

2. パーキンソン病に似た別の病気

4 脳変性疾患による二次性パーキンソン症候群

パーキンソン症状が症候の一部をなすもので、パーキンソン病に比べて有効な治療法がなく、10年以内に死亡したり臥床状態となることが多い大脳基底核系の難病です。パーキンソン症状のほか、高度の進行性自律神経障害、認知症、^{すいたいる}錐体路症状や小脳症状などを伴うのが特徴です。

1. 線条体黒質変性症

線条体黒質変性症、孤発性オリブ橋小脳萎縮症、シャイ・ドレーガー症候群は、多系統萎縮症として分類されています。病因は不明ですが、これら3疾患の脳内では共通して、^{すいたいる}乏突起グリア細胞の細胞質内に嗜銀性封入体（銀染色で染まる円形から楕円形の構造物で、光学顕微鏡で観察される）が発見されたため、現在では、同一疾患で臨床的な症状の差異があるのみと解釈されています。

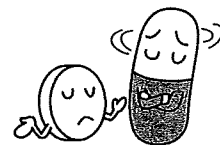
特に線条体黒質変性症は、L-ドパの効果が一時的か無効なこと以外は早期パーキンソン病との区別は極めて困難です。病理学的にも、前述の嗜銀性封入体の存在に加えて、黒質のみならず、被殻に高度の小型神経細胞脱落、グリオシス（グリア細胞が増えること）がみられ、黒質は緻密部、網状部の変性が高度です。レヴィ小体やアルツハイマー神経原線維変化はありません。生前に小脳症状を示していなくても、小脳皮質、橋核、下オリブ核、自律神経核（胸髄側柱、迷走神経背側核）に神経変性を伴うことも少なくありません。

臨床的特徴として、発症1～2年の早期では、典型的な4～6 Hzの安静時振戦を欠くことが多いです。抗コリン薬、アマンタジン、L-ドパが部分的に有効なこともあります。パーキンソン病に比べると明らかに有効性は低いです。また、進行が早く、失神を伴う高度の起立性低血圧、尿閉などの自律神経障害に加えて、不眠、高度のいびき、睡眠時無呼吸、構音障害がパーキンソン病と比較すると高頻度に出現します。脳MRI画像では、被殻の背外側にT2強調画像で低吸収域を認めます。

安静時振戦を
欠く



パーキンソン病に
比べて
薬が効きにくい



Ⅰ パーキンソン病の基礎知識

2. 進行性核上性麻痺

パーキンソン症状を示す疾患の3～7%を占めるとされています。発症年齢は50～60歳代が多く、男女差・家族歴ともになく、パーキンソン病に類似した背景を持つことが多いです。

ごく初期ではパーキンソン病との鑑別は困難ですが、比較的早くから転倒しやすく、頸部、躯幹に筋強剛と無動をきたすのに対して、四肢の筋強剛と無動は軽度です。また、核上性眼球運動障害のため下方視優位な垂直性眼球運動障害、忘れっぽさ、思考の緩慢、うつ状態や頑固さといった性格変化、獲得された知識の活用能力の低下など、皮質下性認知症に分類される知的機能障害が特徴です。病因は不明です。

淡蒼球、視床下核、小脳歯状核、赤核、黒質、脳幹被蓋の神経細胞が脱落し、異常リン酸化タウ蛋白(4repeat 優位)が神経細胞内およびグリア細胞内に蓄積する疾患です。病理学的には、アストロサイト(グリア細胞の1つ)内の tuft of abnormal fibers (tufted astrocytes) が本症に特異的な所見とされています。特徴的な臨床症状がそろっていると、診断は容易です。

3. 大脳皮質基底核変性症

左手の失行症、他人の手徴候などの右大脳半球症状に加えて、無動、筋強剛、姿勢反射障害、小刻み歩行、振戦などのパーキンソン症状のほか、高度のジストニア症状や認知症を伴うことがあります。病理学的に前頭葉、頭頂葉に高度の脳萎縮を認め、皮質の神経細胞中に胞体の膨化した細胞を認めます。パーキンソン症状に加えて、特徴的な上肢の失行と抗パーキンソン病薬が無効な場合、本症を考慮します。

他人の手徴候とは…



2. パーキンソン病に似た別の病気

4. びまん性レビイ小体病

若年発症の患者さんでは、L-ドパによく反応しジスキネジアや薬効の変動が強いため、最初はパーキンソン病との鑑別が困難なことがあります。高年発症の患者さんでは認知症が先行し、これにパーキンソン症状が後で出現することが多いです。起立性低血圧や排尿障害などの自律神経障害の合併が多く、ドパミン受容体遮断薬に対する過感受性があり、パーキンソン症状と精神症状が併存することも多く、悪性症候群に陥りやすいので注意が肝要です。

5. その他

正常圧水頭症(NPH)、中毒性パーキンソン症候群(一酸化炭素中毒、マンガン中毒、MPTP〔神経細胞に作用する神経毒の一つ〕など)、脳腫瘍、頭部外傷後遺症、脳炎後パーキンソン症候群によるものが報告されていますが、いずれも頻度は低いです。

パーキンソン病に似た別の病気は、現在は、予後の悪い神経難病とされており、新規の治療法開発が期待されている分野です。



(久野貞子)

I

パーキンソン病の基礎知識

3. 運動症状以外の症状(非運動症状)

Check it!

- 便秘は、パーキンソン病の患者さんに非常に多い非運動症状の一つであり、これを放置すると薬効が低下し、ひどいと腸閉塞になることがありますので、適切な運動、繊維質の多い食事に加えて、便秘改善薬の服用などの対策が大切です。
- 痛みを訴える患者さんもかなり多く、筋強剛からの凝りや無動症状からくるものがあります。L-ドパなどの薬物治療でよくなる方が多いですが、治療にまったく反応しない場合は整形外科的な原因のことも少なくありません。この場合、整形外科医に骨関節系の異常がないかを診てもらうことも大切です。
- 睡眠障害はパーキンソン病の発病前から出てくることもある、頻度の高い症状の一つです。不眠や昼間の眠気は日常生活の活動度を低下させる原因ともなりますから、時には不眠の病態にあった睡眠薬を主治医の先生から処方してもらわれることをお勧めします。

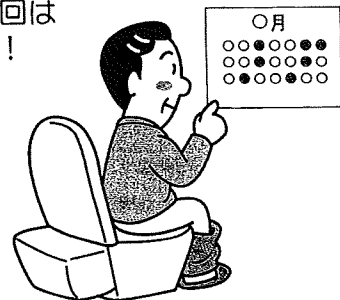
1 便秘

便秘の定義は、排便回数が週3回未満、硬くて排便困難な場合とされていますが、パーキンソン病患者さんでは60～80%の方に便秘がみられるという報告があります。特に高齢の患者さんに多く、若い患者さんではむしろ頻度は少ないようです。

