

### 3. MRI

MRI画像はADEMの診断にきわめて有用ではあるが、MSとの鑑別は必ずしも容易ではない。両疾患とも、T2強調画像、fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)で大脳深部白質、皮質下白質に加え、脳幹、小脳、脊髄に散在性の高信号領域が認められる。しばしば大脳基底核・視床にも病変を生じるが、ADEMではMSに比べ、比較的大きな左右対称性の視床病変を認める場合が多い(図1)。脳室周囲白質や脳梁にも病変を認めるが、ADEMではMSでよく見られる脳梁から長軸方向に伸びるいわゆる“Dawson's finger”の形状を呈することは少ない<sup>16)</sup>。病変周囲は浮腫状でMSで見られる辺縁がシャープな楕円形の病変が見られることは少ない。多くは、症状の軽快とともに6ヵ月以内に消失するが、残存する場合もある。通常、ガドリニウムによる増強効果が見られるが、増強されない場合もある<sup>3,16)</sup>。

脊髄MRIでは胸髄中心に脊髄の腫脹を伴う大きな病変を生じる場合があるが、このような場合は、胸髄を中心とした3椎体長以上に及ぶ縦長の病変を呈することを特徴とする、抗アクアポリン4抗体陽性のNMOとの鑑別が重要である。

最近、ADEMにおいても新たな手法を用いた画像解析がなされている。Proton MR spectroscopyでは、急性期のT2高信号病変部で、cholineの増加を伴わないN-acetylaspartate (NAA)の低下およびlactateの増加が見られる<sup>2,15)</sup>。T2強調画像では同様のパターンを呈するADEMおよびMSの大脳基底核病変について、diffusion tensor imaging (DTI)を用いることで両者の鑑別が可能とする報告がある<sup>6)</sup>。また、magnetization transfer imagingやDTIにより、MSではしばしば異常を呈するnormal-appearing white matterがADEMでは正常であること、quantitative MRIで、MSでは発症時にすでに脳室拡大や灰白質のvolume減少が見られるのに対し、ADEMでは異常がないことなどが鑑別に役立つ<sup>4,9)</sup>。

### 4. 病理

ADEMの中枢神経病理としては、静脈周囲性の炎症所見が主体であり、その周囲に狭い範囲で

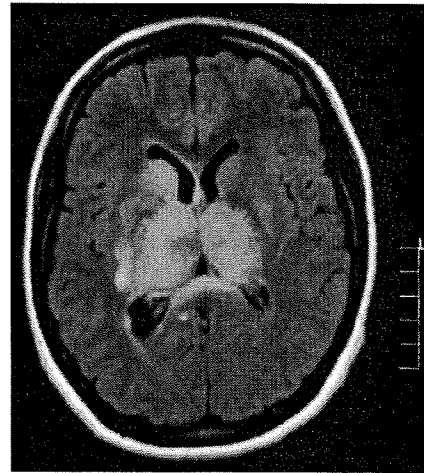


図1 ADEMのMRI (FLAIR)  
両側性に視床を中心とした病巣が見られる。

脱髄所見が見られる。MSでも血管周囲性に炎症所見を認めるが、MSの場合は脱髄病変が明瞭に見られ、ここではマクロファージの浸潤やアストログリアの増加があり、ADEMとは異なる所見を呈する<sup>14)</sup>。

ADEMの病理所見は、神経組織由来の蛋白・ペプチドをアジュバントとともに動物に免疫して作成されるexperimental allergic encephalomyelitis (EAE)に類似することから、EAEはADEMそしてMSのモデルとして、その病態・発症機序に関する様々な研究がなされている。

### 5. ADEMの亜型

特殊病型として、急性出血性白質脳炎 (acute hemorrhagic leukoencephalitis: AHLE) (Hurst型)が知られている。1941年、Hurstにより剖検報告がなされた2例に端を発したもので、呼吸器疾患罹患後に局所神経症状を伴う脳症を発症し、急性の経過で死亡した症例であり、ADEMの激症型と考えられる<sup>7)</sup>。

典型例では、呼吸器感染が先行し、頭痛、発熱、めまいで発症、見当識障害、錯乱状態を呈し数時間以内に傾眠、昏迷、昏睡に至る。片麻痺やけいれん、失語、構音障害、髄膜刺激症候を呈する例もある。急速に進行し発症後平均6日で死亡

に至る。稀に緩徐進行性の場合がある。末梢血で多形核球優位の白血球増多があり、髄液では圧亢進、好中球優位の細胞増多、蛋白増加、時に出血性で赤血球の混在が見られる。MRI画像は、大脳白質中心に癒合性、非癒合性のT2高信号病変を認め、時に出血性病変を認める。造影剤での増強効果ははっきりしないこともある。一般的には各種治療にもかかわらず不幸な転帰をとる場合が多いとされるが、高用量ステロイド、グリセロールなどの高浸透圧薬、減圧開頭、低体温療法、血漿交換療法などの組み合わせにより救命し得た例の報告が散見されるようになった。

病理学的には、半卵円中心に内包や脳幹にまで広がる浮腫性白質壊死を特徴とし、血管周囲の好中球を主体とした細胞浸潤と出血巣を伴う小静脈性血管壊死、脱髄などの所見を認める。

#### IV. ADEMの診断、鑑別診断

ADEMは、ウイルスや細菌感染後（感染後ADEM）、あるいはワクチン接種後（予防接種後ADEM）などに急性の経過で、中枢神経組織に炎症性散在性白質病変を生じ、単相性の経過をとる免疫性脱髄疾患である（表2）。しかしながら、急性の散在性中枢病変を呈する脳症には様々な原因が考えられることから、病初期には多くの疾患を速やかに鑑別する必要がある。特に、治療上急を要するものとして、細菌性・ウイルス性・真菌性髄膜脳炎の鑑別を要し、髄液検査・画像検査を行うとともに、治療的診断も兼ねて抗生剤や抗真菌薬が投与されることが多い（表3）。MRIで局所性の大きな病変が見られる場合は、脳腫瘍、脳膿瘍、結核腫、トキソプラズマ感染症などの鑑別が必要となる。視床の左右対称性の病変の場合、急性壊死性脳症、大脳深部静脈血栓症、高ナトリウム血症、橋外髄鞘崩壊症、日本脳炎後脳症などが、線条体病変の場合は、organic aciduria、溶連菌感染後ADEM、線条体壊死などが鑑別の対象となる。

2007年のInternational Pediatric MS Study GroupがADEMを3つの群に分けたが<sup>11)</sup>、recurrent ADEMあるいはmultiphasic ADEMと

表2 本邦 ADEMの診断基準（文献12より引用）

- |   |
|---|
| 1) 急性脳炎、脳脊髄炎で散在性症候を呈する<br>1) を満たし、かつ以下の2)~4) のうち1項目以上を満たすもの |
| 2) 髄液細胞数増加  |
| 3) 単相性経過  |
| 4) MRIで多発性病変  |

分類されたものについては、MSとの鑑別が困難な例があり、画像、臨床像、経過を踏まえて慎重に判断する必要がある。また、multiphasic ADEMがMSと異なるか否かについては、病理所見を踏まえた鑑別が充分なされておらず、いまだ議論のあるところである。

#### V. ADEMの治療

ADEMは比較的頻度が低く、初期にはMSやウイルスの直接感染が否定できない場合もあり、治療標準化に関する研究はまだなされていない。現在、主に用いられている治療法を列挙する。

##### 1. 副腎皮質ホルモン

急性期治療の第一選択薬として用いられることが多いのが、methylprednisolone療法であり、通常1,000mg/日を3日から5日間点滴静注、後療法として経口prednisoloneを用いて2週間~2ヵ月で漸減する。

##### 2. 免疫グロブリン

ステロイドパルス療法への反応が不良の場合、使用されることが多い。予防接種後ADEMでは免疫グロブリン大量療法が第一選択となることもある。通常、1~2g/kgを1回あるいは3~5日間連続で静脈内投与を行う。

##### 3. 血漿交換

狂犬病ワクチン接種後、血清中にミエリン塩基性蛋白やガラクトセレブロシドに対する抗体産生が証明された例があることから、血清中に抗体が生じていることを想定して、これらの抗体除去を

表3 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) と急性ウイルス性脳炎 (AVE) の鑑別 (文献5より引用改変)

	ADEM	AVE
好発年齢	小児	小児から高齢者
ワクチン接種	+	-
先行感染	+	-/+
視神経炎	+/-	-
脊髄炎	+/-	-
末梢血 WBC 増加	+/-	+
髄液		
単核球・蛋白増加	+	+
ウイルス培養・PCR 陽性	-	+
MRI (T2)	多発性病変	単発またはびまん性病変
病理	両側深部白質・基底核・脳幹・脊髄 細静脈周囲の炎症・脱髄・浮腫	大脳皮質灰白質・皮質直下白質 血管周囲炎症・脳実質内炎症・ 神経細胞/グリア壊死・浮腫・封入体

目的に血漿交換療法が行われることがある。通常14日間に7回の血漿交換を行う。早期に施行すると、経過が良好であるとの報告もある。

#### 4. その他

ステロイドが無効、あるいは投与困難例に対し mitoxantrone や cyclophosphamide などの免疫抑制剤を投与することもある。

### VI. ADEM の予後

予後についての大規模スタディはない。少数例での調査としては、日本、インド、ロシアでの報告がある。小児 ADEM では無治療の場合でも数週間の経過で徐々に軽快し、50~70%の例ではほぼ完全に回復するとされ、一部の例では MRI に病変が残存する。モスクワのグループは、小児90例の ADEM について、先行感染別に予後調査を行った。明らかな先行感染がない場合の改善は70%、水痘・風疹感染後 ADEM での回復は43~54%で、数週の経過ではほぼ完全回復が得られた<sup>8,10,17)</sup>。

