

(全身型)に分類できる。肝型で多くを占める病型はI型, III型, VIII型であり, この3型で約90%を占めている。本章の3症例(I型, III型, VIII型)に比較的共通してみられる症状は肝腫大(主訴としては腹部膨満: protruded abdomen), 低血糖に起因する症状(空腹時の irritability, inactivity など), 低身長(short stature), 特有な顔貌(rounded doll face)などである。

このなかでI型は最も症状が重い。それは解糖と糖新生の両者から生じたG-6-Pをグルコー

スに変換できないからである。つまり, 解糖, 糖新生の両経路からのグルコース産生に障害があるため, 低血糖症状が比較的重度であると考えられる。理論的にはdebranching enzyme, リソソームの $\alpha$ -glucosidaseにより若干のグルコースが供給されるが不十分である。III型, VIII型では前者はphosphorylaseでグリコーゲンが分解できること, また両者とも糖新生系は正常であるので, 低血糖は比較的軽微である。年齢が進めば肝腫大も軽快してくる。

表1 肝型糖原病

病型	欠損酵素	Gene symbol	遺伝子部位	酵素診断可能組織
<b>0型</b>	<b>Glycogen syntase</b>			
肝型		<i>GYS2</i>	12p12.2	肝臓
筋型		<i>GYS1</i>	19q13.3	筋肉
<b>I型 (von Gierke)</b>				肝臓
Ia	Glucose-6-phosphatase	<i>G6PC</i>	17q21	
Ib	G6P translocase (T1)	<i>SLC37A4</i>	11q23.3	
Ic	Phosphotranslocase (T2)	<i>NPT4 (?)</i>	NPT4 (?)	
Id	Glucose translocase (T3)	?	?	
<b>III型 (Cori)</b>		<i>AGL</i>	1p21	筋, 肝臓, 白血球, 赤血球
IIIa	Amylo-1,6-glucosidase			線維芽細胞
IIIb				
IIIc				
IIId	$\alpha$ -1,4-glucantransferase			
<b>IV型 (Andersen)</b>	Branching enzyme	<i>GBE1</i>	3p12.3	赤血球, 肝臓
乳児肝型				
乳児神経筋型				
成人型				
APBD				
<b>VI型 (Hers)</b>	Liver phosphorylase	<i>PYGL</i>	14q21-q22	肝臓, 白血球?
Phosphorylase activation system	Phosphorylase kinase			
VIII (IXA):XLG type I/II*	$\alpha$ -subunit of PBK	<i>PHKA2</i>	Xp22.2-p22.1	赤血球, 白血球, 線維芽細胞
autosomal recessive	$\beta$ -subunit of PBK	<i>PHKB</i>	16q12-q13	肝臓
IXB	$\gamma$ or $\delta$ subunit of PBK	<i>PHKG2</i>	16p12.1-p11.2	肝臓
IXC	cardiac muscle PBK	?	?	?
IXD (adult form)	muscle PBK	<i>PHKA1</i>	Xq12-q13	筋
X (multisystem)	proton kinase?	?	?	?
Fanconi-Bickel 症候群	Glucose transporter 2	<i>GLUT2 (SLC2A2)</i>	3q26.2-q27	-

\* typeII は血球での酵素診断はできない。

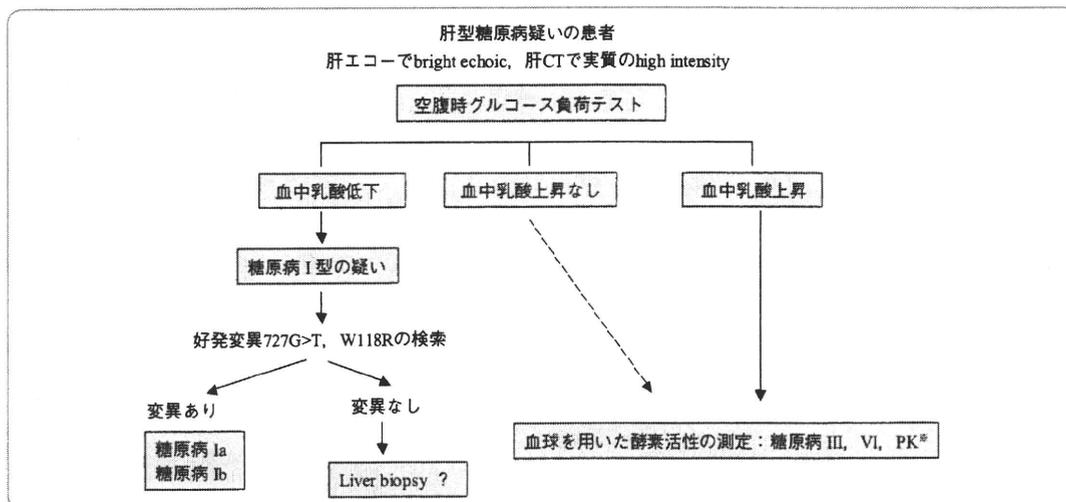


図 2 肝型糖原病の鑑別診断

※ phosphorylase b kinase

糖原病 0 型は稀な糖原病であり肝腫大はなく、肝にはグリコーゲンの貯蔵が不十分であるため乳児幼児期に絶食で容易に低血糖が生じ、ケトーシスを伴う。血中の乳酸やアラニン値は低く、またグルコース負荷後インスリン値が正常でありながら高血糖や高乳酸の状態が続く場合は 0 型を疑うことができる。ケトン性低血糖症のなかにはおそらく本症が存在していると思われる。

### 3 診断と検査、どのように進めていくか

肝型糖原病の主要症状は本章で記載された 4 例のうち 0 型を除いて肝腫大、低血糖、ビリルビン上昇を伴わない肝機能障害、高乳酸血症 (I 型)、高脂血症、肝臓エコーで bright echo、肝臓 CT では high intensity (ただし高脂血症の程度で肝臓にも脂肪の沈着が強い場合もある) が典型である。診断のアルゴリズムを図 2 に示すが、以前に比較すると肝生検の頻度は減少している。多くの肝型糖原病は I 型、III 型、VIII 型であり血球を用いた酵素測定、遺伝子好発変異の検索でほとんど診断が可能であるからである。フェルナンデスの負荷試験は有用であるも

の、乳幼児にはやや侵襲もあり、筆者らは図 2 のような手順で検査を進めている。

### 4 治療と予後のうえでの注意点

コーンスターチによる血糖の維持が基本的な治療になる。軽症肝型である III 型、VIII 型、VI 型の予後は良好で、年齢が長じるに従って肝腫大は軽快し肝機能も改善してくる。しかし、III 型で CK 高値を合併している場合は IIIa 型の可能性があり、将来的に筋力低下あるいは心筋症を起こしてくるので注意が必要である。I 型は肝臓に線腫が発生し、肝硬変、癌化することがあること、また腎不全への移行についても注意が必要である。

#### 参考文献

- 1) Smit G, et al.: The glycogen storage diseases and related disorders. In: Fernandes J, et al. (eds), *Inborn metabolic diseases*. 4th ed, Springer, Heidelberg, 2006, 101-157
- 2) Shin YS: Glycogen storage diseases: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 115-120
- 3) Van Adel B, et al.: Metabolic myopathies: update 2009. *J Clin Neuromusc Dis* 2009; 10: 97-121

## 7. パーキンソン病精神病・総論

和田健二, 北山通朗, 今村恵子, 中島健二  
Kenji Wada, Michio Kitayama, Keiko Imamura, Kenji Nakashima