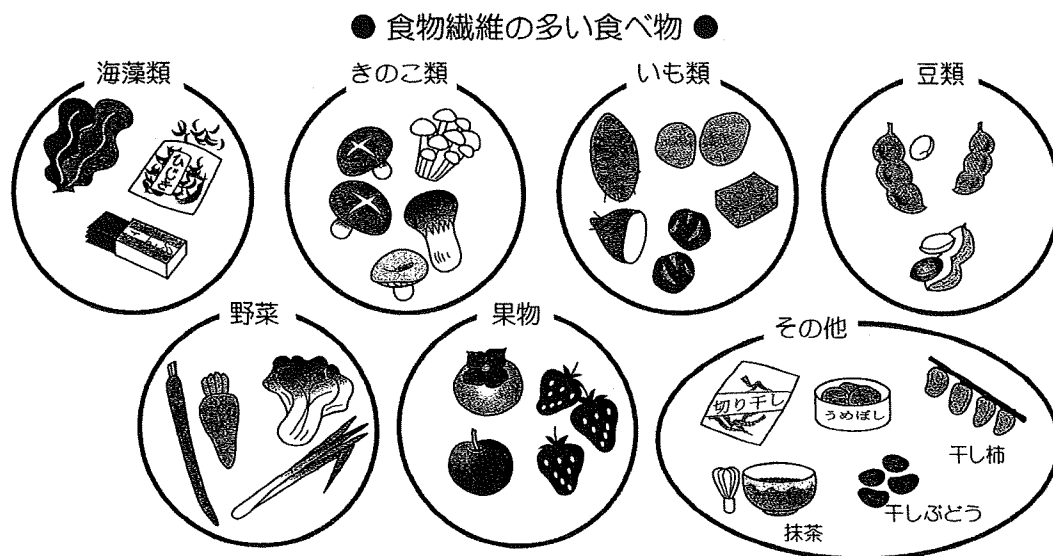
便秘の原因は色々あって、パーキンソン病による無動症状からくる運動不足、消化管の通過障害、水分や食物繊維の不足、抗コリン作用を有する抗パーキンソン病薬の副作用や、それらが複合的に重なったケースなど種々様々です。

便秘の治療は、放置すると腸閉塞など重篤な合併症を引き起こすだけではなく、L-ドパといったパーキンソン病の機軸薬の吸収を悪くするため、薬効低下の原因となることがあります。食物繊維に富んだ食事(図1)や、適切な水分や脂肪の摂取、柔軟体操・散歩などの適度な運動でも不十分な場合は、酸化マグネシウムなどの便を軟らかくする薬や緩下剤、坐剤、浣腸剤などを適宜組み合わせて、少なくとも3日に1回は適量の排便があるように調節されることをお勧めします。

3日に1回は
排便を!



3. 運動症状以外の症状（非運動症状）



● 食物繊維の多いメニュー ● (): 繊維含有量










かぼちゃの煮物 4切れ	さつまいもの甘煮 小鉢1杯	あくらあかかあえ 小鉢1杯	玄米ご飯 茶わん1杯	きんぴらごぼう 小鉢1杯
 (4.7g)	 (2.3g)	 (2.3g)	 (2.1g)	 (2.3g)
ひじきの煮つけ 小鉢1杯	ライ麦パン 厚切り1枚 (100g)	キウイフルーツ 中1個	ブロッコリーのサラダ 1皿 (70g)	
 (4.3g)	 (5.6g)	 (2.0g)	 (3.1g)	

図1 食物繊維の多い食べ物・メニュー

2 痛み

パーキンソン病の痛みについては、筋強剛や無動症状からくる痛みが中心と考えられており、L-ドパなどの薬物治療で改善することが多いようです。

肩凝りと思って整形外科を受診し、長い間痛み止めなどの治療を受けておられるうちに、その肩のあたりの痛みは取れないのにパーキンソン病特有の安静時のふるえが出てきて、神経内科に紹介された患者さんは少なくありません。また、高度の日内変動がある患者さんで、薬効が切れたオフ時に強い疼痛が出現し、痛みのために血圧が

① パーキンソン病の基礎知識

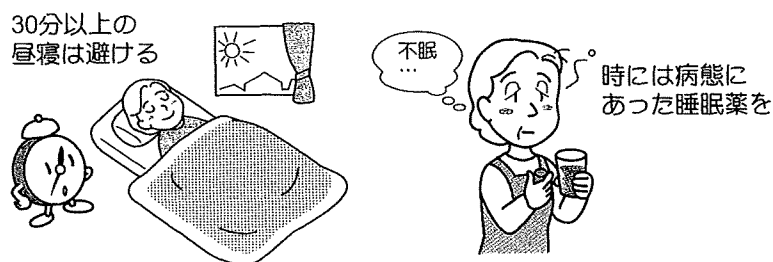
上がる方もおられます。そのような患者さんは、L-ドパの効果が出てくると（薬効のスイッチが入ることを“オン”といいます）また動けるようになり、痛みは嘘のように消え、血圧も元の正常値に戻ります。この現象がどのような機序で起こるのかはよく分かっていませんが、大脳基底核と密接な関係にある、知覚神経の総元締めである視床の機能と関連している可能性が疑われています。

治療は、抗パーキンソン病薬が無効の場合は、非ステロイド性鎮痛薬の貼付や経口薬を用いたりします。また、冷えると痛む場合は、入浴や足浴を行うと改善することがありますので、試みることも大切です。

3 睡眠障害

睡眠障害は、パーキンソン病の発病前から出てくることもある、頻度の高い症状の一つです。特に、入眠障害や早朝覚醒を訴える患者さんが多いようです。また、睡眠中に大声で叫んだり暴れたりして、隣で寝ておられる配偶者を起こしてしまうこともあります。これは「睡眠のレム期に生ずる行動障害（RBD）」とも呼ばれている病態で、パーキンソン病発症前から出現する特徴があります。

対策としては、昼間は30分以上の昼寝をできるだけ避け、RBDにはクロナゼパム（リボトリール®など）の治療薬が有効です。入眠障害には短時間作用型の睡眠導入剤、途中覚醒には中間型または長時間作用型の睡眠薬などが効果的です。夜間不眠のために昼間に眠気が強くなりますと、日常生活の活動度を低下させる原因ともなりますから、時には不眠の病態にあった睡眠薬を主治医の先生に処方してもらわれるとよいでしょう。



(久野貞子)

Nationwide Survey of Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis in Japan: Relationship to Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis

Satoshi Kamei¹, Shigeki Kuzuhara², Masaki Ishihara¹, Akihiko Morita¹, Naoto Taira¹, Masaki Togo¹, Makoto Matsui³, Masafumi Ogawa², Kinya Hisanaga⁴, Tomohiko Mizutani¹ and Sadako Kuno²

Abstract

Objective To study the incidence and clinical features of acute juvenile female non-herpetic encephalitis (AJFNHE) in Japan.

Methods A nationwide questionnaire on patients with severe non-herpetic encephalitis of unknown etiology with a prolonged clinical course or death was sent to the departments of Internal Medicine, Neurology, Pediatrics, and Emergency and Critical Care at all hospitals with 200 beds or more in Japan.

Results The recovery rate was 25% (1,279 out of 5,030 departments) and 90 patients were enrolled in this study. The annual incidence was 0.33/10⁶ population. 85% of patients were female. The means and standard deviations of age at onset and hospital stay were 26±10 years and 180±228 days. As first symptoms, fever and psychosis were presented in 90%. Among the neurological symptoms, disturbance of consciousness was presented in 92%, convulsions in 65%, and involuntary movements in 55%. Respiratory failure during hospitalization was observed in 71% and required care with mechanical ventilation. The detection rate of anti-GluR ϵ 2 and/or δ 1 antibodies was 67% of patients. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor NR1/NR2 antibody was detected in all four examined patients with anti-GluR ϵ 2 antibody, and also detected in both of the two examined patients without anti-GluR ϵ 2 antibody. As for outcome, 46% returned to work and 37% returned home, but 7% died. Associated tumors were demonstrated in 39%. All reported patients had ovarian tumors, among which teratoma was the most frequent.

Conclusion A nationwide survey provided data for the annual incidence and clinical features of AJFNHE in Japan.