急性期にステロイドパルス、ガンマグロブリン、その他の治療を加えた例では一般に治療経過が短縮され、その後の経過も良い。しかしながら、小児例で遅発性にけいれんを生じた例もある。行動異常や注意集中困難を呈し、後遺精神症

状が残った例は4~50%との報告もある(表1)。

欧米の調査では、予防接種後 ADEM の死亡率は30~50%と高率であり、回復後にけいれんや知能障害、行動異常を後遺症として残す例があることが指摘されている。一方、感染後 ADEM の場合、例えば、麻疹感染後 ADEM では25%が死亡、30~35%は後遺症を残す。しかし、麻疹感染後 ADEM の発症率は1例/1,000例であるのに対し、麻疹ワクチン接種後 ADEM は1例/100万例とされることから、ワクチン接種により ADEM の発症率は飛躍的に抑制されるということになる<sup>1)</sup>。

### VII. ADEM の病態機序

ADEM と類似の病態により発症すると考えられている EAE では、ミエリン塩基性蛋白、ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白やプロテオリピッド蛋白などの髄鞘蛋白をアジュバントとともに動物に免疫して発症させることのできる脳脊髄炎である。単相性の臨床経過をとることや病理組織学的所見でも ADEM と EAE は類似性が見られる。ADEM では、感染後、ワクチン接種後に脳脊髄炎を発症することから、何らかの神経組織抗原に対して自己免疫機序により発症すると考えられている。

## 文 献

- 1) Bennetto, L. and Scolding, N.: Inflammatory/post-infectious encephalomyelitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 75(Suppl.1); i22-28, 2004.
- 2) Bizzi, A., Ulug, A.M., Crawford, T.O. et al.: Quantitative proton MR spectroscopic imaging in acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.*, 22; 1125-1130, 2001.
- 3) Dale, R.C., de Sousa, C., Chong, W.K. et al.: Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*, 123; 2407-2422, 2000.
- 4) Dalton, C.M., Chard, D.T., Davies, G.R. et al.: Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain*, 127; 1101-1107, 2004.
- 5) Davis, L.E.: Diagnosis and treatment of acute encephalitis. *Neurologist*, 6; 145-159, 2000.
- 6) Holtmannspotter, M., Inglese, M., Rovaris, M. et al.: A diffusion tensor MRI study of basal ganglia from patients with ADEM. *J. Neurol. Sci.*, 206; 27-30, 2003.
- 7) Hurst, E.W.: Acute haemorrhagic leucoencephalitis; a previously undefined entity. *Med. J. Aust.*, 2; 1-6, 1941.
- 8) Idrissova, Z., Boldyreva, M.N., Dekonenko, E.P. et al.: Acute disseminated encephalomyelitis in children; clinical features and HLA-DR linkage. *Eur. J. Neurol.*, 10; 537-546, 2003.
- 9) Inglese, M., Salvi, F., Iannucci, G. et al.: Magnetization transfer and diffusion MR imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.*, 23; 267-272, 2002.
- 10) Kimura, S., Nezu, A., Ohtsuki, N. et al.: Serial magnetic resonance imaging in children with postinfectious encephalitis. *Brain Dev.*, 18; 461-465, 1996.
- 11) Krupp, L.B., Banwell, B. and Tenenbaum, S., for the International Pediatric MS Study Group.: Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related childhood disorders. *Neurology*, 68(suppl.2); S7-S12, 2007.
- 12) 葛原茂樹: 成人の急性ウイルス脳炎と急性散在性脳脊髄炎. *Neuroinfection*, 12; 3-10, 2007.
- 13) Leake, J.A.D., Albani, S., Kao, A.S. et al.: Acute disseminated encephalomyelitis in childhood; epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 23; 756-764, 2004.
- 14) Lucchinetti, C.F., Parisi, J. and Bruck, W.: The pathology of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.*, 23; 77-105, 2005.
- 15) Mader, I., Wolff, M., Nagele, T. et al.: MRI and proton MR spectroscopy in acute disseminated encephalomyelitis. *Childs Nerv. Syst.*, 21; 566-572, 2005.
- 16) Mikaeloff, Y., Adamsbaum, C., Husson, B. et al.: MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain*, 127; 1942-1947, 2004.
- 17) Murthy, J.M., Yangala, R., Meena, A.K. et al.: Acute disseminated encephalomyelitis; clinical and MRI study from South India. *J. Neurol. Sci.*, 165; 133-138, 1999.
- 18) Nakayama, T. and Onoda, K.: Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine*, 25; 570-576, 2007.
- 19) Tenenbaum, S., Chamoles, N. and Fejerman, N.: Acute disseminated encephalomyelitis; a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*, 59; 1224-1231, 2002.
- 20) Tenenbaum, S., Chitnis, T., Ness, J. et al.: Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*, 68 (Suppl.2); S23-S36, 2007.

## 傍腫瘍性辺縁系脳炎

犬塚 貴\*

抄録：腫瘍に対する免疫反応が自己の神経組織を傷害して生じると考えられている神経障害を傍腫瘍性神経症候群という。このうち大脳辺縁系を主病変とするものを傍腫瘍性辺縁系脳炎と呼び、記憶、情動、自律神経機能の障害、けいれん発作、うつ、幻覚、性格変化などを呈する。精神・行動異常で発症したり、これらが前景に立つことがあり、精神科医を初診することが多い。全例ではないが、患者の血液・髄液中には、腫瘍と神経組織の共通抗原に対する自己抗体（抗腫瘍／神経抗体）が検出される。本症に特異性の高い自己抗体がすでにいくつか見出されており、抗体の種類と合併腫瘍の種類との間に一定の傾向がある。多くの場合、悪性腫瘍が見つかる前に、精神・神経症状が急速に出現するので、自己抗体の検出は本症の診断と、潜在腫瘍のマーカーとして臨床的に重要である。徹底的な腫瘍検索を行い、早期に腫瘍を除去し強力な抗免疫療法を行い改善した症例が報告されている。

精神科治療学 24(11) : 1315-1320, 2009

Key words : onco-neural antibody, convulsion, paraneoplastic syndrome, limbic encephalitis, behavioural and psychiatric symptoms

### I. はじめに

腫瘍に関連する神経障害のうち、直接浸潤や転移、栄養・代謝・血管障害、化学療法や放射線治療の副作用、日和見感染によらず、腫瘍の遠隔効果によると考えられるものを傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome : PNS) と呼んでいる<sup>6,16)</sup>。遠隔効果の実態として、近年、免疫学的機序が推測され、腫瘍に対する免疫反応が自己の神経組織を傷害していると考えられている。その根拠として神経傷害部のリンパ球浸潤、

血液・髄液中に検出される腫瘍と神経組織の共通抗原に対する自己抗体（抗腫瘍／神経抗体）、神経抗原に対する細胞傷害性 T 細胞の存在、などが挙げられている。PNS の神経症候は多様であるが、表 1<sup>10)</sup> のように典型的な症候がいくつか挙げられており、腫瘍の種類、自己抗体（抗腫瘍／神経抗体）の種類との間におおよそ一定の傾向がある。神経症候の発症と進行は一般に急性または亜急性であるが、慢性例や自然軽快例もある。これら典型的な神経症候は傍腫瘍性でなくても起こりうるものである。しかし PNS の 60% 以上で神経症候の発現が腫瘍の発見に先立つことが知られており、経過と症候から PNS を疑い腫瘍の検索を行うことが重要である。PNS は全悪性腫瘍例の約 1% に生じる稀な病態であるが、自己抗体（抗腫瘍／神経抗体）が現在の検出法で検出されない場合もあり、実際の頻度はもっと高いと考えられる。PNS の診断基準が 2004 年に欧米の研究

Paraneoplastic limbic encephalitis.

\*岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野  
〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1-1

Takashi Inuzuka, M.D., Ph.D.: Department of Neurology and Geriatrics, Gifu University Graduate School of Medicine, 1-1, Yanagido, Gifu-shi, Gifu, 501-1194 Japan.

表1 傍腫瘍性神経症候群の典型的な神経症候と腫瘍, 抗神経抗体 (文献10を一部改変)

神経症候	症候	腫瘍	抗神経抗体
Lambert-Eaton 筋無力症候群	易疲労性, 下肢筋力低下. 筋電図で高頻度刺激による漸増現象	肺小細胞がん, ときに胃がん, 胸腺腫	抗 P/Q, 抗 N, 抗 L-VGCC ( $\alpha 1, \beta$ subunit), 抗シナプトタグミン, 抗 CV2/CRMP-5, 抗 amphiphysin, 抗 SOX1
亜急性小脳変性症 (PCD)	亜急性発症・進行性の四肢・体幹・言語の失調  and/or 脳幹脳炎	卵巣がんなどの婦人科系のがん, 乳がん	抗 Yo (pcd17/cdr62)*, 抗 cdr34
		Hodgkinリンパ腫	抗 Tr, 抗 mGluR1
		肺小細胞がん	抗 Hu, 抗 VGCC, 抗 CV2/CRMP-5
		乳がん	抗 Ri (Noval, Nova2)*
傍腫瘍性脳脊髄炎/感覚性ニューロノパチー	辺縁系脳炎, 脳脊髄炎, 小脳炎, 脳幹脳炎, 感覚性失調, 感覚/運動性ニューロノパチー  and/or 脳幹脳炎	肺小細胞がん, 稀に前立腺がん, 胃がん, 乳がん	抗 Hu, 抗 CV2/CRMP-5, 抗 amphiphysin, 抗 VGKC
		精巣がん 奇形腫	抗 Ma2/Ta 抗 NMDAR
傍腫瘍性オブスクロース/ミオクロース	不随意・不規則な衝動性眼球運動, ミオクロース, 失調	乳がん (腺がん)	抗 Ri (Noval)*
傍腫瘍性網膜変性症	羞明, 夜盲, 進行性視力低下, リング状暗点	肺小細胞がん, 婦人科系がん	抗 recoverin, 抗 Hsc70
		黒色腫	抗網膜双極細胞
Stiff-person 症候群	発作性有痛性筋痙攣, 筋硬直自律神経症状, 筋電図で持続性放電	大腸がん, 肺がん, Hodgkinリンパ腫	抗 GAD, 抗 gephyrin
		乳がん	抗 amphiphysin
ニューロミオトニア	筋痙攣, 仮性ミオトニア, ミオキミア	胸腺腫, 肺小細胞がん, Hodgkinリンパ腫	抗 VGKC, 抗 Cv2/CRMP-5