### ■ A. パーキンソン病精神病の定義

これまで、精神病 (Psychosis) という用語に対しては複数の異なった定義が与えられてきたが、普遍的に受け入れている定義はない。DSM-IVにおける精神病の最も狭い定義としては「妄想」と「幻覚」に限定され、やや広げた定義は幻覚的体験を含む。更に広義の精神病として「まとまりのない会話やひどくまとまりのない行動 (緊張病性行動を含む)」を含むとされている。パーキンソン病 (PD) における精神病 (PD 精神病) は最も頻度の高い非運動症状の一つであるが、これまで標準的な診断基準はなく DSM-IV の中では「一般身体疾患による精神病性障害」や「物質誘発性精神病性障害」として扱われていた。また、PD には典型的な幻覚の他に、実際の外的刺激に対する illusion (錯覚), misperception (誤認) などのいわゆる “minor” phenomenon があり、先にあげた DSM-IV の基準に合致しない問題点がある。そのような中、NINDS & NIMH 作業グループにより PD 精神病の診断基準が提案された (表 1)。この診断基準によると、存在しない感覚を認識する異常感覚は hallucinations (幻覚) と定義され、あらゆる種類の感覚でみられる。実際の知覚刺激に対する異常感覚は illusions (錯覚) と定義され、視覚的刺激が多いとされる。Delu-

表 1 パーキンソン病精神病の診断基準

A. 特徴的症状 (次のうち、少なくとも一つ)	D. 期間 症状は再発性か 1 カ月持続
・錯覚	E. 他の原因を除外 レビー小体型認知症
・実態的意識性	統合失調症
・幻覚	妄想性障害
・妄想	気分障害
B. 原疾患の診断 UK ブレインバンク基準	せん妄
C. 時間配列 症状は PD 発症後に出現	F. 関連症候 洞察性の有・無
	認知症の有・無
	PD 治療の有・無

表2 パーキンソン病精神病の頻度

著者	年	患者集団	患者数	精神病 (%)	研究期間
Sanchez-Ramos JR <sup>3)</sup>	1996	クリニック	214	26	記載なし
Graham JM <sup>4)</sup>	1997	クリニック	129	25	現在/過去
Inzelberg R <sup>5)</sup>	1998	クリニック	121	37	現在/過去
Fénelon G <sup>6)</sup>	2000	クリニック	216	40	現在/過去
Holroyd S <sup>7)</sup>	2001	クリニック	98	29	1週間
Paleacu D <sup>8)</sup>	2005	クリニック	276	32	現在/過去
Pacchetti C <sup>9)</sup>	2005	クリニック	289	30	6カ月間
Williams DR <sup>10)</sup>	2007	クリニック	115	75	カ月間
Wada-Isoe K <sup>11)</sup>	2008	クリニック	41	34	1カ月間
Papapetropoulos <sup>12)</sup>	2008	クリニック	70	44	記載無し
Aarsland D <sup>13)</sup>	1999	地域	235	16	15日間
Schrag A <sup>14)</sup>	2002	地域	124	23	現在/過去
合計			1928	32	

sions (妄想) は架空の事実を持続的に認識し、誤って固定された特有の信念と定義される。更に、実際には存在しない何かがあるという感覚の種類が不明なもの (sense of presence) や視覚の端みえる過ぎ去る漠然とした像 (passage hallucinations) も含まれる。以上に示した症状を総称して Psychosis (精神病) と呼ぶ<sup>1,2)</sup>。PD 自体の診断は UK ブレインバンク基準に従うとしているが、PD と精神病症状の時間配列として PD 発症後に精神病症状が出現することや症状が再発性あるいは1カ月持続するなどの期間や経過についても診断の必須項目としてあげられ、その他には除外診断、関連項目が含まれている。

## ■B. パーキンソン病精神病の頻度

今まで報告された代表的な PD 精神病の頻度を表2にまとめた<sup>3-14)</sup>。対象・調査方法などの違いによりその頻度にはばらつきがあるが、クリニックを基盤とした調査では PD 患者の 25~40% 前後に、地域基盤研究による調査結果では 16~23% に精神病が認められる。クリニックを基盤した調査の頻度がやや高い。これらの結果を平均すると PD 患者全体の 32% に精神病を認め、横断的検討においては PD 患者のおよそ 1/3 に精神病がみられることになる。また、臨床病理学的検討では PD 患者の一生における幻視体験の頻度は 50% と報告されている<sup>15)</sup>。

## ■C. パーキンソン病精神病の症候

### 1. 幻覚の種類とその割合

PD 患者における幻覚はあらゆる種類の感覚に対して見られ、幻視、幻聴、幻触、幻臭、体感幻覚などが報告されている<sup>5,6,11,12,16)</sup>。図1に PD 患者における幻覚の種類とその割合について示した。幻覚中では幻視が最も頻度が高く、幻覚の 70~90% を占める。次いで幻聴が 20~40% と

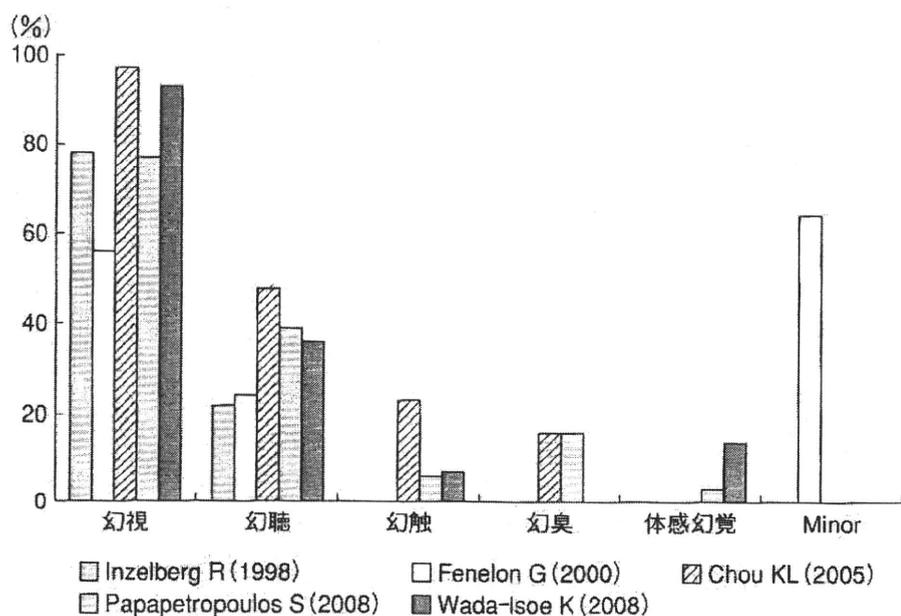


図1 パーキンソン病患者に認められた幻覚の種類とその割合

高く、幻触や幻臭の頻度は幻視や幻聴より低く、それらを全く認めない報告もある。体感幻覚は体内部臓器の異常感覚で、少数であるがPD患者で認められる。幻覚を有するPD患者の1/2～1/3には複数の幻覚が併存しており、種々の幻覚体験が組み合わさっているが、幻視に他のモダリティーの幻覚を合併することが多い<sup>11,12)</sup>。

## 2. 幻覚の内容

### a. 幻視

幻視は最も頻度の高い幻覚であるが、PD患者の幻視にはヒトや生き物が多い。ヒトは「死んだ家族」、「友人などの親しい人」など既知の場合もあるが、中には「見知らぬ人」の場合もあり、「子供が周りで遊んでいる」など kinetic scenes といわれ幻視の人物が動いている場合がある。生き物は猫や犬など害のない柔毛に覆われた動物や小さな昆虫や爬虫類が多い。幻視は数秒から数分持続し、カラーあるいは白黒であり、大きさは縮小 (miniature) のこともある。幻覚を直視する、近寄る、瞬きをする、触ろうとすると消失する。幻視は夜間に多いといわれるが、実際にはいつでも起こり、季節性はなく冬の薄暗さには関連がない。はじめのうちは幻視に対して好意的であるがやがて現実感が減少し、幻覚の内容が変化し脅威を感じることもある。更に、幻覚が実在すると主張し、例えば幻視の虫に対して殺虫剤を巻くなど患者の行動に変化をもたらす。