Key words: incidence, clinical features, acute juvenile female non-herpetic encephalitis (AJFNHE), anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis

(Inter Med 48: 673-679, 2009)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1898)

Introduction

In 1997, Nishimura et al (1) first reported five young adult female patients with acute non-herpetic encephalitis

who presented with severe prolonged coma and status epilepticus, but achieved a good recovery. Following this report, the results of a clinical analysis on 89 serial patients with encephalitides indicated that 11 such patients presented specific and different clinical features, including the frequent

¹Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo, ²Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry, Kodaira, ³Department of Neurology, Kanazawa Medical University, Ishikawa and ⁴Department of Neurology, Miyagi National Hospital, Miyagi

Received for publication November 27, 2008; Accepted for publication January 20, 2009

Correspondence to Dr. Satoshi Kamei, skamei@med.nihon-u.ac.jp

Table 1. Regional Differences in Annual Incidence of the Registered Patients

Regions	Annual incidence (/ 10 ⁶ population)	Regional differences
Hokkaido	0.39	non-significant
Tohoku	0.43	
Kanto	0.25	
Chubu-Hokuriku	0.20	
Kinki-Chugoku	0.50	
Shikoku	0.36	
Kyushu-Okinawa	0.32	

detection of anti-glutamate receptor (GluR) antibody as compared with other etiologies of encephalitis. The specific clinical features of such patients demonstrated severe encephalitis with a prolonged clinical course and the negative result of herpes simplex virus infection, but these patients achieved a relatively good recovery. Since all of their 11 patients were young adult women, we designated these patients as "acute juvenile female non-herpetic encephalitis (AJFNHE)" (2).

In 2007, Dalmau et al (3) reported anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis associated with ovarian teratoma. Based on the similarity of clinical features in both kinds of patients, Iizuka T et al (4) recently described the detection of anti-NMDAR antibody in four patients who were clinically diagnosed as having AJFNHE; moreover, in three of these four patients, ovarian teratoma was confirmed.

Here, we describe the results of a nationwide survey on AJFNHE in Japan, including the relationships between AJFNHE and anti-NMDAR encephalitis.

Methods

A nationwide questionnaire on the incidence and clinical features in patients with severe encephalitis of unknown etiology with a prolonged clinical course or death, who were also confirmed to have a negative result for herpes simplex virus infection, was sent for completion to the 5,030 departments of Internal Medicine, Neurology, Pediatrics, and Emergency and Critical Care at all hospitals with 200 beds or more in Japan during a period from April 2004 to March 2007. A prolonged clinical course was defined as no improvement of their neurological symptoms during the period of more than one month after onset. The criteria of AJFNHE in the present study did not thus include the sex of patients, age of onset, nor the MRI finding. The questionnaire on clinical features in such patients was also sent to all members of the Research Group for Comprehensive Clinical Studies on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Neurological Disorders (Chairman: Sadako Kuno, M.D., National Center Hospital of Neurology and Psychiatry) during the period from April 1987 to March 2007. The overlap of the registered patients in the present study was excluded based on detailed history of their admission and transfer.

After confirmation of the above-mentioned criteria in each patient, we evaluated the following factors: annual incidence and regional differences in incidence, sex, age of onset, du-

ration of hospitalization, clinical symptoms, respiratory failure, laboratory data, treatment, outcome, and associated tumors. In addition, we analyzed the data of GluR antibodies and anti-NMDAR antibody.

The annual incidence per 10⁶ population was estimated on the basis of the number of registered patients and the total population of Japan in 2005, and regional differences in incidence were analyzed by the Ryan test (5). Differences in clinical features between female and male patients were assessed by Fisher's exact probability test or the Mann-Whitney U test. SPSS statistical software Version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) was employed for the statistical analysis. The level of significance for this study was defined as 0.05.

Results

The questionnaire recovery rate was 25% (1,279 out of 5,030 departments), and the questionnaires of 129 patients returned for this nationwide survey. 90 out of these 129 patients were enrolled in the present study based on the above-mentioned criteria. The excluded 39 patients consisted of 12 patients with the encephalopathy associated with influenza virus infection, 5 patients with human herpes virus 6 encephalitis, 2 patients with acute disseminated encephalomyelitis, 10 patients without data confirming negative result of herpes simplex virus infection, and 10 patients without the prolonged clinical course of more than one month after onset. A total of 44 of 90 patients were encountered during the period from April 2004 to March 2007. Therefore, the annual incidence and regional differences in incidence were estimated based on the data of 44 patients, the other analyses were estimated based on the data of 90 patients.

Estimated annual incidence and regional differences

The estimated annual incidence in Japan was 0.33/10⁶ population. The annual incidences in each region ranged from 0.20 to 0.50 per 10⁶ population and the regional differences were found to be non-significant (Table 1).

Gender

Among the enrolled patients, 85% were female. This form of encephalitis thus predominantly affected females, although it also occurred in male patients.

Age of onset and duration of hospitalization

The mean and standard deviation (SD) of age of onset

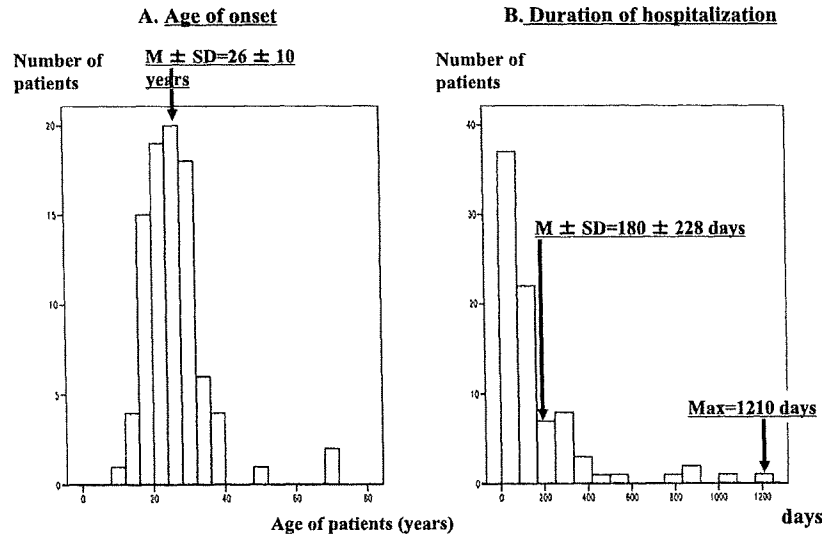


Figure 1. Distribution of age of onset (A) and duration of hospitalization (B). M: mean value, Max: maximum value, SD: standard deviation

was 26 ± 10 years. The mean and SD of length of hospital stay was 180 ± 228 days, and the maximum was 1,210 days (Fig. 1).

Clinical symptoms

A prodrome of cold-like symptoms was observed in 90% of enrolled patients. As first symptoms, fever and psychosis were presented in 90% of patients. Concerning the vital signs on admission, the mean and SD of body temperature was $37.7 \pm 0.9^\circ\text{C}$, that of systolic blood pressure was 123 ± 18 mmHg, and that of respiration was 20 ± 6.7 per min. Among the neurological symptoms observed during the entire clinical course, disturbance of consciousness was demonstrated in 92% of patients, fluctuations of blood pressure in 78%, convulsions in 65%, and involuntary movements in 55%. The distribution of the duration from onset to initial improvement of the neurological findings was ranged from 31 to 730 days, and the mean and SD value was 149 ± 160 days (Fig. 2).

Respiratory failure

Respiratory failure on admission was observed in 30% of patients, but care with mechanical ventilation during hospitalization was required in 78% of patients. Among the patients with care with mechanical ventilation, 91% suffered central respiratory failure without respiratory infection and the remaining 9% received mechanical ventilation because of general anesthesia due to control seizures. Central hypoventilation during the entire of clinical course was demonstrated in 71% of patients. The mean and SD of the duration of care with mechanical ventilation was 102 ± 153 days and the maximum value was 933 days (Fig. 3).