\*抗 Yo 抗体, 抗 Ri 抗体陽性者はほとんど女性である。CRMP-5=collapsin response-mediator protein-5; NMDAR=N-methyl-D-aspartate receptor; SCLC=small cell lung carcinoma; VGKC=voltage-gated potassium channel; REM=rapid eye movement

者から提唱されている<sup>8,19)</sup>。PNSを definite と possible に分け, 典型的症候である辺縁系脳炎, 亜急性小脳変性症, 亜急性感覚性ニューロノパチーなどを呈し, 5年以内に悪性腫瘍が明らかになるか, あるいは腫瘍の治療によって直接的に神経症候が改善する場合, または PNS に特異的な抗体 (Hu, Yo, Ri, Ma2/Ta, CV2/CRMP-5 [collapsin response-mediator protein-5], amphiphysin に対する抗体) が検出される場合に definite としている<sup>8)</sup>。

## II. 傍腫瘍性辺縁系脳炎 (paraneoplastic limbic encephalitis: PLE)<sup>1,9)</sup>

PNS の典型的な神経症候の一つで大脳辺縁系を主病変とする。大脳辺縁系は旧皮質, 古皮質, 扁桃核, 中隔核, 視床下部, 視床前核群, 海馬等からなり, 記憶, 情動, 自律神経機能と密接に関連する。したがって精神症状が前景に出る場合が多く, 他の精神疾患との鑑別がしばしば問題となるので精神科医が知っておくべき病態である。

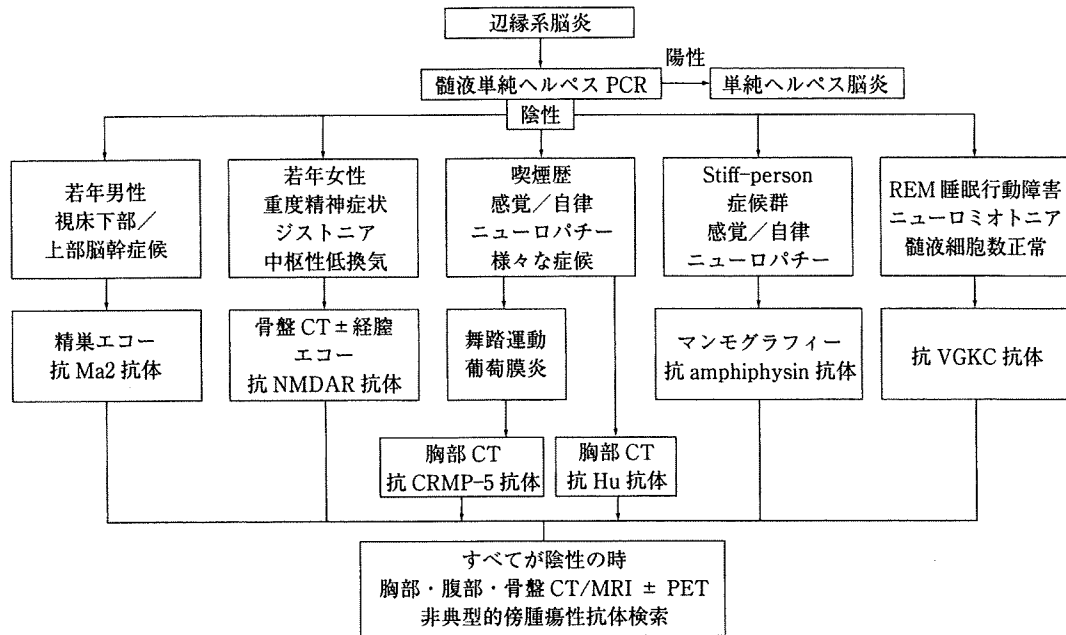


図1<sup>1)</sup> 辺縁系脳炎の鑑別

1. 初発症状と経過

数日から数ヶ月の経過で亜急性に起こる短期記憶の著明な低下や情動の変化，性格変化が特徴的である。けいれん発作も約半数で見られ，引き続いて認知機能の低下が起こることがある。うつ症状，幻覚，性格変化などの精神症状で潜在性に発症する場合もある。下記のように随伴する自己抗体の種類によっては，辺縁系脳炎に加えてその他の神経症候が目立つこともある。

2. 合併腫瘍

腫瘍の発見は神経症状の発症に遅れることが多いが，通常6ヶ月以内に明らかとなる，腫瘍の種類としては肺小細胞がん，その他の肺がん，精巣がん，乳がん，Hodgkinリンパ腫，奇形腫，胸腺腫が報告されている。

3. 診断と検査 (図1)<sup>1)</sup>

診断はヘルペス感染などによる，腫瘍と無関係な辺縁系を侵す疾患を除外すること，腫瘍の転移や治療の副作用による辺縁系障害を除外することが必要である。髄液検査は軽度のリンパ球増多，

蛋白・IgG増加を認める。抗VGKC(voltage-gated potassium channel)抗体陽性の辺縁系脳炎では低ナトリウム血症がしばしば認められる。頭部MRIのT2強調画像やFLAIR画像で，片側あるいは両側の側頭葉内側に高信号病変を認めることが多いが異常を認めないこともある。造影効果を伴うことも多い。FDG-PETで同部の代謝亢進を示すこともある。脳波は徐波化や側頭葉起源のてんかん波形を認める。血清・髄液にはいくつかの種類自己抗体(抗腫瘍/神経抗体)が検出されることがあり診断の根拠となる。しかし抗体が検出されないこともあるので，抗体陰性は本症を否定することにはならない。

4. 辺縁系脳炎によく見られる自己抗体(抗腫瘍/神経抗体)

抗Hu抗体，抗Ma2/Ta抗体，抗CV2/CRMP-5抗体，抗amphiphysin抗体，抗VGKC抗体，抗NMDAR抗体(本特集の前稿参照)があり，それぞれ症候や合併腫瘍の種類，治療予後に特徴がある(図1)<sup>1)</sup>。なお，以下の代表的な抗腫瘍/神経抗体(Hu, Ma2/Ta, amphiphysin, CV2/

CRMP-5, Yo に対する抗体) の検出用プロットがドイツの Ravo Diagnostika 社から発売されている。

#### 1) 抗 Hu 抗体<sup>7,13)</sup>

中枢および末梢の神経細胞核(核小体を除く)に発現する RNA 結合蛋白群を認識する。その代表的な蛋白である HuD は肺小細胞がんにも発現しており免疫反応の引き金になると考えられている。抗 Hu 抗体陽性の PNS の神経症候では感覚性ニューロノパチーが最も多く、辺縁系脳炎を主体とするものは約10%である。他に脳幹脳炎、小脳失調、自律神経ニューロパチーなどを呈することがある。抗 Hu 抗体陽性例の70%以上で肺小細胞がんが見られる。一般に抗 Hu 抗体陽性の PNS は、腫瘍の治療によっても進行が停止する程度で予後不良である。しかし神経症候が辺縁系脳炎のみに限局する場合には改善する傾向がある。また肺小細胞がんを伴う辺縁系脳炎でも抗 Hu 抗体陰性の場合には悪性腫瘍の治療により改善することが多い。

##### 〔症例1〕65歳男性

入院約1ヵ月前から複視と歩行時のふらつき感が出現、2週間後、近医での頭部 MRI T2強調画像で両側海馬、扁桃体に高信号を認めた。入院5日前から急に短期記憶障害や錯乱が始まり、入院時には、少し前に会った人を覚えていない状態であった。病室で「隣に人がいるがベランダを越えないと行けない」などと言ったり、用もないのに他人のベッドに近づいたり、大声を出すことがあった。また複視の悪化、構音・嚥下障害、左上下肢のしびれなど脳幹症状も引き続いて出現し、入院後まもなく呼吸不全となり人工呼吸管理状態となった。ステロイドパルス療法、大量γグロブリン療法で一時的に改善したが、再び呼吸不全に陥った。MRI では炎症の延髄を含む脳幹への広がりが見られた。胸部 X 線と生検で肺小細胞がんが確認され、抗 Hu 抗体も陽性であった。

#### 2) 抗 Ma2/Ta 抗体<sup>5,15)</sup>

神経細胞の核と細胞体および精巢生殖細胞に発現している蛋白を認識する。精巣がんの若年男性に検出されることが多いが、肺がん、乳がん例でも報告がある。抗 Ma2/Ta 抗体陽性例では数週

から数ヵ月の間に進行する、幻覚、カタプレキシ- ーなどの辺縁系症候に加えて、過眠、高熱、尿崩症などの視床下部症候や垂直性眼球運動障害、軽度の失調などの脳幹症候も伴う。純粋な辺縁系脳炎を呈するものは20%程度である。頭部 MRI では側頭葉内側に加えて視床下部、視床、中脳に異常が見られる。約30%の例では抗免疫療法や悪性腫瘍の治療によって神経症状が改善する。

#### 3) 抗 CV2/CRMP-5抗体<sup>2,20)</sup>

抗原は神経および乏突起膠細胞の細胞質に存在し、神経系の発達に関与する蛋白である。本抗体は辺縁系脳炎をはじめ PNS のさまざまな神経症候を呈する例で見出されているが、辺縁系脳炎と舞踏運動が同時に見られる症例では陽性になることが多いと言われている<sup>11)</sup>。本抗体陽性例では、肺小細胞がん、悪性リンパ腫などを伴うことが多い。胸腺腫を伴うものは腫瘍の治療により神経症候の改善が期待される。