### b. 幻聴

幻聴は幻視に伴って現れることが多いが、幻聴の内容は同時に起こっている幻視とは無関係の事が多く、幻視のヒトなどは黙っていることが多い。幻聴はパーティー会場の背景音やノック音あるいは映画のサウンドトラックのような音楽が多いが、統合失調症様の脅迫的な幻聴の報告もある<sup>17)</sup>。

種類	内容
Capgras 症候群	人物が「瓜二つの替え玉」にすり替えられてしまったと確信する妄想。
Fregoli 症候群	複数の他人がある特定の人物の変装であると確信する妄想。
重複記憶錯誤	1つしかないはずの場所や人物が複数存在すると確信する妄想
相互変身症候群	人々がお互いに入れ替わっていると確信する妄想。急速に出現し一時的であることが多い。

### c. その他の幻覚

幻触は誰かに触られた、小動物と接触したなど不快感として自覚される事が多く、幻臭は不快な臭いで持続時間が長いとされる。体感幻覚は「腸管がねじれたような感覚」「おなかを撃たれた感覚」などの内臓器に関連した異常感覚を経験する。

### d. 錯覚 (illusion)

錯覚は実際の知覚刺激に対する歪んだ誤認であり錯視が多い。具体的には、繰り返し模様が顔に見えたり、カーテンが風にゆれているのをヒトが動いたと感じたり、机の上のくずを小さな虫と間違える。錯視は幻視を有する患者によく見られる。Fénelon らの検討では、“minor” phenomenon としてその頻度が高いと報告されている<sup>6)</sup>。

### e. パーキンソン病患者でまれな幻覚

PD 患者の幻覚では、mind altering drug により誘発される幻覚のような閃光、凝った模様や時空間の奇妙なねじれなどはなく、「音が色のように見える」などの synesthesia は見られない。

## 3. 妄想

PD 患者に認められる妄想は物盗られ妄想、被害妄想、不義妄想、見捨てられ妄想、嫉妬妄想などがあり、複数の妄想が混在する<sup>16)</sup>。妄想は入院や時々自殺企図に繋がり、患者や医師等にとって深刻な問題となることがある。PD 患者における妄想の頻度は 1~6% であり<sup>7,8)</sup>、幻覚に比べその頻度は低い。妄想性誤認症候群 (delusional misidentification syndromes) (表 3) は、神経変性疾患ではレビー小体型認知症 (DLB) やアルツハイマー病 (AD) でみられる妄想性障害である。関連ある人物が「瓜二つの替え玉」にすり替えられてしまったと確信する Capgras 症候群や、多くの他人がある別の他者の変装であると確信する Fregoli 症候群の他に、人物や場所が重複心存在する reduplicative paramnesia (重複記憶錯誤) や人々がお互いに入れ替わっていると確信する妄想 intermetamorphosis (相互変身症候群) が含まれる。Pagonabarraga らの検討では、認知症を伴う PD (PDD) 患者 30 名の 5 名 (17%) に妄想性誤認症候群が認められたと報告されている<sup>18)</sup>。Cotard 症候群とは、ものが存在しないという「身体性の否定」妄想をいい、30 歳で発症した 51 歳・女性に「自分は死亡し治療の必要性がない」という同症候群が認められた PD の 1 例が報告されている<sup>17)</sup>。

・薬剤	・うつ状態
・認知機能・認知症	・視力障害
・睡眠障害	・認知症の家族歴
・加齢	・体軸性パーキンソニズム
・PD 重症度	・左側優位パーキンソニズム
・罹病期間	・自律神経障害

## ■D. 病態解明と危険因子

PD 精神病には表 4 にまとめたように複数の危険因子が報告されている。

### 1. 抗パーキンソン病薬と神経伝達物質の関連性

PD 患者に対してレボドパ製剤など薬剤の使用や増量を契機に幻覚が出現する症例があり、薬剤性幻覚と言われてきた。Sweet はレボドパ治療の 6 年間の追跡調査により精神症状が治療前は 10%であったが治療後には 60%に増加したと報告した<sup>25)</sup>。また、レボドパ治療の他にもドパミン (DA) アゴニスト<sup>4,6)</sup>やコリン薬とアマンタジン<sup>26)</sup>などの薬剤と幻視の関連性を指摘した報告がある。多症例の臨床病理学的検討においてもセレギリン、麦角系 DA アゴニストと幻視の関連性が指摘されている<sup>15)</sup>。一方、レボドパ導入前時代における PD 患者の幻覚の報告やレボドパ静注により幻覚は誘発されないとする報告<sup>20)</sup>など、薬剤の関連性を否定する報告があり、抗 PD 薬と幻覚発現の関連性はないとする複数の調査結果が報告されている<sup>3,5,9,13,21-24)</sup>。最近では、PD 患者にみられる幻覚は複数の要因を背景に出現すると理解されるようになった。薬剤は単独の原因ではなく幻覚の危険因子の 1 つとして理解されるようになり、「薬剤性幻覚」あるいは「薬剤誘発性幻覚」という用語を避ける傾向にある。PD 患者における幻覚については、古くから神経伝達物質の側面からの PD 精神病の病態を説明する複数の仮説が提唱されている。

#### a. Simple dopamine intoxication 仮説

Cocaine や amphetamine などの DA アゴニストが幻覚を誘発することが知られ、ドパミン受容体への刺激により幻覚を発現する仮説がある。さらに PD 患者に対するレボドパ製剤の減量や抗ドパミン作用のある抗精神病薬の治療は幻視に効果的である症例を臨床的に経験する。このことについてはドパミン受容体への慢性的刺激によりドパミン作動性神経の kindling が誘導され精神症状が出現する仮説<sup>27)</sup>やドパミン作動薬治療による後シナプスのドパミン受容体の過敏性 (ドパミン受容体過感受性)<sup>28)</sup>が提唱されている。

#### b. コリン系の関与

抗コリン薬により幻視が誘発され<sup>29)</sup>、さらに抗コリン薬の中止により幻覚が軽減することを臨床的に経験し、幻覚とコリン系の関連性が指摘されている。また、DLB や AD 剖検脳での検討においては、幻視とコリン欠乏の有意な関連性が報告されている<sup>31-33)</sup>。アセチルコリンは神経細胞

のシグナル/ノイズ比を増強する作用があり、アセチルコリン減少は正常であれば無意識レベルでプロセスされる刺激をも不適切な内因的な情報として意識化させ幻覚として認識させる仮説が提唱されている<sup>33)</sup>。

### c. セロトニン系の関与

セロトニン系と幻覚の関連性については、古くは、猫を使った実験で縫線核の障害やセロトニン枯渇がREMの脱抑制と共に幻覚を誘発することが報告されている<sup>34)</sup>。その後、セロトニンの前駆物質であるL-トリプトファン投与はPD患者の幻視を軽減することが報告され、PD患者における幻覚においてもセロトニン系の関与が指摘された<sup>35)</sup>。ドパミン系薬剤の治療は脳内のセロトニンレベルを低下させ幻覚を発生させる仮説が提唱され<sup>36)</sup>、後にはレボドパ長期投与によりセロトニン欠乏が起こり、後シナプスのセロトニン受容体の過敏性が誘導されるためセロトニン投与よりセロトニン受容体阻害が幻覚治療に効果的とするセロトニン受容体過敏説が提唱されている<sup>37)</sup>。セロトニン受容体への過剰刺激については、外因性レボドパによるセロトニン神経における非生理的に産生された外因性ドパミン分子がセロトニン神経終末の内因性セロトニン分子を外部に押し出し、過剰なセロトニン受容体刺激を誘発する仮説がある。また、クロザピンらは、長期的なドパミン刺激が背側縫線核(DNR)を活性化し、セロトニンレベルの上昇と5-HT<sub>2a</sub>受容体の活性化が誘導され、GABA神経を介するグルタミン酸神経が抑制されるため腹側被蓋野(VTA)のドパミン神経に影響をもたらす辺縁系の興奮と前頭葉皮質の抑制が幻覚を誘発する仮説を提唱している<sup>38)</sup>。セロトニン受容体過敏説は5-HT<sub>2a</sub>受容体拮抗薬作用のあるクロザピンおよび5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用のあるondansetronが幻視に効果的である事象により支持される<sup>39,40)</sup>