Number of patients

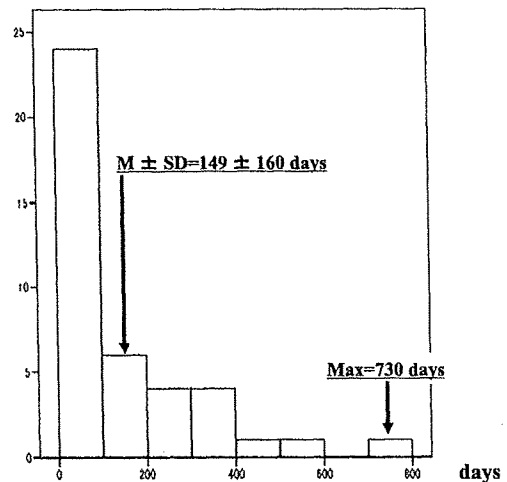


Figure 2. Distribution of duration from onset to initial improvement of neurological findings. M: mean value, Max: maximum value, SD: standard deviation

Laboratory data

The mean value and SD of the cell count in the initial cerebrospinal fluid (CSF) on admission was $71 \pm 112/\mu\text{L}$, and that of the protein concentration was 50 ± 54 mg/dL. The EEG findings revealed that a diffuse slow and/or paroxysmal wave was present in 89% of patients. Concerning the findings of cranial MRI, 74% of patients demonstrated normal findings and the remaining 26% revealed medial temporal lobe lesions.

Regarding anti-GluR antibody, the anti-NMDAR GluR $\epsilon 2$ and $\delta 1$ antibodies, which were measured by Dr. Yukitoshi

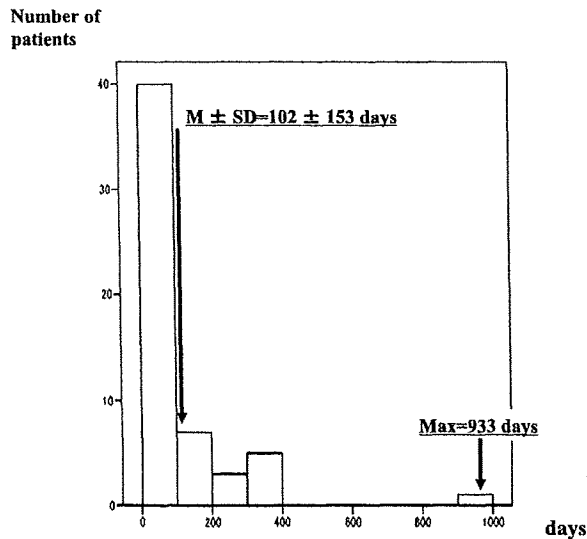


Figure 3. Distribution of duration of care with mechanical ventilation. M: mean value, Max: maximum value, SD: standard deviation

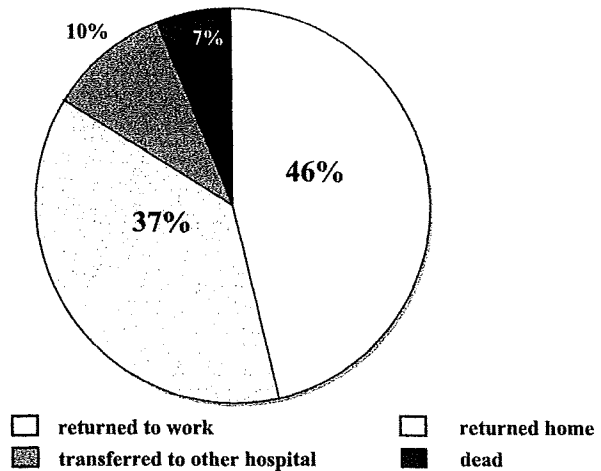


Figure 4. Outcome of registered patients with AJFNHE. AJFNHE: acute juvenile female non-herpetic encephalitis

Table 2. Detailed Positive Rates of Anti-GluR Antibodies which Have a Linear Epitope to a Single Subunit of NMDAR

Sample	Anti-GluR $\epsilon 2$ antibody				Anti-GluR $\delta 1$ antibody			
	Serum		CSF		Serum		CSF	
	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM
Numbers of examined patients	15	17	20	19	14	14	19	19
Numbers of patients with positive result	3	8	7	4	4	5	5	5
Positive rate (%)	20	47	35	21	29	36	26	26

CSF= cerebrospinal fluid; GluR= glutamate receptor; NMDAR= N-methyl-D-aspartate receptor.

Takahashi (6), their data were available in 24 patients, and the rate of detection of either of these antibodies in the serum, CSF or both samples was 67% of patients (16 out of the 24 patients examined). The detailed results for the positive rates of GluR $\epsilon 2$ and $\delta 1$ antibodies (Table 2) showed that the rate of GluR $\epsilon 2$ IgM antibody in the serum was 47%, and that of GluR $\epsilon 2$ IgG in the CSF was 35%. On the other hand, anti-NMDAR NR1/NR2 heteromer antibody, which was measured by Dr. Josep Dalmau (3), was detected in all out of the four examined patients who had also revealed anti-NMDAR GluR $\epsilon 2$ antibody. Moreover, anti-NMDAR NR1/NR2 heteromer antibody was further detected in both of the two examined patients who presented negative results for anti-NMDAR GluR $\epsilon 2$ antibody.

Outcome and treatment

Data on outcome demonstrated that 46% of patients returned to work, and 37% returned home, but 7% of patients died (Fig. 4). The patients with the present form of encephalitis had a severe and prolonged clinical course, but their

outcome in the long term was relatively good. The rate of patients with sequelae was 52% of the survived patients. The observed sequelae consisted of cognitive dysfunction in 39% of patients with sequelae, and psychosis and epilepsy in 23% each.

The treatments included anti-viral drugs in 89% of patients, corticosteroids in 83%, intravenous immunoglobulin in 32%, and plasma exchange in 3%. Moreover, anti-epileptic drugs were administered in 94% of patients, and intravenous anesthetics in 49%. Overall, half of the patients required intravenous administration of anesthetics in order to control their convulsions.

Associated tumors

Associated tumors were demonstrated in 23 (39%) of the 59 examined patients, ovarian tumors were found in all 23 patients. The types of associated tumor in the 23 patients consisted of teratoma in 17 patients, ovarian cyst in two patients, ovarian cancer in one patient, a history of ovarian tumor in two patients, and not described in one patient. Tera-

Table 3. Differences in Clinical Features between Female and Male Patients

	Females (68 patients ^a)	Males (12 patients ^b)	Difference* of clinical features between female and male patients
Age of onset (years) [mean ± SD]	24.5 ± 9.0	31.3 ± 13.4	p=0.026 ^c
Duration of hospitalization (days) [mean ± SD]	179 ± 222	143 ± 238	NS
Prodromes	91%	82%	NS
First symptoms			
Fever	90%	83%	NS
Psychosis	93%	73%	NS
Vital signs on admission			
Body temperature (°C) [mean ± SD]	37.6 ± 0.8	37.7 ± 0.8	NS
Systolic blood pressure (mmHg) [mean ± SD]	125.1 ± 17.9	130.7 ± 16.1	NS
Respiration (/min) [mean ± SD]	20.0 ± 7.5	19.8 ± 5.2	NS
Neurological symptoms			
Disturbance of consciousness	91%	92%	NS
Convulsions	67%	67%	NS
Involuntary movements	54%	50%	NS
Mechanical ventilation	78%	75%	NS
Diffuse slow and/or paroxysmal wave on EEG	90%	92%	NS
MRI findings			
normal	71%	67%	NS
abnormal (site, medial temporal lobe)	29%	33%	
Outcome	improved 95.6% dead 4.4%	improved 75% dead 25%	p=0.041 ^d
Positive rate of anti-GluR antibody in serum and/or CSF samples (positive numbers of patients / total numbers of examined patients)	68% (15/22)	50% (1/2)	NS
Associated tumor (numbers of patients with associated tumor / total numbers of examined patients)	49% (20/41) ^{ee}	0% (0/10)	p=0.004 ^d

*The differences were assessed by Fisher's exact probability test or Mann-Whitney *U* test.