#### 4) 抗 amphiphysin 抗体<sup>14)</sup>

Amphiphysin はヒト大脳の神経細胞質や neuropil に分布するシナプス小胞関連蛋白でエンドサイトーシスに関わる。抗 amphiphysin 抗体は当初乳がん症例で発見され、Stiff-person 症候群に特異的とされていたが、その後、辺縁系脳炎を含めて PNS の種々の神経症候を呈する例で見出されている。本抗体陽性の70%以上の例では、他の PNS 関連あるいは何らかの自己抗体を保持している。合併腫瘍としては乳がんや肺小細胞がんが多い。本抗体陽性で肺小細胞がんを伴う辺縁系脳炎では、急性の記憶障害、認知障害、けいれんが見られる。

#### 5) 抗 VGKC 抗体<sup>4,19)</sup>

電位依存性カリウムチャンネルに対する抗体であり、本抗体陽性の辺縁系脳炎の多くは亜急性の健忘で始まることが多い。けいれん発作、せん妄、幻覚、不眠、不穏、徘徊、REM 睡眠行動異常、自律神経症状などがよく見られる。中には以下の症例3のように幻聴や低体温発作が目立つ例もある。検査では通常低ナトリウム血症が検出される。髄液はしばしば正常であり、脳 MRI では海馬と扁桃体に信号異常が認められることが多いが、はっきりしないこともある。本抗体陽性の辺



縁系脳炎では肺小細胞がん、胸腺腫、前立腺がんを伴うことがあるが、ほとんどの例は非傍腫瘍性である。本抗体はニューロミオトニア (Isaacs 症候群) や Morvan's 症候群<sup>3)</sup>でも見られるが、各病型で認識される VGKC の抗原サブユニットが異なる可能性がある<sup>12)</sup>。抗 VGKC 抗体を伴う辺縁系脳炎はステロイドパルス療法、大量  $\gamma$ -グロブリン療法、血漿浄化療法で改善することが多いが、早期に治療しないと側頭葉内側の萎縮と記憶障害が残りやすい。

#### 〔症例2〕82歳女性

趣味の会への参加など積極的な日常生活を送っていたが、入院2ヵ月前からもの忘れが目立ち、唄の会に行くとき普段なら忘れるはずのない台本を忘れた。その2週後には「会合に行かなければならない」と言って外に出て行くことを繰り返し、夜間徘徊で警察に保護された。多弁で一つのことに執着し、何度も繰り返すことが多くなった。入院1ヵ月前には目の焦点が定まらずボーッと反応が乏しくなり倒れることがあった。けいれん発作も頻回に起こるようになり好轉的となった。口渴・頻尿も高度となり当科入院。軽度の見当識障害があり、頭部 MRI T2強調画像では右優位に側頭葉内側、前頭葉に高信号があり、髄液は正常、血清 Na と K はやや低下していた。抗けいれん薬とステロイドパルス療法を繰り返し、認知機能の低下は残るも行動異常は改善した。後に抗 VGKC 抗体が高値であることがわかった。腫瘍は見つからないが経過観察中である。

#### 〔症例3〕56歳男性

約半年前から神の声が聞こえてきて恐ろしいと言いながら祈ったりするようになった。入院前日からけいれん発作を起こし、MRI で両側側頭葉内側に FLAIR で高信号を認めた。抗けいれん薬とステロイドパルス療法でけいれんは消失し、精神症状は軽減した。髄液で蛋白がわずかに増加、血清 Na はやや低下していた。後に抗 VGKC 抗体が陽性であることがわかった。その後、再び精神症状が出現し低体温発作を繰り返している。

#### 5. 自己抗体 (抗腫瘍/神経抗体) の病因的、臨床的意義<sup>6,16)</sup>

腫瘍上に異所性に発現した神経抗原が、抗腫瘍性免疫反応の引き金になり、免疫寛容が破綻していれば、抗体や細胞傷害性 T 細胞が生じ神経細胞を傷害する可能性はある。しかし辺縁系脳炎において、抗体や細胞傷害性 T 細胞が一義的に神経細胞を傷害することは証明されていない。細胞膜上あるいはシナプスでのイオンチャンネル、受容体に対する抗体はそれらの機能に影響をもたらす可能性がある。実際、抗 VGKC 抗体、抗 NMDAR 抗体陽性の辺縁系脳炎においては、腫瘍や抗体の除去によって脳炎症候は改善しやすい<sup>1)</sup>。一方細胞内抗原に対する抗体陽性のものでは、抗 Ma2/Ta 抗体 (精巣がんを伴う) を除いては、腫瘍除去や抗免疫療法にほとんど反応しない。抗 Hu 抗体は神経細胞の生存に関わる神経細胞特異的 RNA 結合蛋白を抗原とするが、さまざまな実験系においても、抗体の神経細胞傷害は証明されていない。一方、剖検例の中に病巣における細胞傷害性 T 細胞の浸潤が発見されたこと、認識抗原ペプチドに反応する T 細胞サブセットが患者血中で認められた例があることなど抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞の役割を示唆する報告もある<sup>17)</sup>。辺縁系脳炎における自己抗体 (抗腫瘍/神経抗体) は、神経症状が悪性腫瘍の発見にしばしば先行する本症の診断、および潜在している可能性がある腫瘍のマーカーとしての臨床的な利用価値は高い。また抗体の腫瘍への抑制効果を指摘する報告もある。

#### 6. 治療<sup>1)</sup>

腫瘍が発見できた場合は、腫瘍の治療により抗原刺激を除去し、さらに腫瘍死を減少させる。腫瘍の有無が不明な場合、自己抗体の確認ができない場合でも、本症が疑わしい場合には、ステロイドパルス療法、大量  $\gamma$ -グロブリン療法など免疫療法を行う。前述のように細胞膜抗原に対する抗体陽性例は治療に比較的良好に反応する。細胞内抗原に対する抗体陽性の症例でも早期の治療により、少数であるが改善する例もある。多くは神経障害を残して進行が停止するか腫瘍死に至る。

### Ⅲ. おわりに

辺縁系を主病変とする神経疾患には、傍腫瘍性辺縁系脳炎のほか、ヘルペス脳炎を主とする感染症、橋本脳症・シェーグレン症候群・血球貪食症候群、再発性多発性軟骨炎など自己免疫疾患に関連するものがある。いずれも一般的には経過が進行性で炎症所見を伴うが、中には比較的緩徐な経過で、検査で異常所見が明確ではないこともある。さまざまな精神症状やけいれん発作が先行することがあり、さらに早急な抗免疫療法や悪性腫瘍の検索が必要とされることから、精神科臨床においては留意しておくべき疾患群である。

### 文 献

- 1) Anderson, N.E. and Barber, P.A.: Limbic encephalitis—a review. *J. Clin. Neurosci.*, 15; 961–971, 2008.
- 2) Antoine, J.-C., Honnorat, J., Camdessanché, J.-P. et al.: Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann. Neurol.*, 49; 214–221, 2001.
- 3) Barber, P.A., Anderson, N.E. and Vincent, A.: Morvan's syndrome associated with voltage-gated K<sup>+</sup> channel antibodies. *Neurology*, 54; 771–772, 2000.
- 4) Buckley, C., Oger, J., Clover, L. et al.: Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann. Neurol.*, 50; 73–78, 2001.
- 5) Dalmau, J., Graus, F., Villarejo, A. et al.: Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*, 127; 1831–1844, 2004.
- 6) Darnell, R.B. and Posner, J.B.: Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N. Engl. J. Med.*, 349; 1543–1554, 2003.
- 7) Graus, F., Keime-Guibert, F., Reñe, R. et al.: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*, 124; 1138–1148, 2001.
- 8) Graus, F., Delattre, J.Y., Antoine, J.C. et al.: Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 75; 1135–1140, 2004.
- 9) Gultekin, S.H., Rosenfeld, M.R., Voltz, R. et al.: Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*, 123; 1481–1494, 2000.
- 10) 犬塚貴: 傍腫瘍性神経症候群の分子機構. *老年医学会誌*, 40; 204–209, 2003.
- 11) Kellinghaus, C., Kraus, J., Blaes, F. et al.: CRMP-5-autoantibodies in testicular cancer associated with limbic encephalitis and choreiform dyskinesias. *Eur. Neurol.*, 57; 241–243, 2007.
- 12) Kleopa, K.A., Elman, L.B., Lang, B. et al.: Neuroomyotonia and limbic encephalitis sera target mature *Shaker*-type K<sup>+</sup> channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain*, 129; 1570–1584, 2006.
- 13) Manley, G.T., Smitt, P.S., Dalmau, J. et al.: Hu antigens: reactivity with Hu antibodies, tumor expression, and major immunogenic sites. *Ann. Neurol.*, 38; 102–110, 1995.
- 14) Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F., Parisi, J.E. et al.: Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann. Neurol.*, 58; 96–107, 2005.
- 15) Rosenfeld, M.R., Eichen, J.G., Wade, D.F. et al.: Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann. Neurol.*, 50; 339–348, 2001.
- 16) 田中恵子: 傍腫瘍性神経症候群の診断とその意義. *日内会誌*, 97; 1–3, 2008.
- 17) Tanaka, M., Tanaka, K., Tsuji, S. et al.: Cytotoxic T cell activity against the peptide, AYR-ARALEL, from Yo protein of patients with the HLA A24 or B27 supertype and paraneoplastic cerebellar degeneration. *J. Neurol. Sci.*, 188; 61–65, 2001.
- 18) Vedeler, C.A., Antoine, J.C., Giometto, B. et al.: Paraneoplastic Neurological Syndrome Euro-network: Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur. J. Neurol.*, 13; 682–690, 2006.
- 19) Vincent, A., Buckley, C., Schott, J.M. et al.: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*, 127; 701–712, 2004.
- 20) Yu, Z., Kryzer, T.J., Griesmann, G.E. et al.: CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann. Neurol.*, 49; 146–154, 2001.