### d. グルタミン酸系の関与

NMDA拮抗作用を有するアマンタジンにより幻覚が誘発され、NMDA受容体拮抗薬選択性がより高いmemantineによる幻視が悪化したDLB患者が報告<sup>41)</sup>されており、幻覚とグルタミン酸系との関連性も考えられている。

## 2. 認知機能および認知症との関連性

PD精神病と認知機能および認知症との関連性が報告されている。表5に示したようにPDD患者では認知症のないPD患者より精神病有病率が高いことが報告されている<sup>6,42,43)</sup>。また、幻視の発現時期は認知症発症時期と密接な関係が示され<sup>43)</sup>、PDD患者の幻覚は認知症のないPD患者の幻覚に比べると頻度、種類および程度がより重症化していることが示されている<sup>44)</sup>。更に、幻視を認めるPD患者では幻視のないPD患者より種々の認知機能障害を呈することが報告され、遂行機能<sup>45-47)</sup>、言語機能<sup>46)</sup>、言語性および非言語性記憶<sup>45,46,48,49)</sup>、非言語論理的能力<sup>48)</sup>、持続的注意力<sup>50)</sup>、視知覚機能<sup>46,49)</sup>や視空間機能<sup>51)</sup>など多領域にわたる認知機能スコアが有意に低下している(表6)。特に視知覚-視空間機能に関しては、幻視を有するPD患者において視覚情報処理に関連する部位の異常が脳血流SPECT<sup>52-54)</sup>、PET<sup>55,56)</sup>、fMRI<sup>57-59)</sup>、MRI<sup>60)</sup>などの複数手法で報告(表7)されており、PD患者における幻視は、視覚情報処理過程においてBottom-up機構が低下し前頭葉からのTop-down機構が亢進しているという仮説を支持している。

表5 PDD患者における幻視の頻度

著者	報告年	患者集団	患者数	基準	幻視 (%)
Fenelon G <sup>6)</sup>	2000	外来・連続	44	DSM-IV	70 (10)
Aarsland D <sup>42)</sup>	2001	入院患者	48	DSM-III-R MMS, MDRS	50 (8)
Kitayama M <sup>43)</sup>	2007	入院患者	67	DSM-IV CDR $\geq$ 1	87 (15)

( ) は認知症のない PD 患者における頻度

表6 幻視を有するパーキンソン病患者にみられる認知機能障害

認知機能	検査	報告
遂行機能	Verbal fluency test	Grossi D (2005) <sup>45)</sup>
	Verbal fluency test	Ramírez-Ruiz B (2005) <sup>46)</sup>
	Verbal fluency test, Stroop test	Imamura K (2008) <sup>47)</sup>
言語	Boston Naming Test, Token Test	Ramírez-Ruiz B (2005) <sup>46)</sup>
言語性記憶	Rey-Auditory Verbal Learning Test	Grossi D (2005) <sup>45)</sup>
	Rey-Auditory Verbal Learning Test	Ramírez-Ruiz B (2005) <sup>46)</sup>
	Logical memory test	Sinforiani E (2006) <sup>48)</sup>
視覚性記憶	Source memory task	Barnes J (2004) <sup>49)</sup>
非言語性論理的能力	Raven's Progressive Matrices	Sinforiani E (2006) <sup>48)</sup>
持続的注意	Test of Attentional Performance	Meppelink AM (2008) <sup>50)</sup>
視知覚機能	Visual Object and Space Perception	Barnes J (2004) <sup>49)</sup>
	Benton Facial Recognition Test	Ramírez-Ruiz B (2005) <sup>46)</sup>
	Visual Form Discrimination Test	
視空間機能	Vistech Contrast Sensitivity Chart, Self-report questionnaire	Daividsdottir S (2005) <sup>51)</sup>
	Block Tapping Test	Sinforiani E (2006) <sup>48)</sup>

### 3. 睡眠との関連性

PD 患者における幻覚と夢・睡眠との関連性については古くから検討されている。Moskovitz は、精神病症状は鮮明な夢から発症し幻覚、妄想、せん妄へ繋がる continuum hypothesis を提唱した<sup>26)</sup>。しかし、Goetz らは縦断研究において鮮明な夢と幻覚の関連性はないという結果を報告している<sup>61)</sup>。近年ではレム睡眠と幻覚との関連性が注目され、病態解明に向けて複数の検討がなされている。幻覚を有する PD 患者は睡眠効率が低く、レム睡眠が減少していることが報告された<sup>62)</sup>。さらに幻視を有する PD 患者において日中にレム睡眠が挿入されており REM overflow dream phenomenon 仮説が提唱されている<sup>63)</sup>。Nomura ら<sup>64)</sup>は幻視を有する PD 患者において

著者 (報告年)	患者数 幻視 (有/無)	方法	幻視を有する PD 患者の変化
Okada K (1999) <sup>52)</sup>	12/21	HMPAO-SPECT	左側頭葉の血流低下
Oishi N (2005) <sup>53)</sup>	24/41	IMP-SPECT	右紡錘状回の血流低下 右上・中側頭回の血流増加
Matsui H (2006) <sup>54)</sup>	31/39	IMP-SPECT	両側下頭頂葉, 下側頭回, 楔前部, 後頭葉の血流低下
Nagano-Saito A (2004) <sup>55)</sup>	8/11	FDG-PET	左上前頭回の代謝亢進
Boecker H (2007) <sup>56)</sup>	8/11	FDG-PET	後頭極を除く後頭-側頭-頭頂部の 代謝低下
Stebbins GT (2004) <sup>57)</sup>	7/7	fMRI Stroboscopic stim. Kinematic stim.	V5/MT, 頭頂葉, 帯状回の活性低下 下前頭回の活性亢進
Holroyd S (2006) <sup>58)</sup>	3/3	fMRI Kinematic stim.	視覚連合野の活性亢進 一次視覚野の活性低下
Ramirez-Ruiz B (2008) <sup>59)</sup>	10/10	fMRI Face cognition task.	右前頭前皮質の活性低下
Ramirez-Ruiz B (2007) <sup>60)</sup>	18/20	MRI	舌状回の灰白質ボリューム低下, 上頭頂葉のボリューム低下

REM without atonia が有意に上昇していることを報告し, Pachetti ら<sup>65)</sup>は縦断研究においてレム期睡眠行動異常症 (RBD) は幻覚発症リスクを増大するとしており, 幻覚とレム睡眠異常の関連性が示唆されている。

#### 4. その他の症状との関連性

##### a. うつ・うつ状態

うつ病の既往と幻覚の関連性<sup>3)</sup>, 幻覚を有する PD 患者では Geriatric Depression スケールが有意に高値<sup>7)</sup>, 大うつ病の存在と UPDRS-思考の障害の高得点<sup>13)</sup>などの報告により PD 精神病とうつ病・うつ状態との関連性が示されている。