^a Data on sex were not given for 10 patients in the present survey.

^{ee} All patients demonstrated ovarian tumor.

SD= standard deviation, NS= not significant.

toma was thus the most frequent.

Moreover, we attempted to contact the 14 registered patients including 11 previously reported patients (2) in the present study who had been treated at the Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, to undergo further examinations for ovarian teratoma. Three patients could not be contacted because they moved to another town. Ten (91%) out of the remaining 11 patients demonstrated ovarian teratoma by MRI or had a history of a removal operation for ovarian tumor. Among the 11 previously reported patients (2), the eight (89%) out of nine patients except for two patients, who were impossible to have contact, demonstrated ovarian teratoma or had a history of a removal operation for ovarian tumor.

Differences in clinical features between female and male patients

The clinical features in male patients with the present encephalitis were almost identical to those in female patients, except for slightly older age of onset and somewhat higher mortality rate, and the absence of associated tumor including teratoma (Table 3).

Discussion

A comparison of clinical features between the enrolled patients with AJFNHE in the present study and the reported patients with anti-NMDAR encephalitis (3) (Table 4) indicated that both patient groups showed almost identical clinical features. Most of the patients were female, and young adults were predominantly affected. A prodrome was presented in over 80% of patients. The first neurological symp-

tom was psychosis in over 90% of patients. Convulsions, disturbance of consciousness, and involuntary movements were presented as the main neurological symptoms during the entire clinical course. Mechanical ventilation was required in about 80% of patients. Regarding outcome, 93% of patients in this survey were improved, whereas Dalmau et al (3) reported that 75% of patients were improved in spite of marked severe condition at acute stage. Concerning the MRI findings, the frequency of medial temporal lesion was about one-fourth of patients.

The detection of GluR $\epsilon 2$ or $\delta 1$ antibodies in this survey was 67% of examined patients, whereas Dalmau et al (3) reported the NMDAR NR1 and NR2 heteromer antibody was detected in all 12 patients. The GluR $\epsilon 2$ antibody, which was measured by Yukitoshi Takahashi (6), and the NMDAR NR1/NR2 heteromer antibody, which was measured by Josep Dalmau (3), are both antibodies to NMDA type glutamate receptor. The GluR $\epsilon 2$ antibody has a linear epitope which recognizes N-terminal regions in the NR2B subunit. The binding region of such an antibody is thus a single subunit. On the other hand, the NMDAR NR1/NR2 antibody has a conformational epitope which recognizes the NR1 and NR2 heteromers. This difference in epitopes might be reflected in the difference of frequency of positive antibodies in patients with such encephalitis.

Dalmau et al (3) reported that ovarian teratoma was demonstrated in 11 out of 12 patients, and mediastinal teratoma in one patient, whereas associated tumors were demonstrated in 23 (39%) of the 59 examined patients in this survey; ovarian tumors were found in all 23 patients. The period of this nationwide survey just preceded the publication of Dalmau's report (3), and an association with ovarian teratoma

Table 4. Comparison of Clinical Features between the National Survey of AJFNHE in the Present Study and the Reported Patients with Anti-NMDAR Encephalitis

	National survey of AJFNHE in the present study 90 patients	Anti-NMDAR encephalitis 12 patients (Dalmau J et al: 2007)	Difference* of clinical features between the two studies
Females	85%	100%	NS
Age of onset (years; mean \pm SD)	26 \pm 10	28 \pm 9	NS
Prodrome	90%	83%	NS
First neurological symptom	psychosis (90%)	psychosis (75%) memory loss \rightarrow psychosis (25%)	NS
Convulsions	65%	92%	NS
Disturbance of consciousness	92%	100%	NS
Involuntary movements	55%	67%	NS
Mechanical ventilation	78%	83%	NS
Outcome	improved 93%, dead 7%	improved 75%, dead 25%	NS
Frequency of medial temporal lesion using MRI	26%	25%	NS
Antibody (positive %)	GluR ϵ 2 or δ 1 (67%)	NMDAR NR1/NR2 heteromer (100%)	p=0.03
Associated tumor	Ovarian tumors were found in all 23 patients with associated tumor.	Ovarian teratoma; 11 patients Mediastinal teratoma; 1 patient	NS (Frequency of ovarian tumor)

*The differences were assessed by Fisher's exact probability test or Mann-Whitney *U* test.
AJFNHE=acute juvenile female non-herpetic encephalitis; GluR=glutamate receptor; MRI=magnetic resonance imaging; NMDAR=N-methyl-D-aspartate receptor, NS= not significant

in such encephalitis thus could not be well recognized in Japan. However, the results for associated tumors of AJFNHE in the present study indicated that ovarian teratoma was the most frequent. Moreover, it was also able to confirm the presence of ovarian teratoma using MRI or a history of a removal operation for ovarian tumor in 91% of patients including Kamei's previously reported patients (2) in the present study. Therefore, AJFNHE and anti-NMDAR encephalitis were inferred to be almost identical condition. AJFNHE represented a clinical concept based on the specific clinical features, and anti-NMDAR encephalitis represented a clinical entity based on the neuro-oncological findings including the NMDAR NR1 and NR2 heteromer antibody.

Their clinical features in this nationwide survey on AJFNHE were uniform and also in concordance with those previously reported as AJFNHE (2). The present nationwide survey of AJFNHE undertaken in Japan revealed the following: the annual incidence was 0.33/10⁶ population; there were no regional differences in the incidence; respiratory failure was observed in about 70% of patients and required care with mechanical ventilation; associated tumors were demonstrated in about 40% of patients, and ovarian teratoma was the most frequent; and male patients with such encephalitis were also registered and their clinical features were very similar to those of female patients except for the absence of associated tumor.

There has been a short description of male patients with anti-NMDAR NR1/NR2 encephalitis as unpublished data in a recently reported review (7). Such encephalitis was therefore considered to affect not only female patients with related ovarian teratoma, but also male patients. Based on a consideration of the association with teratoma, mediastinal

teratoma and seminoma might be examined in male patients with such encephalitis.

However, several problems still remain to be unresolved including the etiology of patients without anti-NMDAR antibody, the etiology of male patients, the lack of detectable ovarian teratomas in some patients, the reason why predominantly young adults are affected, the reason why many Japanese patients are reported (4, 8-10), and the reason why there is a good outcome in the long term without tumor removal.

Conclusion

The patients collected in our nationwide survey of AJFNHE were predominantly young adult women. Their clinical features were uniform and also in concordance with those previously reported as AJFNHE except for the presence of small number of male patients. The survey data revealed that the annual incidence was 0.33/10⁶ population without regional differences, respiratory failure was observed in about 70% and required care with mechanical ventilation, associated tumors were demonstrated in about 40%, ovarian teratoma was the most frequent, and the clinical feature of male patients was very similar to that of female patients except for the absence of associated tumor.

Acknowledgement

We are indebted to Ichiro Kanazawa, M.D., President of the Science Council of Japan, and Toshiaki Takasu, M.D., Professor Emeritus of Nihon University, Tokyo, Japan, for their support regarding the present nationwide survey, and to Yukitoshi Takahashi, M.D., Director of the National Epilepsy Center, Shizuoka

Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan, and Josep Dalmau, M.D., Professor of the Division of Neuro-Oncology, Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA, for the measurement of glutamate receptor antibodies. We are also grateful to all participating doctors for their cooperation in the nationwide survey.