## I. 総 説

## 我が国におけるパーキンソン病の疫学研究

Epidemiology of Parkinson's disease in Japan

中島健二 和田健二 植村佑介 山脇美香

**Key words** : パーキンソン病, 疫学, 有病率, 高齢者, 軽度パーキンソン徴候

## はじめに

以前は我が国のパーキンソン病(PD)の有病率は欧米に比して低いと考えられてきたが、最近では欧米と大きな差はないと考えられるようになってきている。PDは、中年以後に多く、我が国は急速な高齢社会、高齢者の増加とともにPDの患者数や有病率は増加している。一方、PDで観察される運動障害は、加齢の影響と考えて放置されていることも少なくない。このため、有病率が低く算定される可能性もある<sup>1)</sup>。疫学調査報告を読む場合、これらについても配慮しながら比較検討することが重要である。

本稿では、我が国におけるPDの疫学的な現状を示し、そこから推定されるPD医療を取り巻く問題点などを考えてみたい。

## 1. 我が国におけるPD有病率の変化

## a. 1980年におけるPD有病率—米子市調査

以前には欧米に比較して我が国のPD有病率は少なく、人口10万人あたり50程度と推定されていたが、実態は不明な点が多かった。1980年に鳥取県米子市においてPD疫学調査が実施され、PD有病率は人口10万人あたり約80と算定された。この値から、PD有病率は欧米とそれまで考えられていたほど大きな差ではない

と考えられるようになった<sup>2)</sup>。

## b. 1990年代におけるPD有病率

1980年に続いて、1992年に米子市において再度PD有病率調査が実施された。人口10万人あたり117.9と算定され、1980年の米子市調査に比較して、PDの患者数・有病率の増加が確認された<sup>3)</sup>。年齢構成をマッチさせた訂正有病率で比較すると、その訂正有病率は増加しておらず、有病率の増加は主として人口高齢化に伴うものと推定された。

## c. 2000年頃における全国各地域におけるPD有病率調査

2000-02年に、'厚生科学研究、神経変性疾患に関する研究班'により我が国における幾つかの地域でPD有病率調査が行われて比較検討(図1)がなされた<sup>4)</sup>。その結果、北海道岩見沢市では2000年に104.6/10万人<sup>4)</sup>、京都府においては2001年に156.9/10万人<sup>5)</sup>、鹿児島県鹿屋市で2000年に124.2/10万人<sup>6)</sup>であり、1980年と1992年の米子市PD有病率調査結果から2001年の全国人口を標準人口として算出された訂正有病率はそれぞれ126.9/10万人、132.8人/10万人であることが示された<sup>7)</sup>。以上の調査結果から、2000年代前半における我が国のPD有病率は人口10万人あたり120-130程度と推定され、地域差は大きくないと考えられた。

また、我が国におけるこれらのPD有病率は、

Kenji Nakashima, Kenji Wada, Yusuke Uemura, Mika Yamawaki: Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設 神経内科部門

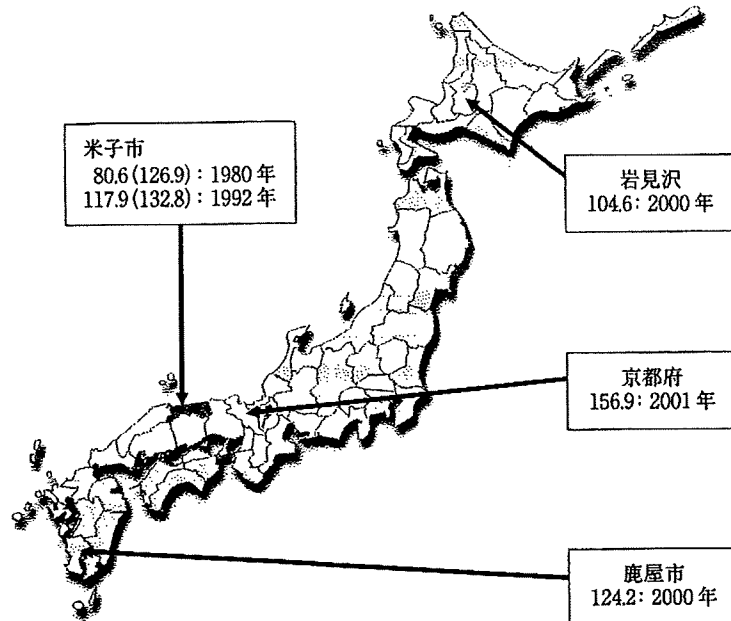


図1 我が国における2000年頃の有病率調査(文献<sup>9)</sup>より改変)  
 ( ): 米子市調査から2001年の全国人口を標準人口として算出した訂正有病率。

欧米からの報告と比較しても大差はなく(図2)、人種差は大きくないと考えられた<sup>18)</sup>。

#### d. 2004年における米子市調査

鳥取県米子市では、1980年から12年ごとにPD有病率調査を実施しており、2004年にも調査を行った<sup>19)</sup>。2004年におけるPD有病率調査では184.5/10万人であり、1980年の80.6、1992年の117.9に比較すると著しく増えている<sup>9)</sup>。年齢構成を補正した訂正有病率ではその増加は少なく、2004年の有病率増加には高齢化が多大な影響を与えているものと考えられた<sup>2)</sup>。しかし、この訂正有病率にも若干ではあるものの1980年・1992年調査に比較すると有病率に増加が認められた。このことは、高齢化以外の要因も有病率増加に関与している可能性が示唆された。一般住民や関係者におけるPDに関する理解が進み、加齢による影響と考えるようになっている程度にPD症状を病気と認識することになり、このためPD有病率が増加した可能性も考えられる<sup>9)</sup>。米子市調査ではPD患者の見落としを防ぐ目的で、調査日を一定にして数年間にわたって

調査を実施している。既に発症しているにもかかわらず初回調査で把握できず、後の調査で初めて把握できた患者の中には、PDの診断が遅れている間に転倒・骨折を生じた例の存在も認められた<sup>9)</sup>。このことは、できるだけ早期に医療機関を受診して早期に診断し、早期治療を導入していくことの重要性を示している。

#### e. 2003年における鳥取県大山町におけるPD有病率調査

米子市における調査は医療機関調査であり、医療機関を受診していないPD患者の把握は不可能である。未受診のPD患者を含めた有病率を明らかにするためには、地域住民調査が必要である。このような観点から、米子市に隣接する鳥取県大山町(人口6,730人)において、2003年にdoor-to-door調査を実施した。その結果、PD有病率は306.6/10万人と極めて高いことが明らかになった。この有病率は大山町では高齢化が進んでいることも影響していると思われるが、未受診PD患者の把握も可能であったために有病率が高くなった可能性も推定された<sup>19)</sup>。

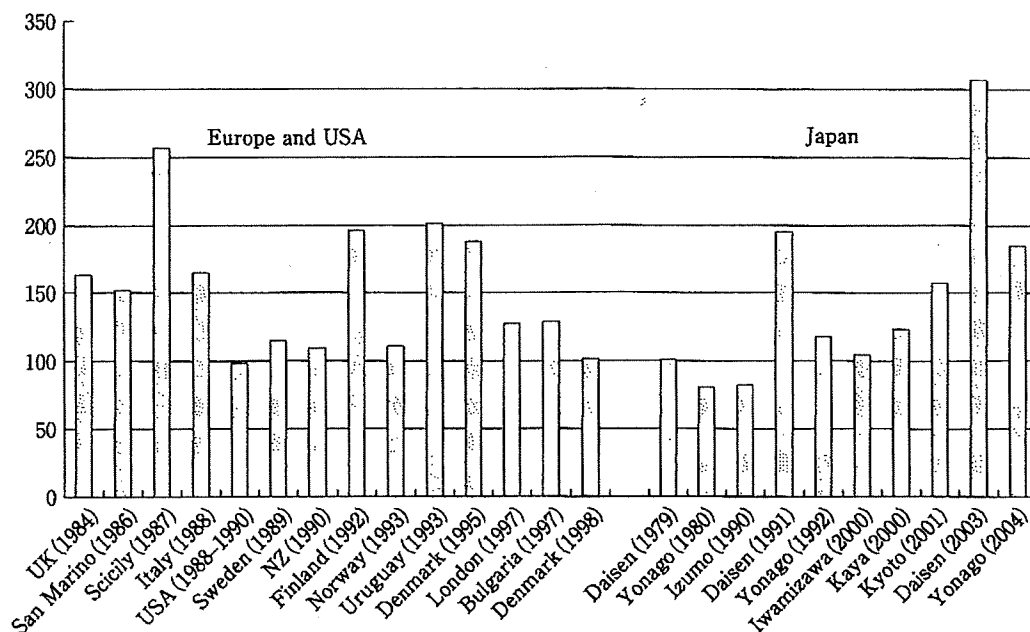


図2 人口10万人あたりのPD有病率(文献<sup>1)</sup>より改変)

## 2. 高齢者におけるPD患者の頻度

PDは高齢者に多い疾患であり、加齢とともに増加する<sup>1)</sup>。Alzheimer病(AD)などの他の高齢者に多い疾患などと比較するには、高齢者における頻度を調査することも意義深い。Barbosaらは、ブラジルにおいて64歳以上の1,186人の住民に対して調査を実施した<sup>10)</sup>。面接・質問紙による一次スクリーニングによって把握された709人について神経学的診察を行い、最終的に39人のPD患者を診断した。この数から算定すると、64歳以上の住民におけるPD有病率は3.3%になる。これまでの高齢者におけるPDの頻度に関する報告をみると、1-3.5%程度とされている<sup>11)</sup>。有病率が3.0%以上を示す検討は少数例での検討が多かった。比較的少数の住民における調査では、誤差が大きくなる危険性はあるが、見逃しが少なく、より詳細かつ正確な調査が可能であると考えられる。今後我が国の高齢者における現状についても、確認していく必要がある。

