するのはtotal cortical A β scoreであり、PDの α -synucleinのBraak stageは認知症の有無やMMSEに関連はせず、皮質のAmyloid- β plaque scoreはその局在よりは濃度に認知症の有無は関連した¹⁸⁾。お互いの病理変化は関連し¹⁸⁾、より早い認知症発症には皮質のNFTの濃度が関連した¹⁹⁾。発症年齢は認知症発症と相関しAmyloid- β plaqueのリスクを相殺する¹⁸⁾。一方血管障害による病理変化は認知症発症に影響はしなかった^{13, 20)}。

6. PDDの治療

PDDではパーキンソンニズムに対する治療薬の中で抗コリン剤は使用しない方が望ましい。幻覚などの精神症状が生じた場合は抗コリン剤、アマンタジ

ン、セレギリンの順に中止し、改善しない場合はドパミンアゴニスト、エンタカポン、ゾニサミド、イストラデフィリン等も減量又は中止し、レボドパ中心の治療となる。

現在、PDの認知症に対する治療として保険収載があるものはないが、レビー小体型認知症に対してドネペジルが使用可能である。ドネペジルは認知機能のみでなくPIGD型の転倒を減少させるという効果もみられた²¹⁾。リバスチグミンはPDの認知症に対して海外では認可されており、注意反応時間を改善させ²²⁾、ADよりもPD患者のAlzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive sub-scaleを改善させた。メマンチンの少数のprospective studyではメマンチン投与により改善効果を認めた群では生命予後がよい傾向にあった²³⁾。

7. おわりに

PDは早期から遂行機能障害を伴い、PD発症年齢や伴う症状などにより認知症の予側は可能であり、PDの治療構成を考慮し社会的環境の整備を行って行くことが重要である。認知症の予防薬はまだないが、今後の開発に期待したい。

8. 文献

- 1) Colom-Cadena et al. J Neuropathol Exp Neurol 2013;72:1203-12
- 2) Williams-Gray CH, et al. Brain 2009;132:2958-69
- 3) Beavan M, et al. JAMA Neurol 2015;72:201-8
- 4) Baba T, et al. Brain. 2012;135:161-9
- 5) Kotagal V, et al. Ann Neurology 2012;71:560-8
- 6) Muller MLTM et al. Move Disord 2013;13:296-301
- 7) Baumann CR, et al. Mov Disord. 2014;29:207-13
- 8) Adler CH, et al. Mov Disord 2010;25:642-6
- 9) Ross GW et al. Parkinsonim Relat Disord 2012; 18:s199-202
- 10) Pedersen KF et al. JAMA neurology 2013; 70:580-586
- 11) Hely MA, et al. Mov Disord 2008;23:837-44
- 12) Kempster PA, et al. Brain 2010;133:1755-62
- 13) Dujardan K, et al. Mov Disord 2007;22:778-84
- 14) Lee AH et al. Mov Disord 2012;27:858-68
- 15) Santangelo G, et al Movement Disord 2009;24: 899-905
- 16) Irwin DJ, et al. Ann Neurol 2012;72:587-98
- 17) Lim Y, et al J Neurosci 2011;31:10076-87
- 18) Compta Y, et al. Brain 2011;134:1493-505

- 19) Irwin DJ, et al. Ann Neurol 2012;72:587-98
- 20) Halliday G, et al. Acta Neuropathol 2008;115:409-15
- 21) Chung KA, et al. Neurology 2010;75:1263-9
- 22) Possin KL, et al. Mov Diord 2013;28,1384-90

- 23) Stubendorff K et al. BMJ 2014;4:e005158

この論文は、平成 27 年 4 月 25 日(土)第 20 回中・四国老年期認知症研究会で発表された内容です。