The present study was performed as one of the works of the

Research Group for Comprehensive Clinical Studies on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Neurological Disorders, which was supported by a Research Grant (18A-9) for Nervous and Mental Disorders from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, and by a Grant from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan for the promotion of research foundation, Japan.

References

1. Nishimura T, Miki K, Ogawa K, et al. Pathogenesis of aseptic acute non-herpetic encephalitis: young adult female patients with acute non-herpetic encephalitis who presented with severe prolonged coma, but achieved a good recovery. *Neuroinfection* 2: 74-76, 1997 (in Japanese).
2. Kamei S. Acute juvenile female non-herpetic encephalitis (AJFNHE). *Adv Neurol Sci* 48: 827-836, 2004.
3. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61: 25-36, 2007.
4. Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 70: 504-511, 2008.
5. Ryan TA. Significance tests for multiple comparison of proportions, variances, and other statistics. *Psychol Bull* 57: 318-328, 1960.
6. Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 61: 891-896, 2003.
7. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 13: 261-271, 2007.
8. Seki M, Suzuki S, Iizuka T, et al. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 324-326, 2008.
9. Okamoto K, Yamazaki T, Banno H, Sobue G, Yoshida M, Takatama M. Neuropathological studies of patients with possible non-herpetic acute limbic encephalitis and so-called acute juvenile female non-herpetic encephalitis. *Intern Med* 47: 231-236, 2007.
10. Miyazaki M, Yoshino A, Teraishi T, Nomura S, Nemoto H, Takahashi Y. Encephalitis of unknown etiology with anti-GluR ϵ 2 autoantibody, showing divergent neuroradiologic and clinical findings. *Eur Neurol* 57: 111-113, 2007.

総説

高齢期のパーキンソン病と類

D
の障害 ●非運動症状 ●姿勢反射
腎機能低下 ●血中濃度

1. 高齢期パーキンソン病の特徴と

治療指針

SUMMARY

■高齢期パーキンソン病(PD)の特徴は、初発症状に安静時の振えは少なく、すくみ足や小刻み歩行など下半身の障害が多く、認知症、睡眠障害、うつ症状などの非運動症状の頻度も高い。進行は比較的早く、発症初期から姿勢反射障害を伴うことも珍しくない。治療上注意すべき点は、加齢による潜在性の腎機能低下により抗バ剤の血中濃度が腎排泄性薬剤では異常高値となりやすいので慎重な投与が必要である。

久野 貞子

パーキンソン病(以下PD)は、10歳代後半から80歳代までいずれの年齢でも発症するが、発症年齢のpeakは60歳代であり、脳血管障害、アルツハイマー病とともに高齢者の三大神経疾患の1つとされている。高齢者の疾患であるPDに関して、高齢期PDの特徴と治療指針を、通常のPDとは別に論ずる必要があるのか疑問ではあるが、わが国は現在、世界一の長寿国であり、PD患者も70歳以降の高齢期発症者数も有病者数も母集団の増加とともに増えている¹⁾。また、60歳代の好発年齢で発症したPD患者も、L-dopa、ドパミンアゴニストを主軸とするドパミン機能を補充する薬物療法の発展により、かつては発症後約10年で臥床状態に陥り死亡していた患者も、20~30年以上と確実に延命しており、今や70歳以上の高齢期PDの治療をいかに上手に実施し、高いQOLを維持していくかが、われわれ医療に携わる者の課題となってきた。そこで本特集では、70歳以上の高齢期PDの特徴と治療上留意すべき課題を論ずることとした。

緩慢、身体のこわばり、前かがみで小刻み歩行であり、神経症候は、①安静時振戦、②無動・寡動、③筋強鋼(筋固縮)、④姿勢反射障害の4つである。安静時振戦は最も目立つ症候ではあるが、高齢期発症患者では初発症状に安静時の振えを訴えることは少なく、すくみ足や小刻み歩行など下半身の障害が先行することが多い。このような患者では、進行性核上性麻痺(PSP)²⁾や大脳皮質基底核変性症(CBD)³⁾などのPD関連神経変性疾患や、血管性パーキンソニズムなどのlower Parkinsonismとの鑑別が必要となる。特に、左右差が目立たず、眼球運動障害がまだ出ていない早期では、MRIなどの画像に明確な異常所見がないPSPやCBDとの鑑別は困難なことが少なくない。大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration: CBD)は、1968年、Rebeiz⁴⁾が報告した疾患で、左手の失行症、他人の手徴候などの右大脳半球症状に加えて、無動、筋固縮、姿勢反射障害、小刻み歩行、振戦などのパーキンソニズムのほか、高度のジストニア症状や認知症を伴うことがある。病理学的に前頭葉、頭頂葉に高度の脳萎縮を認め、皮質の神経細胞中に胞体の膨化した細胞を認める。パーキンソニズムに加えて、特徴的な上肢の失行と抗パーキンソン病薬が無効な場合、本症を考慮する。そのほか、正常圧水頭症(NPH)、中毒性パーキンソニズム(一酸化炭素中毒、マンガン中毒、MPTPなど)、脳腫瘍、頭部外傷後

高齢期PDの運動症状(臨床症状)

一般に、PDの4大運動症状は、振え、動作

■くの さだこ(京都四條病院パーキンソン病神経難病センター長)

遺症、脳炎後パーキンソンニズムによるものが報告されているが頻度は低い。血管性パーキンソンニズム⁴⁾は、発症初期から歩行は上半身を伸ばして、左右の足幅を広げた小刻み歩行となる。また、姿勢反射障害、すくみ足、仮性球麻痺症状など体軸を中心とした障害が強いこと、仮面様顔貌が少ないこと、上肢の機能は比較的よく保たれていることである。脳 CT スキャンや脳 MRI によって基底核の多発性梗塞病巣があれば確実である。しかし、診断が得られないときは L-dopa を投与し、劇的な改善が得られればパーキンソン病として問題はない。最近、孤発性 PD のサロゲートマーカーとして MIBG 心筋シンチグラフィ検査を行い、心筋へのトレーサーの取込み低下が認められれば、心臓の交感神経機能障害を有する PD と診断されるようになりつつあるが、早期では決め手とならないことも少なくない。

1. 睡眠障害・うつ症状

睡眠障害やうつ症状などの非運動症状で初発する患者の頻度は、非高齢期発症患者に比べると高い傾向にある。これは、びまん性レビー小体病やレビー小体型認知症が高齢期患者に多いこととも関連しているかもしれない。びまん性レビー小体病(diffuse Lewy body disease: DLBD)⁶⁾は、若年発症患者では L-dopa によく反応しジスキネジアや薬効の変動が強いため、当初は PD との鑑別が困難なことがあるが、高齢期発症では認知症が先行し、これにパーキンソンニズムが後で出現することが多い。起立性低血圧や排尿障害などの自律神経障害の合併が多く、ドパミン受容体遮断薬に対する過感受性があり、パーキンソンニズムと精神症状が併存することも多く、悪性症候群に陥りやすいので注意が肝要である。また高齢期 PD では、夜間の睡眠障害のために日中に眠気を訴える患者の頻度は、非高齢期患者に比べて高い。この原因に関しては諸説あり、高齢者では眠りが浅く、潜在性の腎機能の低下のために夜間は臥床するため尿量が

多くなり、さらに過活動性膀胱による頻尿のために頻回に覚醒するのが原因と考えられているが、高齢者では抗 PD 薬のほかに多くの合併症があって、多剤併用者であるため薬剤性の睡眠障害も考慮に入れる必要がある。