## 3. 未受診PD患者

PDは、発症しても加療を必要とするまでに重症化していくにはかなりの期間を要する。多くのPD患者は既に発症していても、放置されていることが多い<sup>10-12)</sup>。Barbosaらは72%のPD患者が調査までにPDと診断されていなかったことを示した<sup>10)</sup>。この原因として、①軽症であるために診断が困難であった可能性、②PD症状を老化によるものと考えていた可能性、③医療機関から遠いために受診しておらず診断されていなかった可能性、などを推定した<sup>10)</sup>。de Lauらは、door-to-door研究による有病率調査では24-42%の患者が調査前に診断されておらず、発症率調査では39-53%が診断されていないことを指摘した<sup>11)</sup>。これらのPD疫学調査により初めて診断される多くの未受診PD患者は、levodopaなどの治療法が発達した現代PD医療の恩恵を受けることなく放置されたままであることを示し、これらのPD患者に対する対応が重要である。

PDは緩徐に進行する疾患であり、症状が進行して医療機関で加療を受けているPD患者の

みならず未受診の軽症 PD 例まで含めるとかなり頻度の高い疾患である。その一部の患者のみが進行した後に医療機関を受診して進んだ PD の現代医療を受ける。更に、そのうちの一部の PD 患者が Hoehn & Yahr III 度に進行して特定疾患として認定される。十分な PD 医療を受けることなく、他疾患で死亡したり、運動症状の影響もあって転倒などを生じて寝たきりなどにより早期に死に至ったりする例も少なくないと考えられる。我が国における未受診 PD 患者の実態は不明な点が多く、今後の検討が待たれる。

#### 4. 軽度パーキンソン徴候 (mild parkinsonian sign: MPS)

最近、AD においてその前段階としての軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) の概念が注目されている。MCI の段階で診断し、その後 AD に進展する MCI を特定して、AD への進行を予防しようとの検討がなされている。この MCI の概念と同様に、ごく軽度のパーキンソン症状のみを示す MPS の概念も注目されるようになってきている<sup>12)</sup>。しかし、MPS の概念や定義はまだ確立されておらず、報告者により差がある点が大きな問題である。MPS は、その後 PD や AD などに進行していく可能性も指摘されている<sup>13)</sup>。PD や AD の早期発見・早期治療、PD や AD などへの進行を予防するといった観点から、MPS は今後重要視されるものと思われる。我が国では、MPS の実態調査はほとんどなされていない。今後、我が国でも MPS や軽症 PD の診断、更には早期治療の導入により PD などへの進行を予防するとともに合併症を防止する取り組みが進むことも期待される。

#### 5. 男女差

PD の男女差は以前から指摘されており、欧米からの報告では男性に多いとするものが多いが、我が国の報告では、女性に多いとするものが多い<sup>14)</sup>。これらの性差の原因として、男女で受診率に差がある可能性、女性は男性より長寿

であるために女性に多くなる可能性、PD とエストロゲンとの関係など、幾つかの可能性が考えられている<sup>15)</sup>。男女差の有無、欧米と我が国との差の理由など、いまだ不明のままである。

#### 6. 並存症、合併症

PD では無動・寡動、振戦などの運動症状以外にしばしばみられる非運動症状として、睡眠障害、うつ病、認知障害、むずむず脚症候群などが知られている。これらの頻度についても報告があるが、その診断・評価などの基準や方法が異なったりするため、報告された値もばらつきが大きい。

PD におけるうつ病の頻度は、7-76% と報告されており、大きなばらつきがある<sup>16)</sup>。その理由としては、評価方法・判定基準、サンプリング法の差異などが考えられている。

PD における認知障害の頻度、PDD (Parkinson's disease with dementia) の頻度も検討されており、その多くは 20-40% 程度<sup>17)</sup> と考えられている。この認知症の頻度も海外と我が国でほとんど差はないと考えられる。

更に、PD におけるむずむず脚症候群 (restless legs syndrome: RLS) についても検討されている<sup>8,18)</sup>。Nomura ら<sup>19)</sup> は、加療中の PD 患者における RLS の頻度は 12% であることを報告した。年齢をマッチさせた対照では 2.3% であるところから、PD において高頻度であることを指摘した。RLS は睡眠障害の重要な要因であり、PD 診療において RLS に注目して対応することが重要である。

#### おわりに

我が国では高齢化とともに、極めて急速な PD 患者の増加がみられる。なかでも軽症 PD 患者は多い。重症 PD 例の治療のみならず、これらの軽症例にも注目し、PD の早期診断・早期治療への取り組みも今後一層重要視されるものと思われる。

## ■ 文 献

- 1) 中島健二ほか：日本におけるパーキンソン病の現状. 成人病と生活習慣病 38: 882-886, 2008.
- 2) Kusumi M, et al: Epidemiology of Parkinson's disease in Yonago City, Japan: Comparison with a study carried out 12 years ago. Neuroepidemiology 15: 201-207, 1996.
- 3) 田代邦雄：本邦における Parkinson 病の疫学調査—総論—. 神経内科 57: 467-470, 2002.
- 4) 伊藤和則ほか：北海道(岩見沢市)における Parkinson 病の疫学調査. 神経内科 57: 492-497, 2002.
- 5) 山崎俊三ほか：京都府における Parkinson 病の疫学調査—1978 年調査と 2001 年調査の比較—. 神経内科 57: 478-484, 2002.
- 6) 中川正法, 有里敬代：鹿児島県における Parkinson 病の疫学調査—1980 年調査との比較検討—. 神経内科 57: 471-474, 2002.
- 7) 楠見公義, 中島健二：鳥取県におけるパーキンソン病の疫学調査. 神経内科 57: 475-477, 2002.
- 8) 中島健二, 楠見公義：パーキンソン病の最近の疫学. Annual Review 神経 2008, p370-378, 中外医学社, 2008.
- 9) Yamawaki M, et al: Changes in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan during a quarter of a century. Neuroepidemiology. (in press)
- 10) Barbosa MT, et al: Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí study). Mov Disord 21: 800-808, 2006.
- 11) de Lau LM, Breteler MM: Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol 5: 525-535, 2006.
- 12) Louis ED, Bennett DA: Mild Parkinsonian signs: An overview of an emerging concept. Mov Disord 22: 1681-1688, 2007.
- 13) 木村英紀, 加藤丈夫：山形県における Parkinson 病の疫学調査. 神経内科 57: 485-491, 2002.
- 14) 三村 将：パーキンソン病におけるうつ状態—その診断と評価—. パーキンソン病—病因病態と治療, うつ・衝動制御障害(山本光利編), p161-168, 中外医学社, 2008.
- 15) Nomura T, et al: Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in Japanese patients with Parkinson's disease. Mov Disord 21: 380-384, 2006.



特集 ■ Restless legs syndrome

## Restless legs syndrome の疫学

Prevalence of Restless Legs Syndrome

野村 哲志\* 中島 健二\*

Takashi Nomura\*, Kenji Nakashima\*

### Abstract

Restless legs syndrome (RLS) is a common movement disorder wherein sensory motor symptoms are observed in the limbs mainly during sleep and quiet wakefulness. The diagnostic criteria for RLS were established in 1995 by the International RLS Study Group (IRLSSG) and revised in 2003. The prevalence of RLS in Europe and North America was reported to be between 5% and 12%. On the other hand, the prevalence of RLS in Asia was lesser than that in Europe and North America: it was estimated to be less than 4%. This difference might be associated with racial, cultural, and language differences.

Genetic factors are known to contribute to the etiology of RLS in up to two-thirds of these patients.

Furthermore, RLS might complicate an already existing medical condition. The development of secondary RLS is associated with renal failure, iron deficiency, frequent blood donation, Parkinson disease, neuropathy, as well as pregnancy. Generally, these medical conditions are more frequently complicated in patients with RLS than in healthy controls. However, there is no conclusive evidence to prove an association between these medical conditions and RLS. Genetic contribution, environmental factors and other covariates such as gender, age, iron deficiency, as well as medical conditions play an important role in the development of RLS.

In conclusion, epidemiological evidence suggests that both the primary and secondary forms of RLS are common neurological disorders. Future epidemiological studies are required to determine the potential risk factors contributing to the development of this disorder.