##### b. 視覚機能

PD 患者では網膜細胞のドパミン細胞の欠乏によりコントラスト感度や色覚識別能が低下しており視力低下が幻視に関連する仮説がある。幻視を認める PD 患者は幻視のない PD 患者に比べ視力低下をきたしており, 幻覚と視力障害との関連性が報告されている<sup>6,7)</sup>。また, 眼疾患は幻覚発現の予測因子とする報告もある<sup>65)</sup>。

##### c. パーキンソン病症候

患者年齢 (加齢)<sup>3,6,13,66)</sup>, PD 重症度<sup>3,6,7,9,13,21)</sup>, PD の罹病期間<sup>3,6,9,66)</sup>と PD 精神病との関連性を指摘する報告があるが, 反対にこれらの因子との関連性を見いだせなかった結果も報告されている。パーキンソニズムの特徴として体軸パーキンソニズムを呈する患者<sup>6,23)</sup>や左側優位パーキンソニ

ズム<sup>67)</sup>に PD 精神病が多いとする報告がある。

#### d. 自律神経機能異常

心臓交感神経機能低下の指標である MIBG 取り込み低下と PD 患者における幻視との関連性が報告されている<sup>68)</sup>。

おわりに

PD 精神病について臨床症状ならびに PD 精神病の関連する因子について概説した。PD 精神病は頻度の高い非運動症状であり、患者のみならず周りの介護者の QOL を損なう症状である。治療法や介護の発展による PD 患者の高齢化の中、PD 精神病の病態解明と共に安全な薬物療法の確立が期待される。

## ■文献

- 1) Ravina B, Marder K, Fernandez HH, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord.* 2007; 22: 1061-8.
- 2) Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008; 23: 484-500.
- 3) Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1996; 53: 1265-8.
- 4) Graham JM, Grünewald RA, Sagar HJ. Hallucinosi in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63: 434-540.
- 5) Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64: 533-5.
- 6) Fénelon G, Mahieux F, Huon R, et al. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain.* 2000; 123: 733-45.
- 7) Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 70: 734-8.
- 8) Paleacu D, Schechtman E, Inzelberg R. Association between family history of dementia and hallucinations in Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 64: 1712-5.
- 9) Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, et al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20: 1439-48.
- 10) Williams DR, Warren JD, Lees AJ. Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79: 652-5.
- 11) Wada-Isoe K, Ohta K, Imamura K, et al. Assessment of hallucinations in Parkinson's disease using a novel scale. *Acta Neurol Scand.* 2008; 117: 35-40.
- 12) Papapetropoulos S, Katzen H, Schrag A, et al. A questionnaire-based (UM-PDHQ) study of hallucinations in Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2008; 8: 21.
- 13) Aarsland D, Larsen JP, Cummins JL, et al. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Arch Neurol.* 1999; 56: 595-601.
- 14) Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How common are complications of Parkinson's disease? *J Neurol.* 2002; 249: 419-23.
- 15) Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 605-10.
- 16) Chou KL, Messing S, Oakes D, et al. Drug-induced psychosis in Parkinson disease: phenomenology

- and correlations among psychosis rating instruments. *Clin Neuropharmacol.* 2005; 28: 215-9.
- 17) Factor SA, Molho ES. Threatening auditory hallucinations and Cotard syndrome in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2004; 27: 205-7.
  - 18) Pagonabarraga J, Llebaria G, García-Sánchez C, et al. A prospective study of delusional misidentification syndromes in Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord.* 2008; 23: 443-8.
  - 19) Fénelon G, Goetz CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology.* 2006; 66: 93-8.
  - 20) Goetz CG, Vogel C, Tanner CM, et al. Early dopaminergic drug-induced hallucinations in parkinsonian patients. *Neurology.* 1998; 51: 811-4.
  - 21) Klein C, Kömpf D, Pulkowski U, et al. A study of visual hallucinations in patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 1997; 244: 371-7.
  - 22) Merims D, Shabtai H, Korczyn AD, et al. Antiparkinsonian medication is not a risk factor for the development of hallucinations in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2004; 111: 1447-53.
  - 23) de Mairville AD, Fénelon G, Mahieux F. Hallucinations in Parkinson's disease: a follow-up study. *Mov Disord.* 2005; 20: 212-7.
  - 24) Papapetropoulos S, Argyriou AA. Administration of selegiline is not associated with visual hallucinations in advanced Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005; 11: 265-6.
  - 25) Sweet RD, McDowell FH, Feigensohn JS, et al. Mental symptoms in Parkinson's disease during chronic treatment with levodopa. *Neurology.* 1976; 26: 305-10.
  - 26) Pappert EJ, Goetz CG, Niederman FG, et al. Hallucinations, sleep fragmentation, and altered dream phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1999; 14: 117-21.
  - 27) Moskovitz C, Moses H 3rd, Klawans HL. Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry.* 1978; 135: 669-75.
  - 28) Klawans HL, Goetz CG, Nausieda PA, et al. Levodopa-induced dopamine receptor hypersensitivity. *Ann Neurol.* 1997; 2: 125-9.
  - 29) Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Pharmacology of hallucinations induced by long-term drug therapy. *Am J Psychiatry.* 1982; 139: 494-7.
  - 30) Perry EK, Marshall E, Kerwin J, et al. Evidence of a monoaminergic-cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia. *J Neurochem.* 1990; 55: 1454-6.
  - 31) Perry EK, McKeith I, Thompson P, et al. Topography, extent, and clinical relevance of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 640: 197-202.
  - 32) Ballard C, Piggott M, Johnson M, et al. Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol.* 2000; 48: 868-76.
  - 33) Perry EK, Perry RH. Acetylcholine and hallucinations: disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain Cogn.* 1995; 28: 240-58.
  - 34) Jouvet M, Delorme F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *CR Soc Biol* 1965; 159: 895-9.
  - 35) Rabey JM, Vardi J, Askenazi JJ, et al. L-tryptophan administration in L-dopa induced hallucinations in elderly Parkinsonian patients. *Gerontology* 1977; 23: 438-44.
  - 36) Birkmayer W, Birkmayer JD. Dopamine action and disorders of neurotransmitter balance. *Gerontology* 1987; 33: 168-71.
  - 37) Nausieda PA, Tanner CM, Klawans HL. Serotonergically active agents in levodopa-induced psychiatric toxicity reactions. *Adv Neurol* 1983; 37: 23-32.
  - 38) Svensson TH, Mathé JM, Andersson JL, et al. Mode of action of atypical neuroleptics in relation to the phencyclidine model of schizophrenia: role of 5-HT<sub>2</sub> receptor and alpha 1-adrenoceptor antagonism [corrected]. *J Clin Psychopharmacol.* 1995; 15 (Suppl 1): 11S-8S.
  - 39) Zoldan J, Friedberg G, Goldberg-Stern H, et al. Ondansetron for hallucinosis in advanced Parkinson's