2. 認知症

認知症の合併の頻度が高いことも高齢期 PD の特徴である。小坂ら⁶⁾の提唱したびまん性レビー小体病やレビー小体型認知症は、高齢期 PD に多く、前述の睡眠障害、うつ症状、起立性低血圧などの自律神経障害を伴うことがある。

3. 自律神経症状(便秘、過活動性膀胱による頻尿、多汗)

高齢期 PD の特徴として、便秘や過活動性膀胱による頻尿、多汗がある。一般に PD 以外にも加齢により自律神経障害は増悪するが、PD も例外ではないし、PD は青斑核ノルアドレナリン系の障害を来すことから、高齢期 PD では頻度が高くなると解釈される。

4. 末梢循環障害による冷え、痛みなど

高齢期 PD では、歩行障害に伴い腰痛、下肢の痛み、冷えなどを訴えることがある。このような患者では、PD と診断される前の数年間、腰椎の X 線に異常があると変形性腰椎症と診断され整形外科に通院し、安静時振戦が出現してから神経内科に紹介されるため、正確な診断が遅れることも少なくない。

高齢期発症 PD の運動症状の

高齢期発症者では進行は比較的早く、発症初期から姿勢反射障害を伴うことも珍しくない。これは、加齢による変形脊椎症や変形性膝関節症などの骨関節疾患の合併を伴うことが多いためと考えられている。一方非高齢期発症 PD では、片側の上肢または下肢に安静時振戦が出現し、次いで同側または反対側に振戦が拡がる N 字型または逆 N 字型に進行し、同時期または数

カ月から数年後に緩慢な動作や前屈小刻み歩行が出現し、5~7年後に姿勢保持障害が現れる緩徐な進行形態が一般的である。

高齢期 PD の ADL-QOL

高齢期 PD では、前述のように運動症状以外にもうつ症状、睡眠障害、認知症状などの非運動症状が病初期から出現することが多く、認知障害があると幻覚・妄想、せん妄などの薬物性精神症状の出現頻度も高く、このために薬物治療が不十分となる。このため ADL は増悪し、QOL も低下することが多い。

高齢期 PD の薬物治療

1. PD の治療

治療は PD と診断され、日常生活上で支障が生じた時点で、日本神経学会から出された PD 治療ガイドライン¹⁾に従って薬物治療が開始されることになる。高齢期 PD では L-dopa で開始し、不十分であれば非麦角性ドパミンアゴニストを追加することになる。しかし、最近では日常生活に支障がなくても、PD と診断された時点で大脳基底核においてネットワークの異常があるので、ただちに治療した方がよいとする考えもある。通常、治療開始後の数年は完治したかと思えるほどに改善するが、7~8年経過すると無動と姿勢反射障害は再び増悪することが多い。これは、本症が進行性であり根治療法が未開発であることによる。

2. 薬物反応性

高齢期 PD 患者は、胃液の酸度が低い低胃酸症や無酸症が多いために、L-dopa など酸性で溶融する薬物の吸収低下が生じ、さらに、PD による消化管の蠕動運動障害が存在するため服用された薬物の血中濃度の立ち上がりが遅く、peak 値も非高齢者に比較すると低いために、PD の運動症状の改善の発現が遅れることが多い。

3. 腎機能障害

高齢者では慢性腎臓疾患 (chronic kidney disease) の合併が多く、一見無症状にみえても、腎、肝などに潜在性の機能低下が存在していることが多いため、薬物治療には特に慎重な対応が求められる。腎排泄される薬物を長期に服用する患者では、注意が必要とされている。抗 PD 薬の中では、塩酸アマタジン、非麦角性ドパミンアゴニストのプラミベキソールやロピニロールが腎排泄性の薬剤であることから、あらかじめクレアチニンクリアランスを調べて腎機能に異常がないことを確認しておかないと、血中濃度が時に数千倍に上昇して副作用の原因となるので注意が必要である。

4. 運動合併症

L-dopa 長期治療による運動合併症 (ジスキネジアや日内変動など) の頻度は、高齢期 PD では低いのが一般的である。したがって、運動合併症に対する脳定位術の適応は、限定的である。

5. 認知障害の合併例での治療

高齢期発症の PD も、経過が長くなって高齢期に達した非高齢期発症 PD 患者も、認知障害を有する割合は高く、このような患者を治療する場合は、特に慎重さが求められる。筆者も認知症を合併した PD や DLBD (レビー小体型認知症) では、幻覚・妄想・せん妄を伴う症例が多く、このような患者にはドパミンアゴニストは投与せず、L-dopa 中心の治療を行う。必要に応じてドネペジルを併用したり、非定型抗精神病薬のクエチアピンやリスパダールを投与することもある。しかし、動揺する運動症状と非運動症状に覚醒状態も動揺するため、家族や付き添いの負担は大きくなる。最近では、介護保険も使えるため、主治医は家族に病状の説明を行うのは無論、療養生活に関しても介入して、いかに社会資源を有効に活用してもらうかをケアマネジャーなどと相談する必要がある。

文 献

- 1) 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.
- 2) Nagayama H et al : Initial symptoms of Parkinson's disease with elderly onset. *Gerontology* **46** : 129-132, 2000.
 - 3) Steel JC et al : Progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* **10** : 333-359, 1964.
 - 4) Rebeiz JJ et al : Corticodentatonigral degeneration with neural achromasia. *Arch Neurol* **18** : 20-33, 1968.
 - 5) Critchley M : Arteriosclerotic parkinsonism. *Brain* **52** : 23-83, 1929.
 - 6) 小坂憲司ほか : Lewy 小体病の臨床病理学的研究. *精神神経誌* **82** : 292-311, 1980.
 - 7) 日本神経学会 : パーキンソン病治療ガイドライン 2002. *臨床神経* **42** : 430-494, 2002.

(執筆者連絡先) 久野貞子 〒600-8481 京都府京都市下京区東堀川通り四条下る四条堀川町 272-6 京都四条病院パーキンソン病神経難病センター

< Expert Meeting 2008 >

進行期パーキンソン病における課題とその対策



司会：久野 貞子 (国立精神・神経センター病院 副院長)
横地 房子 (東京都立神経病院脳神経内科 部長)
長谷川一子 (国立病院機構相模原病院神経内科 医長)

(2008年12月13日・東京)

久野 本日は、進行期パーキンソン病(以下PD)の精神症状、運動合併症等の問題点を取り上げ、それに対する薬物による内科治療や脳定位術などの外科的治療について、PDの治療分野ではトップエキスパートでいらっしゃる横地房子先生、長谷川一子先生とご一緒に臨床経験に基づいてディスカッションしたいと思います。

まず、はじめにPDの疾患概念については、ロンドンの開業医であったJames Parkinsonが振戦、歩行障害、前屈姿勢などの古典的な臨床症状を報告し、それを1888年にパリ大学神経学教授のCharcotが、James Parkinsonの功績を称えて本症をPDと命名しました。その後、病理学的に中脳黒質のドパミン神経細胞が変性脱落し、残存神経細胞の細胞質内にHE染色でピンク色に染まるレビー小体が存在することがPDであるという疾患概念が定説になりました。ところが、家族性(遺伝性)PDの研究がすすみ、レビー小体のないPDの存在が明らかとなり、PD

の疾患概念は広がっています。

また、PDはドパミン神経細胞死を生ずるために基底核ではドパミン欠乏が生じており、これを補うためにL-dopaやドパミンアゴニストなどの治療薬が1970年代以降、次々に開発され、長期に生存できる患者さんが増えてきました。そのため、うつ、睡眠障害、認知障害、自律神経障害などの非運動症状にも焦点があたり、今では基底核に限局した疾患ではなく、広く大脳皮質から自律神経系までを障害する全身疾患と捉えられています。さらにL-dopa療法の長期化に伴い、日内変動やジスキネジアといった運動合併症もクローズアップされ、PDの治療には、長期間にわたりADL・QOLを保ちつつ疾患と共生していただくことが求められています。

このようにPDの症状は多岐にわたりますが、最初に、進行期にみられる精神症状とその対応について、長谷川先生からお話いただけますか。



久野貞子氏

進行期にみられる精神症状とその対応

1) 精神症状とその薬物治療

長谷川 PDでは多くの治療薬を使用できるようになり、ADLは改善しています。しかし、治療期間が長くなってまいりますと、治療費の高額化とQOLの低下が問題となります。QOLを低下させる要因には非運動症状と運動合併症があり、それらを抑制することがQOLの改善、治療費の抑制につながります。これらのことを初期から十分認識して治療介入していくことが大切です。

精神症状として、うつ状態、不安、睡眠障害が発症早期からみられ、認知症、幻覚、妄想、せん妄は進行してから出現することが多いと思います。最近、ドパミン調節異常症候群(dopamine dysregulation syndrome : DDS)という概念が唱えられ、これには抗PD薬の乱用・依存、行動異常としての反復常同行動、病的賭博、性

行動亢進、躁状態、過食、強迫行動が含まれます。DDSの概念が最近少し混乱している気がありますが、私見では、抗PD薬が有効な病態において上記の症状が出現した場合がDDSであり、反復常同行動、病的賭博、性行動亢進、過食のみの場合は衝動制御障害(impulse control disorder : ICD)とすべきと考えています。

PDとレビー小体型認知症(DLB)では幻覚・妄想状態をきたすことがあります。DLBでは発症早期より幻覚を呈することが多く、自律神経症状が初発することもあります。PDで幻覚・妄想状態をきたす基盤として、Woltersらは認知障害、抑うつ状態、睡眠障害、身体症状(脱水、栄養障害、自律神経障害、感染症)、環境変化への適応障害などを挙げています。

幻覚やせん妄の治療法として、全身状態を改善しつつ、抗PD薬を減量、中止していく方法が推奨されているのはどのガイドラインも同じです。米国のPD治療ガイドライン2001年版¹⁾では、抗コリン薬、アマンタジン、MAO-B阻害薬(セレギリン)、ドパミンアゴニストの中止、さらにL-dopa減量、低用量クエチアピンとなっています。

日本神経学会のPD治療ガイドライン2002では、まず最後に加えた薬物を減量します(図1)²⁾。それから米国のガイドラインと同様の順で薬剤を減量した後、非定型抗精神病薬の追加となっています。

Harrison's textbook 2004年版³⁾でも同じような治療薬中止の順番ですが、ADLが悪くなったときに非定型抗精神病薬を追加し、さらに悪化した場合は定型抗精神病薬の追加とされています。

私が悩むのは、ADLがはじめてからよくなって幻覚がある場合です。ドパミンアゴニストを減量するとADLが低下して、うつがひどくなったり、肺炎を起こしたり、在宅療養が不能になることがあります。そこに抗精神病薬などを加えると、悪循環に陥るのではないかと考えました。

そこで、幻覚・妄想状態への対応として、環境整備、身体状況を改善しながら、抗PD薬の

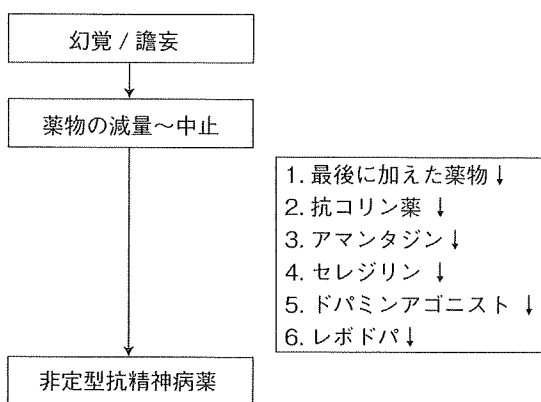


図1 進行期PDの幻覚・妄想状態に対する薬物治療：日本神経学会治療ガイドライン2002(文献2)

減量, 非定型抗精神病薬投与とADLとの関係を検討してみました。その結果, ADLが比較的良好な群には抗パーキンソン薬を減量し, ドネペジル, 非定型抗精神病薬を投与してもよいのですが, ADL不良群でははじめから非定型抗精神病薬を投与して, 抗PD薬を減量しないほうがADLは保たれました。このことから, 抗PD薬を減量しないで非定型抗精神病薬を併用すると, ADLをさほど低下させないで済み, 在宅療養が維持できると考えられます。

非定型抗精神病薬の選択基準の私案として, 比較的良性幻覚でコントロールしたいときはドネペジル, 軽症の幻覚でも夜間に不眠があるときは就寝前にクエチアピン, せん妄を伴わない良性幻覚にはクエチアピン, オランザピン, せん妄を伴うときはオランザピン, リスペリドンを検討してもよいと思っております。

2) 精神症状を考慮した薬物治療—L-dopaの位置付け

久野 最後に加えた薬剤を中止するだけで, 戻る人はかなりいますね。ただ, 私はL-dopaは別に考えたほうがよいと思います。

横地 そうですね。私は非定型抗精神病薬を使うことが多いのですが, 抗精神病薬で治療するためにL-dopaの増量が必要な場合もあります。L-dopa製剤を用いて患者さんのADLを保つことが大事だと思います。



横地 房子氏

久野 国立精神・神経センター病院に入院の場合は, 精神科にお願いすることが多いのですが, 精神科ではL-dopaを残しながら, 定型抗精神病薬や修正電気痙攣療法(m-ECT)を使って上手に戻してくれます。

精神症状を考慮した薬物治療として, ドパミンアゴニストの使用が, 特に非麦角系から開始するということが増えてきましたが, L-dopaに回帰したほうがよいという考えがありますね。

ELLDOPA(Early versus Later Levodopa) study⁴⁾では, 早期PD病者にL-dopa 150, 300, 600mg/day, プラセボを1年間継続投与すると, 600mg/day群でジスキネジアがみられたものの, 300mg/day群では投薬中止2週後もプラセボ群よりもUPDRS(PD評価スケール)を悪化させませんでした。L-dopaの神経保護作用が示唆されています。

日本神経学会のガイドライン2002年版では,

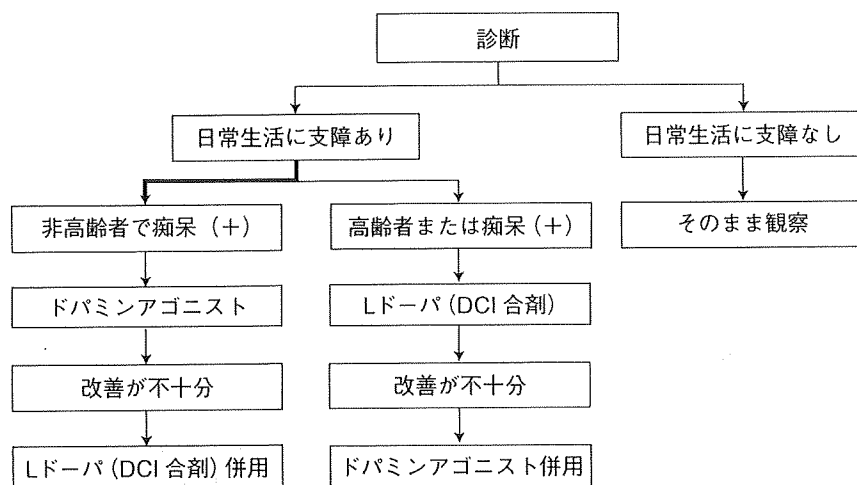


図2 早期PD治療ガイドラインのアルゴリズム(文献2)