**Key words :** International RLS Study Group (IRLSSG), Asia, secondary RLS, genetic, environmental

### はじめに

レストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome : RLS) は、主として睡眠時や安静時に下肢の不快感を引き起こす慢性疾患である。1685年、英国の内科医 Willis が RLS と思われる疾患について最初の記録を残している<sup>1)</sup>。1945年、Ekblom が RLS という名称で、この疾患について詳細な報告を行った<sup>2)</sup>。その後、RLS についての調査は独自の質問紙などで行われていた。1995年、International RLS Study Group (IRLSSG) が RLS の診断基準を提示し<sup>3)</sup>、2003年に改訂が行われた<sup>4)</sup>。これにより診断基準の4症状を認める際に RLS と診断することと明

確になった (Table 1)。このため、1995年以前に行われた調査は IRLSSG の診断基準とは異なる尺度で RLS を判定している可能性があり、2002年以前の調査はそれ以降の IRLSSG の診断基準とは一部異なっているため注意する必要がある。

### I. RLS 疫学調査

#### 1. 西欧における RLS 疫学調査

1945年 Ekblom は、RLS の症状を報告するとともに RLS の有病率は 5.2% で、女性に多いことを示した<sup>2)</sup>。有病率についてはその後さまざまな報告があるが、使用された診断基準や調査対象、データ収集法の違いなどに

\* 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門 (〒683-8504 米子市西町 36-1) Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Tottori University Faculty of Medicine, Nishicho 36-1, Yonago, Tottori 683-8504, Japan



Table 1 特発性 RLS の必須診断基準<sup>4)</sup>

1. 下肢の不快感を伴い、またはそれに起因して下肢を動かしたいとの強い欲求に駆られる (時に不快感なしに下肢を動かしたいとの強い欲求に駆られることがあり、下肢に加えて上肢または他の身体部位が含まれる場合もある)。
2. 横になっている、座っているなど、安静時や身体を動かしていないときに、下肢を動かしたいとの強い欲求や不快感が生じたり、増悪したりする。
3. ウォーキングまたはストレッチングなどの運動により、少なくともその活動を続けている間は下肢を動かしたいとの強い欲求や不快感が部分的にまたは完全に改善する。
4. 下肢を動かしたいとの強い欲求や不快感は日中に比べて夕方ないし夜に増悪するか、または夕方ないし夜にのみに認められる (症状が極めて重症である場合、夜間の増悪に気がつかない場合があるが、既に増悪は起こっていたはずである)。

よって必ずしも一致していない。現在では IRLSSG の診断基準が確立しており、診断基準に合致した疫学データをここで提示する (Table 2)。

Rothdach らは、65 歳以上の 369 名を対象に行われた面接調査で、RLS の有病率は男性が 6.1%、女性が 13.9%、合計で 9.8% と報告した<sup>5)</sup>。Ulfberg らは、18~64 歳の男性の 5.8%<sup>6)</sup>、女性の 11.4%<sup>7)</sup> が RLS に罹患していると報告している。

さらに 2004 年には、アメリカ、イギリス、ドイツ、フランス、スペインの 23,052 名を対象とした大規模な研究が実施され、RLS の有病率は 9.6% という結果であった。これらのうち約 3 分の 1 で、RLS 症状が週 2 回以上出現し、定期的な治療が必要と考えられた。また一般に、北欧諸国では地中海諸国より有病率が高かった<sup>8)</sup>。

Tison らはフランス人の成人 10,263 名を対象とした検討で、12 カ月間の RLS 有症状率は 8.5% (男性 5.8%、女性 10.8%) で、性別を問わず有病率は 64 歳まで加齢に伴って増加し、より高齢では減少していたと報告している<sup>9)</sup>。また、Allen らは、18 歳以上の 15,391 名の面接調査で RLS 有病率が 7.2% で、5.0% が週に 1 回以上の RLS 症状を有していたと報告した。さらに週に 2 回以上や中等度以上の症状は 2.7% の症例で認められていた<sup>10)</sup>。

このように、RLS の診断基準を使用した調査では RLS 有病率が 5~12% と考えられる。

## 2. アジアにおける RLS 疫学調査

Tan らがシンガポールで 55 歳以上の一般住民 157 名に面談を行ったところ、RLS 有病率は 0.6% であったと

し、20 歳以上のプライマリ・ケア施設の 1,000 名では RLS 有病率 0.1% であったと報告している<sup>11)</sup>。一方 Sevim らは、トルコで 3,234 名 (男性 1,591 名、女性 1,643 名) に面談を行い、1 カ月に 1 回以上 RLS 症状を認める例は 3.2% であったと報告している<sup>12)</sup>。

Mizuno らは、出雲市で施設非入居の日本人高齢者 (65 歳以上) 3,287 名を対象とした調査では、150 例が IRLSSG の質問より RLS を疑われ (有病率 4.6%)、その後の面談調査で 35 例が RLS と診断している (有病率 1.1%)<sup>13)</sup>。筆者らが行った E-mail を利用した 20~60 歳の 8,426 名を対象とした調査では、RLS 有病率が 4.0% であった<sup>14)</sup>。また、鳥取県大山町の 20 歳以上 2,822 名を対象とした検討では、RLS 有病率が 1.8% であった<sup>15)</sup>。

以上のように、欧米における調査に比べて、アジアの調査で示される有病率は 4% 以下と低い傾向である (Table 3)。

## II. RLS 患者の臨床背景

### 1. 年齢

年齢と RLS 有病率に関する検討では、スウェーデン在住男性 4,000 名を対象とした調査では、年齢が高くなるほど RLS の有病率が増加することが示されている<sup>4)</sup>。また、IRLSSG の診断基準を使用していないが、International Classification of Sleep Disorders の定義で検討した欧州の大規模調査では、RLS におけるオッズ比が高齢者で上昇することを指摘している<sup>16)</sup>。

一般的に多くの疫学検討では 60~69 歳の高齢者では 20~29 歳の若年者の 2~3 倍 RLS が増加すると報告されている<sup>5,10,11)</sup> (Fig. 1)。

しかし、山陰地区の 2 つの企業で働いている産業労働者 (20~65 歳) および山梨県下在住の高齢者 (65 歳以上) の計 3,261 名を対象として、「あなたは、夜中に足がムズムズして不快な気分になることがありますか」という質問による調査の結果、RLS を疑われた者は 20 歳代において最も低く、60 歳代で最高値であったと報告しているが、各年代間には一定の差がみられなかった<sup>17)</sup>。筆者らが行った E-mail 調査においても年齢による変動はなく<sup>14)</sup>、大山町で行った疫学調査においては、RLS を認める群は若年者で多かった<sup>15)</sup>。

このように、RLS の有病率と年齢の間には一定の見解は得られていないが、RLS 有病率の年齢に従う増加は二次性 RLS との関連がある可能性も考えられ、Mizuno らの質問紙から面談での有病率の低下は二次性 RLS の増加を示唆している<sup>13)</sup>。

Table 2 西欧におけるRLS疫学調査

報告者(発表年)	調査地	全体 (%)	男性 (%)	女性 (%)
Rothdach, et al (2000) <sup>6)</sup>	ドイツ	9.8	6.1	13.9
Ulfberg, et al (2001)	スウェーデン		5.8 <sup>6)</sup>	11.4 <sup>7)</sup>
Hening, et al (2004) <sup>8)</sup>	ヨーロッパ アメリカ	9.6		
Tison, et al (2005) <sup>9)</sup>	フランス	8.5	5.8	10.8
Allen, et al (2005) <sup>10)</sup>	ヨーロッパ アメリカ	7.2		

Table 3 アジアにおけるRLS疫学調査

報告者(発表年)	調査地	対象	有病率 (%)
Tan, et al (2001) <sup>11)</sup>	シンガポール	157名 (55歳以上)	0.6
Sevim, et al (2003) <sup>12)</sup>	トルコ	1,000名 (20歳以上)	0.1
Mizuno, et al (2005) <sup>13)</sup>	出雲市 (日本)	3,234名 (65歳以上)	3.2
Nomura, et al (2008) <sup>14)</sup>	日本	8,426名 (20~60歳)	4.0
Nomura, et al (2008) <sup>15)</sup>	大山町 (日本)	2,822名 (20歳以上)	1.8

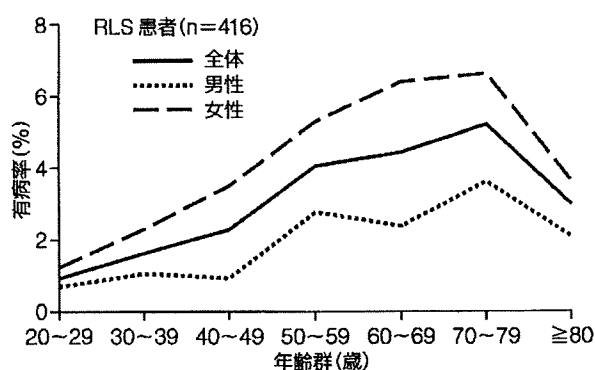
## 2. 性別

RLS有病率における性差については、女性のほうが男性より高いとする報告が多い<sup>5-7)</sup>。これは日本での検討においても同様である<sup>13-15)</sup>(Fig. 1)。このようにRLSは女性に多く、妊娠期によくみられることもわかっている。女性のほうが軽症の症状でも症状を訴えることの影響が示唆されているが<sup>18)</sup>、3人以上の多産の女性は男性の3倍以上のRLS有病率があり<sup>19)</sup>、ホルモンの一過性の変化と関係があるかもしれない。

## 3. 家族歴

RLSの遺伝性についてはEkblomにより既に示唆されていたが<sup>20)</sup>、1987年に行った調査では一次性RLSの約40%に家族歴があったと報告されている<sup>21)</sup>。2000年Winkelmannらは特発性RLSの42.3%に明らかな家族歴があり、さらに12.6%でも家族歴の可能性を示唆している<sup>22)</sup>。

遺伝、環境因子を評価する方法として双子研究がある。12組の一卵性双生児で10組(83%)の一致率を認めていた<sup>23)</sup>。1,937組の双子の女性組(一卵性933, 二卵性1,004)では54%の一致率であった<sup>24)</sup>。平均30歳以下の発症では常染色体優勢形式をとり、30歳以上では遺伝より環境因子のほうが大きくなる。5つの遺伝領域(12q, 14q, 9p, 2q, 20p)が疑われるが、さらに最近大規模な遺伝子検討で6p, 2p, 15qの関連が示唆された。しかし、現在、特異な遺伝子異常は指摘されていない<sup>25)</sup>。

Fig. 1 RLS患者の年齢分布<sup>10)</sup>

69歳まで年齢とともに有病率は増加し、全年齢層で女性が有意に多かった。

## 4. 小児期のRLS

Chervinらは2~14歳の866名のADHD (attention-deficit hyperactivity disorder) の子供を評価したところ、17%がRLSの診断基準と合致したと報告している<sup>26)</sup>。また、成長痛の11人中10人がRLSの診断基準に合致していたり<sup>27)</sup>、家族性のRLSは小児期より症状が出現していることより小児期のRLSは認識されているよりも多いと考えられる<sup>28)</sup>。