- disease. *Lancet*. 1993; 341: 562-3.
- 40) The French Clozapine Parkinson Study Group. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Lancet*. 1999; 353: 2041-2.
  - 41) Sabbagh MN, Hake AM, Ahmed S, et al. The use of memantine in dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis*. 2005; 7: 285-9.
  - 42) Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001; 16: 528-36.
  - 43) Kitayama M, Wada-Isoe K, Nakaso K, et al. Clinical evaluation of Parkinson's disease dementia: association with aging and visual hallucination. *Acta Neurol Scand*. 2007; 116: 190-5.
  - 44) Wada-Isoe K, Ohta K, Imamura K, et al. Assessment of hallucinations in Parkinson's disease using a novel scale. *Acta Neurol Scand*. 2008; 117: 35-40.
  - 45) Grossi D, Trojano L, Pellicchia MT, et al. Frontal dysfunction contributes to the genesis of hallucinations in non-demented Parkinsonian patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20: 668-73.
  - 46) Ramírez-Ruiz B, Junqué C, Martí MJ, et al. Neuropsychological deficits in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Mov Disord*. 2006; 21: 1483-7.
  - 47) Imamura K, Wada-Isoe K, Kitayama M, et al. Executive dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients with hallucinations. *Acta Neurol Scand*. 2008; 117: 255-9.
  - 48) Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R, et al. REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; 21: 462-6.
  - 49) Barnes J, Boubert L, Harris J, et al. Reality monitoring and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2003; 41: 565-74.
  - 50) Meppelink AM, Koerts J, Borg M, et al. Visual object recognition and attention in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Mov Disord*. 2008; 23: 1906-12.
  - 51) Davidsdottir S, Cronin-Golomb A, Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Res*. 2005; 45: 1285-96.
  - 52) Okada K, Suyama N, Oguro H, et al. Medication-induced hallucination and cerebral blood flow in Parkinson's disease. *J Neurol*. 1999; 246: 365-8.
  - 53) Oishi N, Udaka F, Kameyama M, et al. Regional cerebral blood flow in Parkinson disease with nonpsychotic visual hallucinations. *Neurology*. 2005; 65: 1708-15.
  - 54) Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Hypoperfusion of the auditory and prefrontal cortices in Parkinsonian patients with verbal hallucinations. *Mov Disord*. 2006; 21: 2165-9.
  - 55) Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, et al. Visual hallucination in Parkinson's disease with FDG PET. *Mov Disord*. 2004; 19: 801-6.
  - 56) Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Volk D, et al. Haussermann P Metabolic alterations in patients with Parkinson disease and visual hallucinations. *Arch Neurol*. 2007; 64: 984-8.
  - 57) Stebbins GT, Goetz CG, Carrillo MC, et al. Altered cortical visual processing in PD with hallucinations: an fMRI study. *Neurology*. 2004; 63: 1409-16.
  - 58) Holroyd S, Wooten GF. Preliminary FMRI evidence of visual system dysfunction in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006; 18: 402-4.
  - 59) Ramírez-Ruiz B, Martí MJ, Tolosa E, et al. Brain response to complex visual stimuli in Parkinson's patients with hallucinations: a functional magnetic resonance imaging study. *Mov Disord*. 2008; 23: 2335-43.
  - 60) Ramírez-Ruiz B, Martí MJ, Tolosa E, et al. Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Eur J Neurol*. 2007; 14: 750-6.
  - 61) Goetz CG, Wu J, Curgian LM, et al. Hallucinations and sleep disorders in PD: six-year prospective longitudinal study. *Neurology*. 2005; 64: 81-6.

- 62) Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, et al. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998; 51: 526-9.
- 63) Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology*. 2000; 55: 281-8.
- 64) Nomura T, Inoue Y, Mitani H, et al. Visual hallucinations as REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003; 18: 812-7.  
Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, et al. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology*. 2001; 57: 2078-82.
- 65) Lepore FE. Visual loss as a causative factor in visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1997; 54: 799.
- 66) Barnes J, David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70: 727-33.
- 67) Stavitsky K, McNamara P, Durso R, et al. Hallucinations, dreaming, and frequent dozing in Parkinson disease: impact of right-hemisphere neural networks. *Cogn Behav Neurol*. 2008; 21: 143-9.
- 68) Kitayama M, Wada-Isoe K, Irizawa Y, et al. Association of visual hallucinations with reduction of MIBG cardiac uptake in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2008; 264: 22-6.

野村 哲志<sup>1)</sup>

中島 健二<sup>2)</sup>

Takashi Nomura

Kenji Nakashima

鳥取大学医学部附属脳神経医学講座脳神経内科分野<sup>1)</sup>, 教授<sup>2)</sup>

## Q 1 パーキンソン病と病的賭博には どのような関連がありますか？

**A** 病的賭博とは持続的に繰り返される賭博であって、貧困になる、家族関係が損なわれる、個人生活が崩壊するなど不利な社会的結果を招くにもかかわらず持続し、増強することが診断基準とされている(表1)<sup>1)</sup>。これは衝動制御障害に分類されている。

病的賭博の生涯有病率は北アメリカの成人で1.6%と報告<sup>2)</sup>があるのに対して、パーキンソン病(PD)では3.4~13.3%であるとする多くの報告がある(表2)<sup>3)~8)</sup>。Avanziらは健常成人では0.3%であるのに対してPDでは6.1%と病的賭博が高頻度であったと報告している<sup>3)</sup>。また、Wicksらは筋萎縮性側索硬化症(ALS)では3%であるのに対して、PDでは13%と有意に病的賭博が多かったと報告している<sup>8)</sup>。この点からPDにおける病的賭博は単なる

合併というよりはPDに賭博を生じやすい何らかの要因があることを示している。

PDではL-ドーパやドパミンアゴニスト(DA)などのドパミン作動薬による補充療法を行うが、ドパミン過剰による問題であるドパミン調節異常症候群(dopamine dysregulation syndrome: DDS)が出現することもある。DDSは強迫的薬物使用を主症状とするが、薬が効いているときには病的賭博、買物依存症、性行動亢進、摂食亢進などの衝動制御障害やpundingと呼ばれる反復的な常同行動を伴う<sup>9)</sup>。このようにPDではドパミン補充療法によりDDSが出現し、その一症状として病的賭博を伴っている。さらにPDではpundingも伴うことが多く、パチンコやスロットマシンの病的賭博が多いこともあてはまる。

表1 病的賭博診断の手引き  
(文献1より引用)

- A 以下のうち5つ以上によって示される持続的かつ反復的な不適切な賭博行為
1. 賭博にとらわれている。
  2. 興奮を得たいがために、掛け金を増やして賭博をしたいという欲求がある。
  3. 賭博を減らす、やめるなどの努力を繰り返したが成功しなかった。
  4. 賭博を減らしたり、やめたりすると落ち着かなくなる、あるいはイライラする。
  5. 問題から逃避する手段として、または無力感、罪悪感、不安感、抑うつを解消する手段として賭博をしている。
  6. 賭博で失ったものを取り戻すために、再び賭博をしに戻ってくることが多い。
  7. 賭博にのめり込んでいることを隠すため、家族や治療者をはじめ、他人に嘘をつく。
  8. 賭博の資金を得るために偽造、詐欺、窃盗、横領などの非合法的手段に手を染めたことがある。
  9. 賭博のために大切な人間関係や仕事、教育の機会を危険にさらし、または失ったことがある。
  10. 賭博によって引き起こされた絶望的な経済状況を脱するため、他人に金を出してくれるように頼る。
- B その賭博行為は、躁病のエピソードではうまく説明されない。

機序としては、PD では前頭葉機能障害のため、概念の変換が困難となっていることが指摘されており<sup>10)</sup>、病的賭博のあるPD ではさらに Frontal Assessment Battery を中心とした前頭葉機能低下が強く、関連が考えられる<sup>11)</sup>。病的賭博のあるPD 患者では腹側線条体ドパミン放出能が一般的に低下しており、ギャンブル中には有意な増加がみられる。これはドパミン放出能の亢進を示している<sup>12)</sup>。さらに、眼窩前頭回、扁桃体を中心として右半球が活性化するという報告もあり<sup>13)</sup>、こうした報酬系の活性化の影響や、病的賭博のあるPD では行動面での機能残存があり<sup>14)</sup>、これらを背景として病的賭博が出現していると考えられる。

病的賭博にはDDS に随伴するものだけでなく、DDS に随伴しないものがある。Voon らはDA 服用例の病的賭博経験率は7.2%と高く、L-ドーパ単独服用例では認めなかったと報告している<sup>5)</sup>。Avanzi らは6例の病的賭博中2例はプラミベキソール、1例はカベルゴリン、1例はプラミベキソールとカベルゴリンの両方を服用しており、ドパミン作動薬の用量(L-ドーパ換算量)やプラミベキソールとも病的賭博との関連はみられなかったと報告している<sup>3)</sup>。また、Grosset らは病的賭博17例全員がDA を服用中で、8例はDAのみ、9例はDAとL-ドーパの併用で、L-ドーパ単剤の症例はなく、DAの内訳ではプラミベキソール9例、ロビニロール7例、ベルゴリド1例であり、病的賭博合併例ではプラミベキソールの用量が多かったが、ロビニロール、L-ドーパでは差はみられなかったと報告している<sup>4)</sup>。

病的賭博の発症には特に大脳辺縁系側坐核に位置するドパミン D3受容体への特異的刺激が関与していると考え

られている<sup>15)</sup>。プラミベキソールはドパミン D3受容体との親和性があるが、病的賭博はすべてのDA で発現する可能性がある。

このようにPD ではPD 自体の病態によって病的賭博が出現することに加えて、ドパミン補充療法を行うことにより病的賭博が出現することがあり、注意を要する。

## REFERENCES

- 1) International Classification of Mental and Behavioral Disorders, 10<sup>th</sup> ed. Geneva: World Health Organization; 1992
- 2) Shaffer HJ, Hall MN, Vander Bilt J: Estimating the prevalence of disordered gambling behavior in the United States and Canada: a research synthesis. *Am J Public Health* 89: 1369-1376, 1999
- 3) Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, et al: Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 21: 2068-2072, 2006
- 4) Grosset KA, Macphee G, Pal G, et al: Problematic gambling on dopamine agonists: Not such a rarity. *Mov Disord* 21: 2206-2208, 2006
- 5) Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al: Prospective prevalence of pathological gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 66: 1750-1752, 2006
- 6) Crockford D, Quickfall J, Currie S, et al: Prevalence of problem and pathological gambling in Parkinson's disease. *J Gamb Stud* 24: 411-422, 2008
- 7) Ondo WG, Lai D: Predictors of impulsivity and reward seeking behavior with dopamine agonists. *Parkinsonism Related Disord* 14: 28-32, 2008
- 8) Wicks P, MacPhee GJ: Pathological gambling amongst Parkinson's disease and ALS patients in an online community (PatientsLikeMe.com). *Mov Disord* 24: 1085-1088, 2009
- 9) Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, et al: Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 19: 397-405, 2004
- 10) Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, et al: A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn Behav Neurol* 16: 193-210, 2003
- 11) Santangelo G, Vitale C, Trojano L, et al: Cognitive dysfunctions and pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 24: 899-905, 2009
- 12) Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M, et al: Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11C] raclopride PET study. *Brain* 132: 1376-1385, 2009
- 13) Cilia R, Siri C, Marotta G, et al: Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* 65: 1604-1611, 2008
- 14) Siri C, Cilia R, De Gaspari D, et al: Cognitive status of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *J Neurol* 257: 247-252, 2010
- 15) Garcia RF, Ordacgi L, Mendlowicz MV, et al: Treatment of Juvenile Parkinson disease and recurrent emergence of pathological gambling. *Cog Behav Neurol* 20: 11-14, 2007

表2 PDにおける病的賭博の有病率

報告者(発表年)	患者数 (人)	病的賭博 (人)	頻度 (%)
Avanzi, et al. (2006) <sup>3)</sup>	98	6	6.1
Grosset, et al. (2006) <sup>4)</sup>	388	17	4.4
Voon, et al. (2006) <sup>5)</sup>	297	10	3.4
Crockford, et al. (2008) <sup>6)</sup>	140	13	9.3
Ondo, et al. (2008) <sup>7)</sup>	211	28	13.3
Wicks, et al. (2009) <sup>8)</sup>	208	26	13

## Q 2

# パーキンソン病患者さんの病的賭博には どのような対応が考えられますか？

**A** PDにおける病的賭博には、DDSを伴うものと伴わないものがある。DDSを伴わないものはDAが原因のことが多く、DAの中でも辺縁系に多く分布するドパミンD3受容体を介した報酬系への影響が考えられ、ドパミンD3受容体結合能の高いブラミベキソールに多い印象を受ける。しかし、DAの種類による著しい差はみられていない。DA単剤よりもDAとL-ドーパの併用で誘発されやすく、高用量のDAで頻度が増える傾向はあるが、総ドパミン補充量(L-ドーパ換算量)との関係もない。危険因子としては、PDの若年発症、新規探索傾向が強いこと、本人あるいは近親者がアルコール依存症であること、衝動性レベルの高いことが挙げられる<sup>1)2)</sup>。症状出現時には運動症状を観察の上内服しているDAを減量、変更することで対処すべきである。

一方、DDSを伴う場合にはL-ドーパの影響があり、L-ドーパのような作用時間の短いドパミン作動薬を制限することが必要である。しかし、DDSを伴っている患者は過敏性が亢進しており、薬剤の減量に抵抗する場合がある。作用時間の短いL-ドーパを作用時間の長いDAに変更することも考慮されるが、DAによる病的賭博誘発の可能性も否定できない。ドパミン作動薬の変更が困難な場合には、運動症状への悪影響もあり得るが、クエチアピン、オランザピンなどの非定型抗精神病薬<sup>3)</sup>やドネペジル<sup>4)</sup>、選択的セロトニン阻害薬<sup>5)</sup>が有効だという報告もあり、注意して使用する価値はあるかもしれない。DDSに伴う病的賭博は対応が難しく、原因としてはL-ドーパ

が多いため、L-ドーパの補充療法には注意が必要である。その中でDDSの危険因子として、男性、PDの発症年齢が若いこと、ドパミン作動薬の自己調整をしていること、新規探索傾向が強いこと、抑うつ症状、アルコール依存症の病歴が挙げられており<sup>3)5)</sup>、危険因子を有する患者さんには注意が必要である。特に賭博はよほどのことがない限り主治医へ訴えることがないため危険因子を有する患者さんには家族を含めて、主治医からよく説明の上注意を促す必要がある。家族には患者本人のクレジットカードを含めた金銭管理、インターネットの接続中止や制限を行うことを依頼する必要があるかもしれない<sup>6)</sup>。病的賭博には家族介入の上のカウンセリングも必要であり<sup>7)</sup>、精神科に相談することも有効と考えられる。

病的賭博の早期発見としてSouth Oaks Gambling Screening (SOGS) というスクリーニングがあり<sup>8)</sup>、我が国のギャンブル事情に合わせて修正した修正・日本語版SOGSが作成されている(表1)<sup>7)</sup>。修正SOGSは20点満点で5点以上を病的賭博としている。このSOGSを使用することも臨床現場での病的賭博の早期発見に有効かもしれない。

このように薬物療法、非薬物療法の対処を列挙したが、実際に改善した例は少なく、長期予後を含めた適切な対策は確立していないのが現状である。病的賭博の対処としては危険因子のある症例に注意の上早期発見に心掛け、家族と共に対処を考え、薬物療法を症例ごとに試みるしかない。

表1 修正・日本語版 SOGS

1. あなたは今までに次のタイプのギャンブルの内のどれをなさいましたか？ それぞれについて“A：全然やらない”か、“B：週に1回以下の頻度でやった”か、“C：週に1回以上の頻度でやった”かのどれか一つに○を付けてください。
  - a. ボーカー、花札などのカードを使う賭け<機械を使うものは除く> (A, B, C)
  - b. 競馬、ドッグレースなど動物レース (A, B, C)
  - c. 野球賭博 (A, B, C)
  - d. 競輪 (A, B, C)
  - e. 競艇 (A, B, C)
  - f. サイコロの賭け (A, B, C)
  - g. カジノの賭け (A, B, C)
  - h. 宝くじ、数字ゲーム (A, B, C)
  - i. スロットマシン (A, B, C)
  - j. ボーリングやゴルフの勝負への賭け (A, B, C)
  - k. ボーリング・ゲームなど機械を使う賭け (A, B, C)
  - l. マージャン (A, B, C)
  - m. パチンコ (A, B, C)
  - n. その他 (A, B, C)
2. 今までに1日で賭けた金額の最高はどのくらいですか？ あてはまるもの一つに○を付けてください。  
 A：ギャンブルしない B：100円以下 C：1,000円以下 D：1万円以下 E：10万円以下  
 F：100万円以下 G：100万円以上
3. 両親にギャンブルの問題がありますか(ありましたか)？ あてはまるもの一つに○を付けてください。  
 A：父も母もギャンブルの問題があります(ありました)  
 B：父にギャンブルの問題があります(ありました)  
 C：母にギャンブルの問題があります(ありました)  
 D：父にも母にもギャンブルの問題はありません
4. ギャンブルをする人にお聞きします。負けた分を取り返そうとして同じギャンブルをしたことがどれくらいありましたか。  
 A：全然なかった B：時々取り返そうとする(負けた時の半分ぐらい)  
 C：取り返そうとすることが多い D：いつも必ず取り返そうとする
5. 本当は負けたのに勝ったと吹聴したことはありましたか？ あてはまるもの一つに○を付けてください。  
 A：全然ない(あるいは、ギャンブルをしない) B：時々あった C：たいていの場合そうした
6. ギャンブルに関して問題を感じたことはありますか？ あてはまるもの一つに○を付けてください。  
 A：いいえ B：過去にあったが、今はない C：はい
7. 最初考えた以上にギャンブルにのめり込んだことはありますか？  
 A：はい B：いいえ
8. あなたのギャンブルについて、まわりの人々に非難されたことはありますか？  
 A：はい B：いいえ
9. 自分のギャンブルのやり方やギャンブルによって生じたことについて罪悪感を感じたことがありますか？  
 A：はい B：いいえ
10. ギャンブルを止めたいのだが、止められないと感じたことがありますか？  
 A：はい B：いいえ
11. 今までにクジの券などのギャンブルの証拠を妻や子どもなど、まわりの大事な人に隠したことがありますか？  
 A：はい B：いいえ
12. 今までにお金のことで、同居している人と口論になったことがありますか？  
 A：はい B：いいえ
13. (質問12.に“はい”とお答えになった場合)その口論があなたのギャンブルをめぐって起こったことがありますか？  
 A：はい B：いいえ
14. 今までに人からお金を借りて、ギャンブルのために返せなくなったことがありますか？  
 A：はい B：いいえ
15. 今までにギャンブルのせいで仕事(や学校)の時間を犠牲にしたことがありますか？  
 A：はい B：いいえ
16. 今までにギャンブルするためやギャンブルの借金のために人からお金を借りたことがある人にお聞きします。どこで、だれから借りましたか？ 以下のそれぞれについてあてはまるものに○を付けてください。  
 a. 家計の金 b. 配偶者から c. 親戚や義理の家族から d. 銀行、サラリーローン、クレジット会社から  
 e. クレジット・カードで f. 間金融から g. 保険金や株を換算して h. 自分の財産や家族の財産を処分して i. 小切手帳を預けて

【集計方法】

質問1, 2, 3は集計しない 質問4：C, Dで1点 質問5：B, Cで1点 質問6：B, Cで1点 質問7～11：Aで1点  
 質問12：集計しない 質問13～15：Aで1点 質問16：○を付けたそれぞれについて1点

【判定】

20点満点。合計点5点以上を病的賭博とする。

(文献7より引用)

## REFERENCES

- 1) Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, et al: Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord* 22: 1757-1763, 2007
- 2) Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, et al: Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* 64: 212-216, 2007
- 3) Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, et al: Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 423-428, 2000
- 4) Ivanco LS, Bohnen NI: Effects of donepezil on compulsive hypersexual behavior in Parkinson's disease: a single case study. *Am J Ther* 12: 467-468, 2005
- 5) Evans AH, Lawrence AD, Potts K, et al: Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology* 65: 1570-1574, 2005
- 6) Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, et al: Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24: 1561-1570, 2009
- 7) 齊藤 学: 強迫的 (病的) 賭博とその治療—病的賭博スクリーニング・テスト (修正 SOGS) の紹介をかねて—。アルコール依存とアディク13: 102-109, 1996
- 8) Battersby MW, Thomas LJ, Tolchard B, et al: The South Oaks Gambling Screen: a review with reference to Australian use. *J Gamb Stud* 18: 257-271, 2002

特集 レストレスレッグス症候群

# 9. 二次性レストレスレッグス症候群について

野村 哲志\* 中島 健二\*

## はじめに

レストレスレッグス症候群(restless legs syndrome: RLS)は、原因不明の特発性と、他疾患に合併して症状が出現する二次性とに分類される。また、一般的にRLSは比較的若年で発症するものと中年期以降に発症するものに分けられるが、二次性RLSは特に中年期以降に発症するRLSに多くみられる。特発性RLSでは家族歴を有する例が多いが、50歳以前のRLSの家族歴が39%であるのに対して、50~64歳では23%、65歳以上では8%と低下していく<sup>1)</sup>こともこの事実を表している。

二次性RLSの原因としては多岐にわたるが、神経疾患としてはパーキンソン病(Parkinson's disease: PD)、ミエロパチー、ニューロパチー、遺伝性脊髄小脳変性症(spino cerebellar ataxia: SCA)などが挙げられ、腎障害、リウマチ性疾患、妊娠、鉄欠乏などでも多い(表1)。鉄欠乏は腎障害や妊娠とも関連している可能性がある。最近、RLSの認識が増すとともに、新たな疾患とRLSの合併も報告されている。

## PDとRLS

PDとRLSはいずれもドパミン製剤で治療されるため関連性が疑われているが、結論は出ておらず、頻度についても一定していない(表2)。

Ondoらは20.8%<sup>2)</sup>、Krishnanらは7.9%<sup>3)</sup>、われわれは12%<sup>4)</sup>と、PDでRLSの頻度が健常対照

表1 二次性RLSの背景

神経疾患 パーキンソン病 ミエロパチー ニューロパチー 脊髄小脳変性症 多発性硬化症 ハンチントン病 家族性痙性対麻痺 腎障害 リウマチ性疾患 関節リウマチ シェーグレン症候群 線維筋痛症 強皮症	鉄欠乏 妊娠 その他の内科疾患 クロウン病 慢性肝疾患 慢性閉塞性肺疾患 サルコイドーシス 原発性副甲状腺亢進症
---	---

群より多い傾向にあるとの報告を行った。

最近、Gomez-Estebanらは21.9%<sup>5)</sup>、Leeらも16.3%<sup>6)</sup>と報告しており、健常成人より多い傾向にあることを支持している。

一方、TanらはPDにおいてRLSがみられなかったと報告し<sup>7)</sup>、CalzettiらもPDとコントロールに差がないと報告している<sup>8)</sup>。この相違はRLS症状をwearing off徴候と見誤る可能性があるとともに、既にPD患者が内服している抗パーキンソン病薬がRLS症状を抑制している可能性も示唆される。

PDとRLSの関連因子としては、Ondoらは血清フェリチンの低値を挙げており<sup>2)</sup>、Leeらは抗パーキンソン病薬の長期使用をリスク因子<sup>6)</sup>と報告している。われわれは特発性RLSとPD合併RLSの比較より、PD合併RLSでは少ない家族歴、

\* のむら たかし, なかしま けんじ: 鳥取大学医学部医学科 脳神経医科学講座脳神経内科学分野