RLSの発症年齢に焦点をあてた研究もあり、Montplaisirらは平均発症年齢が27歳で、約4割が20歳未満で発症していること<sup>29)</sup>を、Waltersらも成人RLS患者の19.6%が10歳以下で発症し、23.4%が11~20歳に発症していること<sup>30)</sup>を報告している。これらの報告より、

Table 4 腎不全患者による RLS の有病率

報告者 (発表年)	調査地	有病率 (%)
Collado-Seidel, et al (1998) <sup>35)</sup>	ドイツ	23
Hui, et al (2002) <sup>40)</sup>	中国	70
Unruh, et al (2004) <sup>36)</sup>	アメリカ	15
Gigli, et al (2004) <sup>36)</sup>	イタリア	21.5
Bhowmik, et al (2003) <sup>34)</sup>	インド	6.6
Kawauchi, et al (2006) <sup>41)</sup>	日本	23

おおむね 2～3 割程度の患者が小児期および青年期に RLS を発症していると考えられる。

### 5. 生活習慣との関連

RLS の発症に関して、加齢、肥満、低収入、喫煙、運動不足、少量のアルコール摂取および糖尿病との間に有意な関連を示す報告がある<sup>31)</sup>。社会的に孤立する傾向のある RLS 患者では、睡眠に関連した愁訴と覚醒時および日中の頭痛がより多く起きることがわかり、日中の眠気、抑うつ、高血圧や心臓疾患の増悪もみられている<sup>7)</sup>。さらに、筋疾患、閉塞性睡眠時無呼吸症候群および脱力発作、選択的セロトニン受容体阻害薬の使用や精神障害などと RLS との関連を示す報告もある<sup>16)</sup>。さらに、喫煙も飲酒もしない妊娠女性では RLS の有病率は 4.5% であるのに対して、喫煙および飲酒をする者では有病率が 10.2% と高率であり、妊娠女性の喫煙および飲酒が RLS に悪影響を与えることも示されている<sup>32)</sup>。

## III. 二次性 RLS の疫学

### 1. 腎不全

腎障害と RLS は 1960 年代より関連が指摘されている<sup>33)</sup>。しかし、コントロールと比較した検討は限られている<sup>34)</sup>。さらに血液検査との関連を比較したのもでは、副甲状腺ホルモンが低いという報告<sup>35)</sup>もある一方、変化がなかったという報告もある<sup>36)</sup>。また、これらの報告では鉄と RLS の関連はみられなかった<sup>35,36)</sup>。さらに透析の種類と RLS の発症も変化がなかった<sup>37)</sup>。しかし、RLS や周期性四肢運動を認める患者では透析の継続が困難で、quality of life の悪化や死亡率の低下に関わっている<sup>38)</sup>。透析が RLS の発症に関与している可能性があり腎臓移植にて治療する例もある<sup>39)</sup>。頻度に関しては、腎不全において RLS は 6.6～70% とする報告がある<sup>34,40,41)</sup> (Table 4)。

### 2. 鉄欠乏と献血

貧血や鉄欠乏も RLS との関係が古くから疑われてい

Table 5 パーキンソン病患者における RLS の有病率

報告者 (発表年)	調査地	有病率 (%)
Ondo, et al (2002) <sup>45)</sup>	アメリカ	20
Krishnan, et al (2002) <sup>46)</sup>	インド	7.9
Tan, et al (2002) <sup>47)</sup>	シンガポール	0
Nomura, et al (2006) <sup>48)</sup>	日本	12

る<sup>42)</sup>。最近の報告でも、鉄欠乏症は高齢患者における RLS 発症の重要な寄与因子で、鉄サプリメントにより症状が軽減する可能性が示唆された<sup>43)</sup>。さらに、頻回の供血者 946 名の調査では、男性 15%、女性 25% に RLS を認めており<sup>44)</sup>、献血も RLS と関連が示唆される。

### 3. パーキンソン病

RLS とパーキンソン病 (Parkinson disease: PD) はいずれもドパミン療法に反応を示すため、互いに関連性が疑われている (Table 5)。Ondo らは PD 患者 303 人中 20.8% が RLS を認めていると報告した<sup>45)</sup>。Krishnan らも PD 患者は 126 人中 7.9% と、健常対象者 128 人中 0.8% より有意に RLS 有病率が高かった<sup>46)</sup>。また、両調査とも血清フェリチンの低下と RLS の関連を示唆している。しかし Tan らの報告では、PD 患者 125 人中に RLS は 1 人もみられなかった<sup>47)</sup>。

筆者らの調査では PD 患者 165 人中 12% の RLS を認め、健常成人 131 人中 2.3% より有意に PD に RLS の合併が高頻度であった<sup>48)</sup>。しかし、筆者らの検討では血清フェリチンの関連はみられなかった。また、PD 合併 RLS の特徴は特発性 RLS と比較して家族歴がなく、周期性四肢運動指数が低く、治療の反応性が悪いことであった<sup>49)</sup>。

このように、RLS と PD の関連が示唆されるが、まだ確立した見解は得られたとは言えない<sup>50)</sup>。

### 4. 末梢神経障害

末梢神経障害や神経根障害と RLS の関連についても一定の見解は得られていない。しかし、RLS 患者の 32% がニューロパチーを合併しており、さらにニューロパチー合併例は家族性で特発性の患者に比べて発症年齢が高く、より急速に進行する傾向があるという報告がある<sup>51)</sup>。また、糖尿病患者では RLS 有病率が 24% と健常コントロールの 12% より多かったが、有意な差はなかった。RLS の有無で神経障害は同程度であり<sup>52)</sup>、神経障害と RLS の関連も結論は出ていない。

Table 6 妊婦における RLS の有病率

報告者 (発表年)	調査地	有病率 (%)
Goodman, et al (1988) <sup>53)</sup>	イギリス	19
Suzuki, et al (2003) <sup>54)</sup>	日本	20
Manconi, et al (2004) <sup>55)</sup>	イタリア	26

### 5. 妊娠

500名の妊婦を対象とした検討では、19%がRLSと診断された<sup>53)</sup>。日本での16,528名の妊婦を対象とした質問紙による検討でも、RLS有病率は20%であった<sup>54)</sup>。最近の642名の妊婦の検討でも26%の有病率であったと報告している<sup>55)</sup>。このことより、女性では妊娠中にRLSを発症することが多いと言える (Table 6)。また、妊娠32~34週の妊婦を対象とした検討では、約20%がRLSの症状を呈していた<sup>56)</sup>。また、妊娠前0%であったRLSが妊娠後期には23%まで上昇した報告もある<sup>57)</sup>。一般的に妊娠では19~26%の有病率の報告があり<sup>58)</sup>、妊娠と共にRLSが出現する例が多く、出産6カ月後には6%まで軽快した報告もある<sup>59)</sup>。

## IV. ま と め

RLSはIRLSSGにより診断基準が示され、西欧では5~15%、アジアでは5%以下と人種差を示唆する結果となっている。しかし、翻訳時の診断基準の表現が適切であるかどうか、文化、言語の違いを考慮する必要がある。現在、一般的に有病率に対して認知度が低いままであり、病気の認知の普及が必要である。

RLSの危険因子としては慢性腎不全、年齢、女性、妊娠、頻回の献血、鉄欠乏が挙げられる。腎不全、妊娠には鉄欠乏の関連が示唆される。しかし、パーキンソン病や糖尿病、ニューロパチーとの関連は依然不定である。

最近では遺伝子の関連が示唆されるが、環境要因や性別、年齢、鉄欠乏や他の内科疾患がこの疾患の発症に重要な役割を持っていると考えられる (Fig. 2)<sup>60)</sup>。

今後、これらを含めてさらなる大規模な検討が必要である。

### 文 献

- 1) Willis T: The London Practice of Physick. Basset & Crooke, London, 1685
- 2) Ekblom KA: Restless legs syndrome. *Neurology* 10: 868-873, 1960

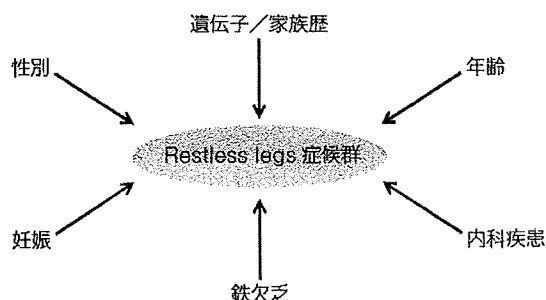


Fig. 2 RLS の発現に関する多因子<sup>60)</sup>  
遺伝子、家族歴の関連とともに年齢、性別、妊娠、鉄欠乏、内科疾患などの多因子が発症に関連していると考えられる。

- 3) Walters AS: International Restless Legs Syndrome Study Group. Towards a better definition of restless legs syndrome. *Mov Disord* 10: 634-42, 1995
- 4) Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, et al: The participants in the Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health in collaboration with members of the International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. *Sleep Med* 4: 101-119, 2003
- 5) Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K: Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: The MEMO study. *Neurology* 54: 1064-1068, 2000
- 6) Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C: Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 16: 1159-1163, 2001
- 7) Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C: Restless legs syndrome among working-aged women. *Eur Neurol* 46: 17-19, 2001
- 8) Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, et al: Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 5: 237-246, 2004
- 9) Tison F, Crochard A, Legér D, Bouée S, Lainey E, et al: Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey. The INSTANT study. *Neurology* 65: 239-246, 2005
- 10) Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, et al: Restless legs syndrome prevalence and impact. REST General Population Study. *Arch Intern Med* 165: 1286-1292, 2005
- 11) Tan EK, Seah A, See SJ, Lim E, Wong MC, et al: